

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
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)
Нургузаев 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:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.
При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.
Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.
Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения 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
E-mail: masters.trade@mail.ru
Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 2 (33), 2014
Неврология. Психиатрия

Уважаемые коллеги!



Мы рады приветствовать вас в эти теплые весенние дни со страниц журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», очередной номер которого посвящен неврологии и психиатрии.

По данным ВОЗ, сегодня в мире наблюдается постепенный рост количества неврологических больных, увеличение заболеваемости нервной системы. Чаще других среди неврологических болезней встречаются цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, эпилепсия, заболевания периферической нервной системы и болезнь Паркинсона. Уровень и структура неврологических заболеваний населения Республики Казахстан по

материалам официальной статистики составил 1955,9 случаев на 100 тыс. жителей. Болезнь Паркинсона – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Эпидемиологические исследования указывают на то, что болезнь Паркинсона наблюдается во всех этнических группах и встречается с равной частотой у мужчин и женщин. Именно этой проблеме посвящены рекомендации и ряд статей.

Не оставили мы без внимания и вопросы диагностики и лечения ишемического инсульта, являющегося одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. И хотя в настоящее время создано и внедрено в клиническую практику большое количество лекарственных препаратов, защита мозга остается нерешенной задачей.

Особый интерес вызовет работа наших российских коллег «Поясничная боль – повышение эффективности терапии».

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний нервной системы.

Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации. Надеемся, что много полезного читатели найдут в рубрике «Клуб неврологов».

Желаем Вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Эпилепсия не должна оставаться в «тени»! 6

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Рекомендации по фармакологическому лечению болезни Паркинсона 16

Пролонгированный прамипексол в лечении болезни Паркинсона. Федорова Н.В. 22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза. Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С., Жумагулова К.Г., Жиенбаева Б.С., Кудайбергенова А.С., Имашева И.А., Нью М.А. 28

Новые возможности в терапии больных с мозговым инсультом. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Здесенко И.В. 35

ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Достижения в лечении ишемического инсульта: вчера, сегодня, завтра. Домашенко М.А., Пирадов М.А. 44

Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. 49

Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции. Широков Е.А. 54

Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А., Никонов А.А., Брюхов В.В., Суслин А.С., Древаль М.В., Коновалов Р.Н. 59

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: ГОЛОВНАЯ БОЛЬ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Эффективность фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина при лечении эпизодической головной боли напряжения: рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование в параллельных группах с нимесулидом в качестве контроля. R. Cerboa, V. Centonze, I. Graziolic, B. Tavolato, T. Trentie, C. Uslenghich and E. Sternierie 64

Показатели качества жизни и адаптации организма при хронических головных болях напряжения. Слюсарь Т. А., Зуева Г. А., Селянкина Ю. Н., Абраменко Ю. В. 74

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Общественные аспекты применения мелоксикама (Мовалис®) в клинической практике: эффективность и безопасность. Чичасова Н.В. 76

Применение метода стимуляционной электромиографии – декремент-теста для определения нарушения нервно-мышечной передачи. Ярошенко Т.Ф. 86

Поясничная боль - повышение эффективности терапии. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. 89

ОБЗОРЫ

Уридин и цитидин в головном мозге: их транспорт и утилизация. Мехмет Джансев (Mehmet Cansev) 94

Применение гипербарической оксигенации в лечении неврологических состояний. Чурсин В.В., Муздубаева Б.Т., Халыкин В.Л., Денисенко Э.В. 102

Эффективность Танакана® в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. Соловьева Э., Карнеев А. 105

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Спазмекс в лечении нарушений мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии. Душанова Г.А. 114

Нитресан в терапии сочетанных поражений сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Альмухамбетова Р.К., Клипицкая Н.К., Жангелова Ш.Б. 118

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Психофизиологические аспекты социально-деструктивных проявлений у современной молодежи. Каримова Р.Б. 122

Депрессия в соматической и неврологической практике. Распопова Н.И. 126

Как выбрать антипсихотик при лечении психоза? Аширбеков Б.М. 135

НОВОСТИ 138

VII Международный конгресс – 2014

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



16 мая г. Актобе

ЗКГМУ им. М.Оспанова

29-30 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

31 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины

Направления Конгресса:

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

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245,

моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Эпилепсия не должна оставаться в «тени»!



Наше общество испытывает серьезные затруднения в обсуждении проблем, связанных с психическим здоровьем. Большинство больных эпилепсией постоянно сталкиваются с предубежденным отношением к себе со стороны других людей, подвергаются выраженной социальной дискриминации и изоляции от общества. В ряде случаев психологические и социальные проблемы для больных эпилепсией являются более серьезными, чем приступы. Именно на больных эпилепсией распространяется ряд довольно жестких социальных ограничений, которые снижают качество их жизни.

О достижениях науки в понимании причин и методах диагностики эпилепсии, об эффективности адекватно подобранной терапии, о проблемах стигматизации и реабилитации мы попросили рассказать Л.О. Даирбаеву, Исполнительного директора Казахстанской Лиги против эпилепсии.

– Уважаемая Лейла Оралгазиевна, какова история становления казахстанской эпилептологии?

– Эпилептология в Казахстане развивалась также как и во всем мире – в советские годы пациенты с эпилепсией должны были состоять на учете у психиатра, что конечно же повлияло на стигматизацию пациентов с эпилепсией – они были вынуждены скрывать заболевание, либо лечиться у психиатра. В 70-е годы XX века во всем мире стали меняться представления об этом заболевании. В конце 70-х годов в Казахстане благодаря усилиям профессора С.К. Кайшибаева и Н.П. Касаткиной получила большой импульс неврологическая служба и неврологическая школа. В 1981 г. – заведующим кафедрой неврологии



Профессор Ю.И. Беляев



Профессор Р.К. Алдунгарова, профессор А.Б. Гехт (Россия) – председатель подкомиссии по странам Восточной Европы ILAE.

АГИУВ стал профессор Ю.И. Беляев. Именно с этого времени начинается период изучения эпилепсии, клинической электроэнцефалографии на кафедре.

Именно профессора Ю.И. Беляев и Роза Капсидаровна Алдунгарова являются основоположниками эпилептологии в Казахстане. В конце 80-х начале 90-х годов они успешно начинали оперировать некоторые формы фокальных эпилепсий (височных, теменных, затылочных).

2002 год – создание Казахстанской Национальной Лиги против эпилепсии, вступление в ILAE.

Январь 2003 г. – 1 конференция Казахстанской Национальной Лиги против эпилепсии.



Профессор Д. Ратинг, доктор Д. Дениг в рамках Школы эпилепсии 2011 г.



Семинар для акушеров-гинекологов «Эпилепсия у женщин» в рамках мероприятий в честь Европейского Дня эпилепсии в Перинатальном центре г. Алматы

Наша Миссия – повышение качества жизни пациентов с эпилепсией посредством проведения исследований и повышения образования для профессионалов в области эпилепсии.

Основная задача: на основе исследований разработать инновационные терапевтические и профилактические стратегии в РК, помогающие пациентам избежать последствий эпилепсии.

С 2004 по 2012 г. 1 раз в 3 мес. проводятся школы эпилепсии для врачей-неврологов (как в городе Алматы, так и в регионах Казахстана), психиатров, в том числе в 2008–2011 гг. совместно с экспертами Немецкой секции Лиги против эпилепсии.

Участие в работе экспертных комиссий, консилиумах и консультативная помощь в реанимационных отделениях городских больниц г. Алматы.

С 2009 г. консультирование перинатального центра, НЦОЗМиР г. Алматы, с 2011 г. – 1-го родильного дома (Алматы), с 2013 г. – все ЛПУ по родовспоможению г. Алматы.

С 2009 г. интегрированы программы подготовки по нейрофизиологии и клинической эпилептологии в программу тематических усовершенствований АГИУВ. Проведено 9 циклов «Введение в эпилептологию. Клиническая ЭЭГ», 6 циклов «Возрастные особенности эпилепсии и эпилептических синдромов. Основы видео-ЭЭГ мониторинга», где прошли обучение 143 человека.

Внутренняя кооперация: АГИУВ, НПЦ «Институт неврологии имени С. Кайшибаева», Центр САТР, АРДИ, школа для детей с психоневрологическими нарушениями, ТОО «Medical Company Sunkar».

Внешняя кооперация: ILAE, Российская Противоэпилептическая Лига, Немецкая секция Международной Лиги против эпилепсии, SES.

При методическом содействии ILAE проводится 2 исследовательские работы по эпидемиологии эпилепсии, 1 работа по клинко-нейрофизиологическим и диагностическим особенностям эпилепсии.

С 2012 г. проводятся образовательные семинары по эпилепсии для педагогов (совместно с Республиканским Институтом повышения квалификации педагогических кадров, г. Алматы) в рамках мероприятий, посвященных Европейскому дню эпилепсии.

2012 год – проведено 7 семинаров для смежных специальностей (Перинатальный центр г. Алматы, 1 родильный дом, Городская станция Скорой помощи г. Алматы, Городская комиссия ВТЭК г. Алматы, ГККП №16, ГККП №8, ДП №3).

Октябрь 2012 г. – Форум эпилептологов стран СНГ в Астане. Приняло участие 287 делегатов, в том числе 53 человека из стран СНГ (Россия, Белоруссия, Украина).

С февраля 2013 г. – 7 конференций в ЛПУ Алматы и Алматинской области «Эпилепсия как междисциплинарная проблема»: ЦРБ Карасайского района, ЦРБ Талгарского района, НЦОЗМиР, телеконференция по регионам Казахстана совместно с НЦОЗМиР для акушеров-гинекологов, родильный дом №4, ГККП №6, Перинатальный центр г. Костанай.

С 2013 г. – меморандум с департаментом здравоохранения г. Алматы по разработке проекта в рамках программы «Экстрагенитальная патология и беременность» – «Эпилепсия и беременность».

Сентябрь 2013 г. – семинар «Современные международные клинические рекомендации по лечению эпилепсии – ILAE 2013, NICE 2012» г. Костанай, г. Алматы, г. Шымкент (ОПНД).

Ноябрь 2013 г. – конференция с международным участием «Современная эпилептология: медицинские и социальные аспекты», в которой впервые приняли участие Президент Международной Лиги против эпилепсии профессор Э. Перукка (Италия), Президент Международного Бюро эпилепсии А. Кованис (Греция), профессор А. Хаузер (США), профессор Й. Хольтхаузен (Германия). Также в работе конференции приняла участие депутат Мажилиса РК Надежда Михайловна Петухова, которая вручила приветственный адрес от Председателя Комитета по социально-культурному развитию Мажилиса РК Д.Н. Назарбаевой.

– Какова доля эпилептических заболеваний в структуре общей заболеваемости в Республике Казахстан? Насколько официальная статистика отражает реальную ситуацию?

– Известно, что эпилепсия является одним из наиболее значимых в медицинском, психологическом и

социальном плане неврологических заболеваний.

Эпилепсия также является одним 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. У 60% пациентов эпилепсия дебютирует в детском и подростковом возрасте и по праву считается одним из основных заболеваний педиатрической неврологии.

Эпилепсия и судорожные синдромы занимают третье место в структуре неврологической заболеваемости – 19,9%. Она встречается в 10 раз чаще рассеянного склероза и в 100 раз чаще болезни двигательных нейронов – бокового амиотрофического склероза.

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. человек; в Европе эпилепсией страдает не менее чем 6 млн. человек, из них около 2 млн. – дети, а в мире эта цифра превышает 60 млн. Не менее одного приступа в течение жизни переносят 5% населения, у 20–30% больных заболевание является пожизненным. И как указывает Комитет экспертов ВОЗ, более 75% больных эпилепсией во всем мире не получают адекватного лечения [M.S. Yerby, 2000].

В Казахстане, к сожалению, мы не можем сказать с уверенностью каково количество пациентов с эпилепсией.

Согласно официальным данным МЗ РК, число пациентов с эпилепсией в 2012 г. составляло 41 187 человек (что составляет 0,25% от численности населения РК). Хотя согласно мировой статистике, где указывается, что в развитых странах распространенность эпилепсии составляет около 1%, мы можем ожидать, что реальное количество пациентов с активной эпилепсией составляет около 170 000 человек (табл. 1).

Если говорить об экономическом бремени эпилепсии, то стоимость госпитализации больного с эпилепсией составляет в среднем 60–75 тыс. тенге, или около 400–500 долл. США. Эти цифры сопоставимы с годовой стоимостью многих противоэпилептических препаратов.

Около 3% общей распространенной популяции эпилепсии госпитализируется каждый год. Госпитализация часто обусловлена приступом или обследованием по поводу приступа, включая тех, у кого диагноз установлен впервые. Количество госпитализированных больных может достигать 5 тыс. пациентов в год, средняя стоимость госпитализаций которых составляет около 250 млн. тенге, или почти 2 млн. долл. в год. Кроме того, больные эпилепсией подвержены несчастным случаям, возникающим вследствие травм, таким как ожоги или дорожно-транспортный травматизм. Часть пациентов имеет ту или иную группу инвалидности.

Экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией. В Казахстане, к сожалению, подобные ис-

Таблица 1. Количество пациентов с эпилепсией в Казахстане (по данным МЗ РК)

	2003 г.	2011 г.	2012 г.
Численность населения РК	14 866 837	16 440 124	16 909 776
Всего зарегистрировано в отчетном году	18 599 (0,13%)	35 935 (0,22%)	41 871 (0,25%)
Из них впервые выявленные	3584 (19,3%)	5803 (16,2%)	6495 (15,5%)

следования не проводились. Однако мы можем примерно предположить: среди взрослых больных эпилепсией, физически способных работать, 20–30% остаются безработными, а это около 18 тыс. взрослого населения, которые могут вносить свой вклад в развитие страны.

Таким образом, эпилепсия является достаточно серьезной социально-экономической проблемой, приводящей к значительным экономическим потерям в обществе.

В 2010–2011 гг. проводилось локальное эпидемиологическое исследование по г. Алматы по заболеваемости эпилепсией. Было выявлено, что, несмотря на положительные моменты в оказании помощи пациентам с эпилепсией в Казахстане (такие как 100% возмещение по лекарственным препаратам), основными проблемами, влияющими на качество помощи пациентам с эпилепсией в нашей стране, являются:

- отсутствие единых стандартов менеджмента эпилепсии, современных клинических протоколов;
- низкий образовательный уровень врачей ПМСМП и медицинских сестер, а также части неврологов по вопросам менеджмента эпилепсии;
- отсутствие истинных эпидемиологических данных о распространенности и заболеваемости эпилепсией и, как следствие, отсутствие координирующей системы поставок антиэпилептических препаратов, что приводит к их недостаточности для большего количества пациентов и высокие цены на препараты, которые не входят в список бесплатных препаратов, таким образом, увеличивая элементы non-compliance;
- ограниченный доступ к высокотехнологичным средствам диагностики для большинства пациентов (таким как высокопольная МРТ мозга по специальному протоколу, ЭЭГ-мониторингу, в том числе длительному (до 3–7 суток), нейропсихологическому тестированию);
- отсутствие современных интерактивных обра-

зовательных программ и специальной литературы для пациентов на казахском и русском языках, высокий уровень стигматизации;

- отсутствие нейропсихологических услуг и психосоциальной реабилитации;
- количество пациентов с эпилепсией, обратившихся за помощью значительно ниже ожидаемого;
- низкое качество жизни больных эпилепсией (из 1200 опрошенных – 86,4% не имеют работы, 55,9% не состоят в браке, 26,9% разведены, 76% являются инвалидами, 25,4% получили альтернативное лечение (акупунктура, и т.д.), 40% страдают депрессией, 25% имеют по крайней мере один эпизод суицида).

В связи с этим, в 2013 г. Казахстанской Национальной Лигой против эпилепсии совместно с кафедрой неврологии АГИУВ разработаны протоколы в соответствии с международными клиническими рекомендациями «Эпилепсия и эпилептический статус» у детей и взрослых, которые прошли экспертную оценку РЦРЗ.

– Успех лечения во многом зависит от своевременного установленного диагноза. Какие на сегодня инновационные методы диагностики внедрены в Казахстане?

– В Казахстане в настоящее время проводятся основные методы диагностики эпилепсии, такие как видео-ЭЭГ мониторинг, методы нейровизуализации (высокопольная МРТ – 1,5 Тл и выше). Однако если говорить о подходах к вопросам диагностики, например о протоколе МРТ-исследования, то при эпилепсии он имеет свои особенности для определения аномалии строения головного мозга, которые пока не применяют в наших клиниках.

Также в настоящее время в центре нейрохирургии в Астане развивается такой метод исследования, как интраоперационная электрокортикография (запись биопотенциалов мозга непосредственно с коры).

Однако успех лечения зависит не только от наличия инновационных методов диагностики, но и от правильного их применения у того или иного пациента.

– Существуют ли особенности диагностики в зависимости от типа эпилепсии?

– Конечно, да. В данном случае речь идет конкретно о фокальной эпилепсии, в рамках которой пациент может рассматриваться как потенциальный кандидат для хирургического лечения эпилепсии. И вот дальше мы говорим о тех инновационных методах диагностики, которые пока в Казахстане не применяют. Они делятся на неинвазивные (функциональная МРТ, функциональная трактография, МЭГ и др.) и инвазивные (стерео-ЭЭГ и др.). Все эти методы имеют четкие показания, которые определяются мультидисциплинарной командой специалистов, понимающих про-

блему в полном объеме. Существуют так называемые clinical guide lines, разработанные группой ученых и клиницистов, международных экспертов ILAE (ILAE Task Force Epilepsy surgery), где строго регламентируется весь алгоритм исследования.

Также в настоящее время огромное развитие получили генетические исследования в эпилептологии, которые пока у нас в Казахстане недоступны.

– Расскажите, пожалуйста, о новых методиках и подходах лечения больных эпилепсией.

– Нужно понимать, что на современном этапе есть только 2 основных метода лечения – медикаментозный и хирургический. И все современные исследования направлены в основном на развитие этих направлений (появление новых препаратов с широким спектром действия и снижением побочных эффектов, новые методики для уточнения локализации эпилептогенного очага, новые техники выполнения операции для снижения осложнений и т.п.).

Все остальные методики (такие как стимуляция мозга, кетогенная диета и т.п.) являются вспомогательными при резистентных формах, когда нет показаний для хирургического лечения и нет эффекта от АЭП.

– В ходе проведения прехирургической диагностики эпилепсии возможно ли установить один (единственный) очаг, ответственный за приступы? Насколько высока вероятность отсутствия приступов после удаления очага?

– Цель прехирургической диагностики – определение не только эпилептогенной зоны, но и всех функциональных зон у конкретного человека для повышения успеха операции.

Прехирургическое обследование должно ответить на несколько вопросов:

- Есть ли у пациента опухоль мозга или другое патологическое образование, вызвавшее развитие эпилептических приступов?
- Развиваются ли приступы из единственного эпилептогенного очага или есть несколько не зависящих друг от друга очагов эпилептической активности?
- Где находится эпилептогенный очаг?
- Какова точная локализация функциональных зон в мозге пациента?
- Возможно ли удалить эпилептогенный очаг, не нарушая важнейших функций мозга: памяти, речи, зрения и др.?

Для стандартизации некоторых понятий, указывающих на локализацию поражения; источник электрических разрядов, вызывающих приступ; отделы мозга, ответственные за клиническую симптоматику приступа, используется классификация Н. Luders:

Эпилептогенное поражение – анатомический де-

фект (органический субстрат), определяемый при нейровизуализации, который теоретически является причиной развития эпилепсии.

Зона начала приступа – корковая зона в соответствии с ЭЭГ записью.

Ирритативная зона (зона раздражения) – область коры, которая продуцирует интериктальную эпилептиформную активность на ЭЭГ.

Симптомогенная зона – область коры, которая при активации эпилептическими разрядами продуцирует первичную симптоматику приступа.

Зона функционального дефицита – область коры, которая обнаруживает функциональные нарушения при использовании методов функциональной нейровизуализации, нейропсихологического тестирования, неврологического осмотра и других тестов.

Эпилептогенная зона – область коры, в которой зарождается иктальная активность. Без эпилептогенной зоны невозможна генерация эпилептического приступа. Эта область может быть определена только теоретически. Хирургическая резекция, приводящая к прекращению приступов, означает, что удаленная область включала всю эпилептогенную зону. Однако невозможно определить, какая часть удаленной коры была неэпилептогенной. На практике перечисленные зоны не всегда совпадают. Например, ирритативная зона, т.е. расположение фокуса эпилептической активности в межприступный период, может не совпадать с зоной начала приступа и в случае, если сам приступ не регистрируется, складывается ошибочное мнение о локализации эпилептогенной зоны. Нередко местоположение эпилептических разрядов, указывающих на зону начала приступа, не соответствует клиническим симптомам приступа, так как эпилептогенная зона часто не совпадает с симптомогенной.

Это связано с тем, что инициальный разряд может стартовать из клинически «немых» регионов. В таких случаях первый клинический симптом приступа возникает только после распространения иктальной (приступной) активности на удаленные клинически значимые участки коры головного мозга. Перечисленные особенности учитываются максимально точно для проведения успешной операции.

– Возможно ли полное удаление очага, не приносящее с собой неврологические или нейропсихологические дефициты для пациента?

– Именно для этого и нужно проводить высококачественную прицельную прехирургическую диагностику, используя современные возможности. Но при этом нужно понимать – что ты ищешь, а не делать весь комплекс диагностических исследований одному пациенту, хотя это ему может быть и не было показано. И в итоге сделать неправильные выводы.

– Терапия любой нозологии требует неукоснительного соблюдения утвержденных

стандартов лечения. Ваши пациенты – особая категория больных. В приоритете соблюдение стандартов или индивидуальный подход к каждому пациенту?

– В эпилептологии необходимо соблюдение стандартов и алгоритмов лечения, основанных на доказательной медицине в сочетании с индивидуальным подходом к пациенту. Не учитывая побочные эффекты противосудорожной терапии, которые во многих случаях индивидуальны, мы не будем иметь приверженности пациента к лечению. Поэтому очень важно строить не зависимые, а партнерские отношения с пациентом. Лечение эпилепсии – это длительный процесс, как минимум 2–4 года после последнего приступа. И нужно суметь объяснить пациенту, почему нужно принимать лекарство 1–2 года, несмотря на то, что приступов уже нет. Качество жизни пациента должно стоять в приоритете.

– Зависит ли специфика лечения от гендерной принадлежности?

– Очень хороший вопрос. Да, зависит. Потому что девушки, женщины – это будущие матери. Учитывая длительность лечения, мы всегда должны помнить об этом. И обсуждать с пациенткой все вопросы, особенно касающиеся планирования беременности. В настоящее время, благодаря развитию нейрофармакологии, мы имеем в арсенале препараты, которые сводят к минимуму побочные явления на будущего ребенка женщины, принимающей противосудорожный препарат. И в настоящее время, количество женщин с эпилепсией, которые благополучно рожают детей, увеличивается с каждым годом. Это лишний раз доказывает, что эпилепсия – это курable заболевание.

– Как правило, практически все антиконвульсанты проникают через гематоэнцефалический барьер. Возможно ли внутриутробное влияние данных препаратов в будущем стать причиной различных соматических, когнитивных и поведенческих изменений?

– Исследования, проведенные K.J. Meadoretal (NEngl J Med 360:16. 2009), свидетельствуют о том, что интеллект на 3-м году жизни среди детей, родившихся у женщин с эпилепсией, принимавших во время беременности АЭП, не отличался от других детей (при применении низких доз вальпроатов).

– Существует мнение, что срыв ремиссии возможен в результате замены оригинального препарата на генерик. Вы согласны с таким мнением?

– 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 эффективностью приводит к нестабильным концентрациям препаратов в сыворотке крови, провоцирует потерю контроля над приступами 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 избегать провоцирования приступов. Появление хотя бы одного 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 одним приступом в течение года по сравнению с пациентами без приступов), 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 АЭП:

- Разная биодоступность оригинальных и генерических АЭП.
- Разрешенный диапазон отклонений генерика от оригинального препарата при определении биодоступности не гарантирует терапевтической эквивалентности.
- Более высокая частота развития побочных эффектов на генериках (56% врачей отмечают увеличение количества побочных эффектов при переключении пациентов на генерики).
- Более высокая частота развития приступов при использовании генериков (около 68% врачей отмечают развитие внезапного припадка после переключения с оригинальных препаратов на генерики).
- Более высокие дозы генериков, требуемые для достижения эффекта в сочетании с большей токсичностью.
- Более высокая частота сопутствующих назначений при терапии генериками.
- Более высокие затраты на терапию пациента.

Таким образом, мы не рекомендуем перевод с оригинального препарата на генерики пациента, находящегося в ремиссии. Другое дело, пациент с

впервые установленным диагнозом. Мы все понимаем, что не всегда есть возможность обеспечить всех пациентов оригинальными препаратами. Поэтому еще раз повторяю, лечение должно быть персонифицировано.

– Существует мнение, что даже современный уровень диагностики с использованием непрерывного (в течение 24–48 ч.) видеомониторинга во многих случаях не позволяет определить форму эпилепсии. Поэтому при выборе терапии следует отдавать предпочтение препаратам широкого спектра действия. Ваша точка зрения?

– Я согласна с таким утверждением, тем более что большая часть современных противоэпилептических препаратов относится к препаратам с множественным механизмом действия.

– Проблема фармакорезистентной эпилепсии. Насколько она решаема, ведь раньше придерживались принципа монотерапии.

– Монотерапия – это «золотой» стандарт эпилептологии. Однако, к сожалению, действительно есть формы, когда мы вынуждены прибегать к двум, а иногда трем препаратам.

Это как раз та группа пациентов (особенно с фокальными формами фармакорезистентных эпилепсий), которым необходимо проводить оценку на возможность хирургического лечения, либо генетические анализы.

– Иммунизация – очень эффективная медицинская процедура, предотвращающая ряд тяжелых и даже смертельных заболеваний. Однако в последнее время все больше внимания привлекают именно побочные действия. Насколько обосновано беспокойство родителей и врачей вероятностью ухудшений неврологического статуса после вакцинации у пациентов с неврологическими болезнями? Существует ли корреляция между вакцинацией и специфическими эпилептическими синдромами? Есть ли противопоказания к вакцинации детей, страдающих эпилепсией или находящихся в ремиссии?

– Давайте мы будем говорить об этой проблеме в рамках доказательной медицины.

Сообщения о детских эпилепсиях, связанных с вакцинациями, имеют серьезное влияние на восприятие и проведение программ вакцинации организациями здравоохранения. Однако на сегодняшний день очень мало известно о временной связи между вакцинацией и эпилепсией, а также о типах судорог, которые возникают после их проведения. Кроме того, не-

ясно, являются ли фебрильные судороги следствием действия неспецифической лихорадки, вызванной вакцинацией, или же ассоциируются с энцефалитом либо энцефалопатией вследствие применения вакцины. Именно поэтому члены Итальянской противоэпилептической лиги в сотрудничестве с Итальянским научным обществом, Итальянским обществом нейропсихиатрии, а также Итальянским обществом педиатрии решили создать руководство по вакцинации и эпилепсии. Цель данного руководства – представить современные неоднозначные данные из опубликованных сообщений и статей о возможной взаимосвязи между вакцинацией и эпилепсией для определения противопоказаний и возможных рисков при вакцинации у лиц с эпилепсией. Итоги исследования опубликованы в журнале *Epilepsia* в октябре 2013 года: *Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. Special Issue: Guidelines and Original Research from the Italian League Against Epilepsy (LICE). Vol.54, Issue supplement s 7, pages 13–22, October 2013.*

Рекомендации, предоставленные в руководстве, разрабатывались поэтапно.

В первую очередь, были созданы группы из ведущих специалистов научных сообществ, которые специализируются на лечении вакцинированных детей с эпилепсией. Затем выделили основные особенности пациентов, страдающих эпилепсией. После этого была проработана доступная медицинская литература с целью выявления всех научных данных по этому вопросу, на основании чего и составили медицинские рекомендации в соответствии с уровнями доказательности.

Для выявления оригинальных исследований (ретроспективных и проспективных), исследований типа случай – контроль (ИСК), когортных, эпидемиологических испытаний, описаний случаев, медицинских обзоров, мнений экспертов на данную тему были использованы такие базы данных, как MedLine и Кокрановская библиотека. Оценка полученной информации проводилась с помощью рекомендаций по созданию руководств и национальных программ, разработанных сотрудниками Итальянского национального института здоровья. Все рекомендации были разделены на имеющие убедительные и слабые доказательства. Оценка доказательств проводилась на основании анализа дизайна и качества исследования, клинической релевантности, а также достоверности самих доказательств. Впоследствии все доказательства были распределены на уровни, обозначенные латинскими цифрами от I до IV, где степень рекомендаций выражалась в буквах от А (наивысшая) до Е.

Уровни доказательности представлены ниже.

I⁺⁺ – высококачественный мета-анализ, системный обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) либо РКИ с очень низким уровнем предвзятости.

I⁺ – мета-анализ хорошего качества, системные обзоры или РКИ с очень низким уровнем предвзятости.

I – мета-анализ, системные обзоры или РКИ с высоким риском предвзятости.

II⁺⁺ – системные обзоры ИСК или когортных испытаний высокого качества. Системные обзоры ИСК или когортных исследований с очень низким риском предвзятости и высокой вероятностью того, что взаимосвязи случайные.

II⁺ – хорошо проведенные ИСК либо когортные исследования с низким риском предвзятости и средней вероятностью, что взаимосвязь случайная.

II – ИСК или когортные исследования с высокой вероятностью разноречивых и предвзятых данных, а также со значительным риском того, что взаимоотношения между полученными данными неслучайны.

III – неаналитические испытания, например, сообщения о случаях, серии случаев.

IV – экспертные мнения.

Следует отметить, что степень клинических рекомендаций зависит от степени убедительности доказательств, на которых рекомендации основываются, и не отражает их клиническую важность.

Степени рекомендаций рассмотрены далее.

А – как минимум, один мета-анализ, системный обзор или РКИ, оцененное как уровень I⁺⁺, непосредственно применимый для целевой популяции, либо доказательства группы А – исследования, которым присужден уровень I⁺, непосредственно применимый для целевой популяции и демонстрирующий однородность результатов.

В – группа доказательств, включая исследования, соответствующие уровню II⁺⁺, непосредственно применимому для целевой популяции и демонстрирующему однородность результатов, или доказательства, экстраполированные из исследований уровня I⁺⁺ или I⁺.

С – группа доказательств, включая исследования, соответствующие уровню II⁺⁺, непосредственно применимому для целевой популяции и демонстрирующему однородность результатов, либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня II⁺⁺.

D – доказательства уровня III или IV либо доказательства, экстраполированные из исследований уровня II⁺⁺.

Были рассмотрены следующие вопросы.

- Существуют ли противопоказания для вакцинации у пациентов с фебрильными судорогами, эпилепсией и/или эпилептической энцефалопатией?
- Может ли какой-либо вид вакцинации вызывать фебрильные приступы, эпилепсию и/или эпилептическую энцефалопатию?

Данные литературы изучались с целью выявления возможных подтверждений таких вопросов:

- Может ли вакцинация вызывать фебрильные и афебрильные приступы?
- Отличаются ли фебрильные приступы, вызванные вакцинацией, от обычных фебрильных припадков?
- Быстрее ли фебрильные или афебрильные приступы, вызванные вакцинацией, прогрессируют в эпилепсию, чем это происходит в обычных условиях?

Существует ли какая-либо связь между вакцинацией и специфическими эпилептическими синдромами?

В дополнение была собрана вся информация о возможных побочных действиях или осложнениях после проведения вакцинации у пациентов с:

- фебрильными судорогами;
- идиопатическими и симптоматическими эпилепсиями;
- эпилептической энцефалопатией.

Особое внимание акцентировалось на вопросах, касающихся фебрильных судорог.

Существуют ли противопоказания к вакцинации детей, у которых были фебрильные судороги?

Необходимо ли избегать любых видов вакцинации из-за высокого риска фебрильных судорог?

Помимо этого, были рассмотрены действия таких вакцин, как: полиомиелит, дифтерия – столбняк – коклюш (DPT), гемофильус инфлюэнца, пневмококк, менингококк, корь, эпидемический паротит и краснуха (MMR), комбинированная или некомбинированная с ветряной оспой, гриппом, гепатит А и В, туберкулез, папилломавирус человека.

В процессе сравнения доказательных баз ряда исследований был сделан вывод, что вакцинация DPT значительно увеличивает риск фебрильных приступов, что, как оказалось, связано с высокой частотой появления лихорадки как побочного эффекта данной иммунизации.

Взаимосвязь между дозировкой и возрастом не вполне ясна: некоторые данные показывают, что дети, вакцинированные в первые месяцы жизни (2–4 месяца), демонстрируют более низкий риск возникновения побочных явлений, включая и судороги.

Вакцина MMR значительно повышает риск фебрильных приступов. Это связано с высокой частотой фебрильных реакций, которые обычно возникают в первые две недели после вакцинации, в основном из-за коревого компонента. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения частоты повторных фебрильных приступов и/или эпилепсии после появления первых припадков, возникших вследствие иммунизации.

Тщательный анализ данных литературы позволил выделить следующие показания.

Некоторые вакцины, особенно DPT (цельноклеточная вакцина) и MMR (комбинированная с ветряной оспой), могут вызывать лихорадку с фебрильными судорогами.

Частота фебрильных приступов после вакцинации подобна частоте приступов у детей с/без наличия фебрильных приступов в анамнезе.

Фебрильные судороги, связанные с вакцинацией, не являются более частыми, чем те, которые вызваны любой другой причиной лихорадки.

Риск возникновения афебрильных судорог вслед за фебрильными, вызванными вакцинацией, не выше, чем у детей, у которых не наблюдались фебрильные судороги вследствие вакцинации.

После изучения всех доступных данных были сформулированы следующие рекомендации. Вакцинации должны проводиться без ограничений у детей, у которых ранее наблюдались фебрильные судороги (уровень доказательности III; степень рекомендации А). Риск фебрильных судорог не должен останавливать родителей от вакцинации их ребенка (уровень доказательности III; степень рекомендации А). Родители должны быть проинформированы о том, что некоторые вакцины могут вызывать фебрильные реакции с последующими судорогами, особенно у детей, у которых фебрильные судороги уже наблюдались, и/или их возраст составляет <6 лет.

Помимо этого, были рассмотрены вопросы касательно идиопатической и симптоматической эпилепсий.

Существуют ли противопоказания к вакцинации детей, страдающих эпилепсией или находящихся в ремиссии?

Необходимо ли избегать любого вида вакцинирования из-за тесной связи с эпилепсией?

Анализ существующей литературы дает возможность утверждать, что:

- вакцинации не вызывают появления афебрильных приступов или эпилепсии;
- корреляций между вакцинациями и какими-либо специфическими эпилептическими синдромами не существует;
- риск побочных реакций после вакцинации у детей с идиопатической или симптоматической эпилепсией не повышается.

Таким образом, были сформулированы следующие рекомендации. Вакцинации должны проводиться без ограничений у детей с идиопатическими и симптоматическими формами эпилепсии (уровень доказательности III; степень рекомендации А). Риск эпилепсии не должен останавливать родителей от вакцинации их ребенка (уровень доказательности III; степень рекомендации А).

То есть родители должны быть правильно информированы о тех или иных побочных эффектах или поствакцинальных реакциях и методах профилактики и лечения подобных явлений.

В каждом случае у больного с неврологической патологией индивидуально подбирается график иммунизации, с учетом всех особенностей заболевания. Такой индивидуальный график иммунизации состав-

ляет педиатр совместно с иммунологом, неврологом, другими специалистами, в зависимости от сопутствующей патологии. Есть и относительные, и абсолютные противопоказания от проведения некоторых профилактических прививок, о которых вам сможет рассказать лечащий врач, с учетом индивидуальных особенностей. Прививки могут быть отложены на некоторое время, или заменены на другие, или строго противопоказаны. Так, развитие очаговой неврологической патологии в ответ на проведение предыдущей такой же вакцинации является основанием для запрета на эту прививку.

Нужно помнить, что **риск развития заболевания, против которого делается прививка, выше, чем риск осложнений после вакцинации**. Родители, посоветовавшись с врачами, должны принимать правильные, грамотные, осознанные решения в отношении вакцинации своих детей. Вакцинация проводится для того, чтобы профилировать развитие тяжелых заболеваний, снизить риск осложнений.

– В статье A.L. Hartman, опубликованной в журнале *Epilepsy Research* (2013; 104; 275–279) под названием «Перемежающееся голодание – «новая» историческая стратегия в контроле эпилептических припадков?» затронута тема о лечении эпилепсии различными видами диет или пищевыми ингредиентами. Насколько эффективен такой вид терапии?

– Кетогенная диета – это метод, который доказал свою эффективность при лечении некоторых форм фармакорезистентных эпилепсий, и должен проводиться строго под контролем врача. Остальные рассуждения на тему – пока только рассуждения.

– Лейла Оралгазиевна, каковы прогнозы в лечении эпилепсии? Возможно ли удерживать под контролем приступы? Обречены ли пациенты на пожизненный прием лекарственных средств? Где в Алматы оказывают специализированную консультацию и качественную медицинскую помощь (в т.ч. хирургическую) больным эпилепсией?

В 70–80% случаев удается достичь стойкой ремиссии при лечении детских форм эпилепсии; большинство людей, страдающих эпилепсией, могут жить практически без приступов, при условии, что они получают надлежащее лечение. 90% детей с эпилепсией могут посещать обычные детские сады и школы, а 80% взрослых – нормально работать. 80% эпилептических приступов можно полностью или частично контролировать при помощи медикаментов.

Некоторые пациенты действительно должны получать довольно длительную терапию противоэпилептическими препаратами. Однако, это малая

жертва в сравнении с тем качеством жизни, которое ему дает отсутствие приступов.

В настоящее время в Алматы есть несколько лечебных учреждений, которые занимаются определенной диагностикой (SVS-лаборатория, Центр медицинских и психологических проблем), диагностикой и лечением (Центр неврологии, эпилептологии и реабилитации профессора Алдунгаровой). К сожалению, они все частные. В Астане на базе Научного центра нейрохирургии начали программу хирургического лечения эпилепсии, которая требует очень кропотливого и стандартизированного подхода плюс подготовки мультидисциплинарной бригады с обязательным включением в нее эпилептолога, нейрофизиолога, нейропсихолога и нейрохирурга, прошедших обучение в ведущих эпилептологических центрах – High Level Epilepsy Center. В эпилептологии не все так однозначно.

– В развитых странах большое внимание уделяется нейропсихологической, социальной реабилитации больных эпилепсией, вопросам улучшения качества жизни пациентов и их родственников. Что делается в данном направлении в нашей стране?

– Спасибо за очень важные вопросы, которые Вы поднимаете в рамках этого разговора!

К сожалению, вопросы нейропсихологической и социальной реабилитации пациентов – это те вопросы, которые пока не получили должного развития в нашей стране. А это очень важно! Именно поэтому, в настоящее время, мы обращаемся в МЗ РК и Парламент Республики Казахстан с предложением инициировать проект в рамках Глобальной совместной кампании Всемирной организации здравоохранения, Международной Лиги против эпилепсии и Международного Бюро эпилепсии, так называемый «Демонстрационный проект», который позволит нам определить «провалы» в системе оказания помощи пациентам с эпилепсией. Особенно это важно, так как 60% пациентов – это дети, которые вырастают. И нам нужно, чтобы они учились, создавали семьи, словом, были интегрированы в общество, так как большинство из них – это талантливые люди.

– Для выявления, диагностики и адекватного лечения больных, страдающих эпилепсией необходимы квалифицированные врачи-эпилептологи. Готовят ли в Казахстанских медицинских университетах таких специалистов?

– В первую очередь, нам нужны квалифицированные неврологи, так как эпилепсия – это заболевание неврологическое. «Эпилептологов» нигде в мире не готовят в медицинском университете. Это специализация постдипломная, «штучная», врач учится практически всю жизнь, так как здесь, помимо клиниче-



ской неврологии, требуются знания в таких областях как нейрофизиология, нейрорадиология, нейрофармакология, сомнология, генетика, психология, психиатрия, кардиология-аритмология. Лично я, например, в течение уже более 10 лет прохожу обучение в эпиптологической школе Венецианского университета, принимаю участие в различных обучающих курсах на международных конференциях.

Подготовкой специалистов в этой области неврологии во всем мире занимаются профессиональные объединения – региональные секции Международной Лиги против эпилепсии в соответствии с Международными стандартами подготовки. В связи с этим, Казахстанская Лига против эпилепсии совместно с кафедрой неврологии АГИУВ в течение уже 4-х лет проводит тематические циклы для неврологов. Также мы проводим большое количество междисциплинарных семинаров для врачей разных специальностей.

– Где практический доктор может почерпнуть информацию о новых технологиях терапии?

– Конечно же в специализированных журналах и научных интернет-сайтах, в основном на английском языке.

В настоящее время мы работаем над развитием сайта «Казахстанской Национальной Лиги против эпилепсии», где будет большая подборка современных клинических рекомендаций, статей и т.п.

– Как Вы оцениваете перспективы международного сотрудничества? Насколько соответствует система нашего здравоохранения требованиям дня в противостоянии эпилепсии?

– Мы согласны с тем, что в настоящее время существует огромный разрыв между накопившимся опытом в области лечения эпилепсии в мире и организа-

цией помощи пациентам с эпилепсией в Казахстане, и уровень знаний по эпилепсии в обществе является крайне низким.

Мы надеемся, что проведенная нами в ноябре 2013 г. конференция «Современная эпиптология: медицинские и социальные аспекты» даст серьезный импульс для развития международного сотрудничества. Для этого нужны политическая воля и официальная поддержка МЗ РК нашей инициативы по реализации «Демонстрационного проекта» в рамках Глобальной компании «Эпилепсия из тени». Подобные проекты уже реализованы во многих странах, в том числе последние в Грузии, Китае.

Целями этого проекта являются:

- Оценка распространенности и заболеваемости эпилепсией среди жителей регионов Казахстана.
- Анализ существующих «провалов» («treatmentgap») в маршруте пациента с эпилепсией.
- Разработка на основе полученных данных, а также анализа существующих в мире аналогов, алгоритмов диагностики и лечения пациентов с эпилепсией.
- Внедрение стандартизированного менеджмента эпилепсии на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Не теряем надежды, что с помощью этой публикации нас услышат.

Также, надеемся, что благодаря сотрудничеству Казахстанской Национальной Лиги против эпилепсии и внештатного главного невролога-эпиптолога МЗ РК А.М. Елубаевой нам удастся улучшить качество помощи пациентам с эпилепсией.

– Лейла Оралгазиевна, большое спасибо за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Рекомендации по фармакологическому лечению болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное неврологическое заболевание пожилого возраста с неуклонно прогрессирующим течением. На сегодняшний день отсутствуют лекарственные средства, останавливающие нейродегенеративный процесс, однако рациональное применение существующих подходов к лечению позволяет компенсировать состояние и в течение многих лет поддерживать адекватную физическую активность пациентов. Благодаря этому больные и их родственники сохраняют привычный образ жизни. В данном материале представлен обзор рекомендаций по фармакологическому лечению БП на разных стадиях, разработанных Европейской федерацией неврологических обществ и Европейской секцией Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES). Рекомендации опубликованы в журнале *European Journal of Neurology* (2013; 20: 5–15).

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, которое возникает вследствие избирательной гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. Снижение численности дофаминергических нейронов и количества выделяемого ими дофамина нарушает дофаминергическую иннервацию стриатума, что обуславливает клиническое ядро болезни в виде сочетания акинезии, тремора покоя, ригидности и постуральной неустойчивости. В некоторых случаях при БП страдают ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, вегетативные ядра ствола, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, кора больших полушарий. Поражение этих структур приводит к дополнительным проявлениям болезни, таким как депрессия, деменция, вегетативная недостаточность, снижение обоняния, нарушение моторики кишечника, при сохранности атаксии, полифагии и полидипсии. Несмотря на значительные достижения в области лечения БП, это заболевание по-прежнему представляет ряд проблем для врачей. Ниже приведен обзор рекомендаций по лечению БП и связанных с ней нарушений.

Лечение пациентов на ранних стадиях БП

Применение селегилина на ранних стадиях БП на несколько месяцев отсрочивало необходимость начала дофаминергической терапии (класс I и II).

В исследовании Национального общества по изучению болезни Паркинсона ADAGIO пациенты с ранее не леченной БП были рандомизированы в группы разагилина в дозах 1 и 2 мг/сут. (в течение 72 недель) или плацебо

(36 недель с последующим переходом на разагилин). При этом первичный анализ результатов ADAGIO позволил предположить способность разагилина по 1 мг замедлять течение болезни. При вторичном анализе установлено, что потребность в дополнительной противопаркинсонической терапии была ниже в группах разагилина в дозах 1 и 2 мг по сравнению с таковой при приеме плацебо.

Так, при раннем начале лечения

Практические рекомендации по лечению ранней стадии ранее не леченной БП

Выбор препарата зависит от влияния на восстановление моторных нарушений (лучше с леводопой), с учетом риска развития двигательных (чаще – у пациентов более молодого возраста, отсрочиваются при лечении агонистами) и нейропсихиатрических осложнений (чаще – у пациентов пожилого возраста, при когнитивных нарушениях, более выражены при приеме агонистов).

Варианты лечения

Ингибитор моноаминоксидазы В (иМАО-В) (селегилин, разагилин) (уровень доказательности А).

Пероральные или трансдермальные агонисты дофамина. Эффективны прамипексол, пирибедил, ропинирол и ротиготин (уровень доказательности А). Начальное лечение агонистами может быть рекомендовано более молодым пациентам (GPP). Производные спорыньи не рекомендуются в качестве терапии 1-й линии из-за риска фиброзных реакций.

Леводоба является наиболее эффективным симптоматическим средством (уровень доказательности А). Формы препарата с контролируемым высвобождением или дополнение лечения энтакапоном неэффективны в задержке развития моторных осложнений (уровень доказательности А). Амантадин или антихолинэргетики (уровень доказательности В).

Примечание: GPP – строгие научные доказательства отсутствуют, информация основана на мнении экспертов.

разагилином основной результат (модификации заболевания) достигался при применении дозы 1 мг, но не 2 мг (Olanow et al., 2009). Это указывает на возможную эффективность разагилина по 1 мг/сут. для компенсации заболевания.

В таблице представлены основные препараты для лечения БП и практические рекомендации по их применению.

Лишь в одном контролируемом плацебо испытании был сделан вывод о модификации заболевания при приеме леводопы (класс I) (Fahn et al., 2004). Согласно данным Rajput (2001), использование препаратов леводопы способствует улучшению выживаемости (класс III).

Данные относительно модификации БП при приеме агонистов дофамина отсутствуют (класс I) (Olanow et al., 1995; Parkinson Study Group, 2002; Rascol et al., 2000; Whone et al., 2003; Oertel et al., 2006). Кроме того, нет исследований, в которых бы изучалась эффективность антихолинергических средств, амантадина, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), рилузола (класс II), коэнзима Q₁₀ (класс II), глialного нейротропного фактора (класс II) и витамина E (класс I) (Jankovic, Hunter, 2002; Shults et al., 2002; Nutt et al., 2003; Parkinson Study Group, 1989).

Симптоматическая фармакотерапия паркинсонизма

Согласно общим принципам симптоматического лечения БП, учитываются стадии и степени тяжести паркинсонизма. На ранней стадии БП в случае отсутствия функциональных расстройств, негативно влияющих на повседневную жизнедеятельность (способность к трудовой деятельности, самообслуживанию, самостоятельное передвижение, общение), ограничиваются назначением препаратов с предполагаемым нейропротекторным действием.

Наличие нарушений, приводящих к ухудшению функционирования и качества жизни больного, определяет необходимость применения дофаминергических препаратов. В начале заболевания назначается монотерапия,

Таблица. Уровни доказательности рекомендаций для лечения ранних стадий БП

Терапевтические вмешательства	Уровни доказательности	
	Симптоматический контроль паркинсонизма	Профилактика моторных осложнений
Леводopa	Эффективно (уровень A)	Нет данных
Леводopa CR ⁵	Эффективно (уровень A)	Неэффективно (уровень A)
Апоморфин	Не используется ¹	Не используется ¹
Бромкриптин ²	Эффективно (уровень B)	Эффективно (уровень B)
Каберголин ²	Эффективно (уровень B)	Эффективно (уровень A)
Дигидроэргокриптин ²	Эффективно (уровень A)	Не рекомендуется ³
Лизурид ²	Эффективно (уровень B)	Эффективно (уровень C)
Перголид ²	Эффективно (уровень A)	Эффективно (уровень B)
Пирибедил	Эффективно (уровень C)	Не рекомендуется ³
Прамипексол	Эффективно (уровень A)	Эффективно (уровень A)
Прамипексол CR ⁵	Эффективно (уровень A)	Нет доступных данных
Ропинирол	Эффективно (уровень A)	Эффективно (уровень A)
Ропинирол CR ⁵	Эффективно (уровень A)	Не рекомендуется ³
Ротиготин ⁶	Эффективно (уровень A)	Не рекомендуется ³
Селегилин	Эффективно (уровень A)	Неэффективно (уровень A)
Разагилин	Эффективно (уровень A)	Не рекомендуется ³
Энтакапон ⁴	Не рекомендуется ³	Неэффективно (уровень A)
Толкапон ⁴	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³
Амантадин	Эффективно (уровень B)	Не рекомендуется ³
Антихолинергетики	Эффективно (уровень B)	Не рекомендуется ³
Реабилитация	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³
Хирургическое лечение	Не используется	Не используется

Примечания: ¹ – на ранних стадиях БП апоморфин подкожно не используется; ² – производные спорыньи не могут быть рекомендованы в качестве 1-й линии лечения по причине риска фиброза сердечного клапана; ³ – невозможно рекомендовать по причине недостаточных данных; ⁴ – трансдермальный пластырь; ⁵ – CR-контролируемое высвобождение; ⁶ – энтакaпон и толкапон необходимо всегда принимать с леводопой; по причине гепатотоксичности толкапон не рекомендуется на ранних стадиях БП.

а на этапе снижения эффективности при прогрессировании патологии переходят к комбинированному лечению.

Антихолинергические средства

Антихолинергические препараты были первыми средствами, которые стали использовать для лечения БП.

Монотерапия

В трех испытаниях II класса было установлено, что монотерапия борнаприном и бензгексолом эффективнее плацебо в улучшении моторных функций (Iivanainen, 1974; Parkes et al., 1974; Cooper et al., 1992). При паркинсоническом треморе бипериден был настолько же эффективен, как и апоморфин (класс III). В двух систематических обзорах сделан вывод, что антихолинергетики оказывают незначительное влияние на двигательные функции, а данные об их положительном эффекте на тремор не являются убедительными (Katzen-schlager et al., 2003; Goetz et al., 2002).

Дополнение лечения

В исследованиях II класса изучали эффективность тригексифенидила, бензотропина и борнаприна у пациентов, принимавших леводопу (Martin et al., 1974; Tourtellotte et al., 1982; Cantello et al., 1986). Данные двух систематических обзоров свидетельствуют о минимальном влиянии на симптомы БП. Результаты, касающиеся влияния на тремор, не являются убедительными (Katzen-schlager et al., 2003; Goetz et al., 2002).

Отсутствуют исследования, в которых бы изучали эффективность антихолинергических препаратов в профилактике моторных осложнений.

Безопасность

Клиническое применение антихолинергиков должно быть строго дифференцированным ввиду частого развития таких побочных реакций, как ослабление когнитивных функций, деменция, галлюцинации, тазовые расстройства. Полагают, что это может быть связано со специфическим эффектом воздействия данного класса препаратов на холинергические нейроны коры, особенно у больных БП с повышенным ри-

Практические рекомендации по начальной терапии у пациентов с БП без моторных осложнений

Пациент не принимает дофаминергические средства

Если лечение пациента начато иМАО-В, антихолинергетиками, амантадином или комбинацией этих препаратов, в последующем может потребоваться дополнение лечения леводопой или агонистами дофамина (GPP).

Пациент принимает дофаминергические средства

Увеличение дозы (GPP).

Замена одного агониста другим (уровень доказательности C).

Добавление леводопы (GPP).

При приеме леводопы:

- увеличение дозы (GPP)
- добавление агониста (GPP)
- добавление ингибитора КОМТ (GPP).

Пациенты с выраженным тремором

Антихолинергетики (GPP).

Клозапин (уровень доказательности B).

Бета-блокаторы (пропранолол).

Глубокая стимуляция мозга.

ском развития деменции (класс IV) (van Herwaarden et al., 1993).

Амантадин

Механизм действия амантадина связывают со способностью увеличивать синтез дофамина в пресинаптических терминалях и его высвобождение в синаптическую щель, а также с торможением обратного захвата дофамина пресинаптической мембраной. Показано, что при БП нарушается баланс не только между дофамином и ацетилхолином, но и между дофамином и глутаматом. В результате наступает относительное или абсолютное преобладание действия возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. При этом увеличивается приток ионов Ca^{++} в нейроны, повышается уровень ацетилхолина в нейронах полосатого тела, активируются холинергические

системы и появляются или усиливаются тремор, ригидность и акинезия. Повышение концентрации ионов Ca^{++} в nigrostriарных нейронах способствует дегенерации этих нейронов. Возбуждающее действие глутамата опосредуется через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Амантадин является антагонистом NMDA-рецепторов. Применение амантадина снижает патологическое преобладание глутаматергической системы. Снижается уровень ацетилхолина в полосатом теле, уменьшаются тремор, ригидность, акинезия. Уменьшение концентрации ионов Ca^{++} в nigrostriарных нейронах сокращает потенциал дегенеративного процесса (нейропротекторное действие).

Монотерапия

В исследованиях II класса и систематических обзорах были сделаны выводы, что вследствие применения монотерапии амантадином при паркинсонизме отмечается улучшение (Parkes et al., 1974; Cox et al., 1973; Butzer et al., 1975; Fahn, Isgreen, 1975; Goetz et al., 2002; Crosby et al., 2003).

Дополнение лечения

Комбинация амантадина с антихолинергическими препаратами демонстрировала лучшие результаты в сравнении с плацебо (класс II) (Appleton et al., 1970; Jorgensen et al., 1971). Кроме того, имел место положительный эффект при добавлении амантадина к леводопе (класс II) (Savery, 1977; Fehling, 1973).

Отсутствуют исследования, посвященные эффективности амантадина в профилактике моторных осложнений.

Безопасность

Побочные реакции при приеме амантадина встречаются редко и проявляются ортостатической гипотензией, тревогой, бессонницей, сухостью во рту, «мраморностью кожи», отеками голеней, зрительными иллюзиями и эпизодами возбуждения. Перечисленные симптомы проходят при снижении дозы или отмене препарата (Goetz et al., 2002).

Леводопы

ДОФА-содержащие средства наиболее эффективны при паркин-

сонизме и рассматриваются как базовая терапия БП. В настоящее время применяются препараты, содержащие леводопу, с одним из ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы – карбидопой или бенсеразидом. Леводопу действует путем превращения в дофамин и обычно комбинируется с ингибитором декарбоксилазы (бенсеразид/карбидопу).

Леводопу проникает через гематоэнцефалический барьер и, превращаясь затем в нейротрансмиттер дофамин, восстанавливает его резерв в головном мозге. Адекватное назначение этого лекарственного средства позволяет поддерживать стабильную эффективность лечения в течение 7 лет и более, одновременно сохраняя качество жизни и увеличивая ее продолжительность.

В то же время длительное прогрессирующее течение заболевания приводит к изменению типичной клинической картины БП. Могут появляться двигательные флуктуации (застывания, феномен изнашивания однократной и суточной дозы, феномен включения-выключения) и лекарственные дискинезии. Развитию подобных феноменов способствуют прогрессирующая дегенерация nigrostriарных нейронов, денервация стриатума, изменение функции дофаминовых рецепторов, а также нарушение способности нейронов к захвату леводопы, синтезу дофамина из леводопы, хранения дофамина и высвобождения его в синаптическую щель.

Таким образом, несмотря на значительный симптоматический эффект, в течение нескольких лет от начала проведения терапии леводопой у многих пациентов развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных флуктуаций и разнообразные по своей феноменологии лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.п.). Механизм их развития связывают с ухудшением функции и уменьшением числа пресинаптических D₂-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также развитием де-

нервационной десенситизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриарной области. Такая «мозаичность» функционального состояния рецепторов D₂ (и частично D₃) приводит к клинически противоположным осложнениям: от феномена «замораживания» до разнообразных гиперкинезов – хореических, миоклонических, торсионно-дистонических.

Стандартные формы леводопы

Монотерапия. Эффективность леводопы считается оптимальной (Goetz et al., 2002; Levine et al., 2003). В испытании I класса подтверждено значимое, зависимое от дозы снижение показателей по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (UPDRS) при сравнении с плацебо (Fahn et al., 2004). Препарат обеспечивает лучший симптоматический эффект, чем ропинирол (класс I), прамипексол (класс I), перголид (класс I), лизурид (класс III) и каберголин (класс I) (Holloway et al., 2004; Oertel et al., 2006; Kulisevsky et al., 1998; Whone et al., 2003; Rinne, 1989; Rinne et al., 1997).

Дополнение лечения. В клинической практике широко используется добавление леводопы к другим противопаркинсоническим средствам у пациентов со стабильной БП для улучшения контроля симптомов (GPP).

Профилактика моторных осложнений. Сокращение интервала между дозами и уменьшение дозировок может отсрочить появление моторных осложнений.

Безопасность. Побочные эффекты включают моторные осложнения, факторами риска которых являются более молодой возраст, большая продолжительность заболевания и доза леводопы (Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001; Jankovic, 2005). Нейропсихиатрические осложнения редко возникают на ранних стадиях заболевания (Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001). Могут наблюдаться желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые дисфункции (Goetz et al., 2002; Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001; Jankovic, 2005; Adler, 2005).

Леводопу CR

Монотерапия. Стандартные формы леводопы и леводопу CR обеспечивают схожий контроль симптомов у лиц с впервые диагностированной БП (класс I), а также у пациентов с продолжительным заболеванием без моторных флуктуаций (класс I) (Koller et al., 1999; Goetz et al., 1988).

Профилактика моторных осложнений. Леводопу CR не задерживает развитие моторных осложнений при сравнении со стандартной ее формой (класс I) (Koller et al., 1999; Lees, 1987; Block, 1997).

Ингибиторы МАО-B

Селегилин и разагилин ингибируют активность моноаминоксидазы типа B, препятствуя распаду дофамина (Olanow, Riederer, 1996). В отличие от селегилина для перорального приема, буккальные формы селегилина и разагилина не метаболизируются до амфетамина.

Монотерапия

В пяти из шести исследований (класс I и II) и мета-анализе сделан вывод о незначительном симптоматическом действии селегилина (Parkinson Study Group, 1989).

В двух крупных контролируемых плацебо исследованиях у пациентов с БП на ранних стадиях (класс I) была продемонстрирована умеренная польза разагилина (Parkinson Study Group, 2002, 2004; Olanow et al., 2009).

Дополнение лечения

Противоречивы данные о целесообразности добавления селегилина к другим антипаркинсоническим средствам у пациентов без моторных флуктуаций (класс I) (Przuntek, Kuhn, 1987; Sivertsen et al., 1989; Nappi et al., 1991; Lees, 1995; Larsen, Boas, 1997).

Профилактика моторных осложнений

Селегилин не показал влияния на профилактику моторных осложнений (класс I и II) (Larsen et al., 1999; Shoulson et al., 2002; Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993). Отсутствуют исследования, посвященные разагилину.

Безопасность

Могут иметь место дофаминергические побочные эффекты. Риск развития гипертензии, вызванной тирамином («эффект сыра»), является низким (Heinonen, Myllyla, 1998). иМАО-В связаны с риском развития серотонинового синдрома, в частности при сочетании с другими серотонинергическими препаратами.

Ингибиторы КОМТ

Ингибиторы КОМТ уменьшают метаболизм леводопы, увеличивая период полувыведения из плазмы крови и продолжительность действия препарата.

Монотерапия

В качестве монотерапии ингибиторы КОМТ не применяются. Их всегда назначают совместно с леводопой.

Дополнение лечения

Испытания (класс I и II) толкапона и энтакапона продемонстрировали небольшое преимущество препаратов, в основном относительно повседневной активности по шкале UPDRS, но эти результаты не были постоянными (Waters et al., 1997; Dupont et al., 1997; Myllyla et al., 2001; Brooks, Sagar, 2003).

Леводопу, карбидопу и энтакапон показали пограничную значимость действия при сравнении с леводопой/карбидопой по оценкам частей II и III шкалы UPDRS и отсутствие или минимальное влияние на флуктуации (Fung et al., 2009). В исследовании FIRSTSTEP леводопу, карбидопу и энтакапон сравнивали с леводопой/карбидопой у пациентов с впервые диагностированной БП (Hauser et al., 2009). Значимые различия обнаруживались в показателях частей II и III шкалы UPDRS, но не части III (класс I) (Hauser et al., 2009).

Профилактика моторных осложнений

В испытании STRIDE-PD (класс I) сравнивали леводопу/карбидопу/энтакапон и леводопу/карбидопу, в обеих группах использовалась одинаковая целевая доза леводопы (100 мг четыре раза в день) (Stocchi et al., 2010). Время до появления дискинезии было значимо меньшим в

группе пациентов, применявших леводопу/карбидопу/энтакапон.

Безопасность

Ингибиторы КОМТ вызывают дофаминергические реакции. У 3–5% пациентов отмечается диарея на протяжении 2–3 месяцев после начала лечения, что может привести к отмене препарата. Толкапон иногда связан с повышением активности ферментов печени, и в нескольких постмаркетинговых исследованиях выживаемости сообщалось о летальной гепатотоксичности. Европейское медицинское агентство не приостановило разрешение на применение толкапона у пациентов, у которых отсутствовал терапевтический ответ на лечение другими ингибиторами КОМТ, но потребовало провести строгий мониторинг функции печени (EMA, 2006).

Агонисты дофамина

Из 10 агонистов дофамина, используемых для лечения БП, которые представлены на рынке, пять являются производными спорыньи (бромкриптин, каберголин, дигидроэргокриптин, лизурид, перголид) и пять не относятся к таковым (апоморфин, пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротигодин).

За исключением апоморфина и ротигодина, которые вводятся подкожно и трансдермально соответственно, все другие препараты используются перорально (Katzenschlager et al., 2005; Rascol, Perez-Lloret, 2009). В настоящее время доступны формы прамипексола и ропинирола с контролируемым высвобождением (Stocchi et al., 2008; Hauser et al., 2010).

Монотерапия

Дигидроэргокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил и ротигодин эффективны на ранних стадиях БП (класс I) (Giladi et al., 2007; Jankovic et al., 2007; Parkinson Study Group, 2003; Barone et al., 1999; Adler et al., 1997; Rascol et al., 2006; Shannon et al., 1997; Kieburtz, 2011; Bergamasco et al., 2000), бромкриптин и каберголин – вероятно эффективны (класс II и III) (Rinne et al., 1997; Riopelle, 1987; Montastruc et al., 1994; Rinne et al., 1998), лизурид –

возможно эффективен (класс IV) (Rinne, 1989).

Рандомизированное исследование, посвященное прамипексолу с длительным высвобождением, в котором сравнивали препарат со стандартной его формой и плацебо, продемонстрировало схожие эффективность и переносимость в обеих группах приема препарата (Hauser et al., 2010).

Леводопу эффективнее любого из агонистов дофамина для перорального приема. Через пять лет процент пациентов, которые могли продолжать монотерапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин, перголид, прамипексол и ропинирол), прогрессивно снижался до 20% (класс I) (Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993; Montastruc et al., 1994; Rinne et al., 1998; Oertel et al., 2006; Parkinson Study Group, 2000; Rascol et al., 2000; Hauser et al., 2007).

Отсутствуют исследования, в которых бы оценивали предпочтительность стратегий начала лечения с агонистов дофамина (бромкриптин и лизурид) с последующим дополнением леводопой (класс II) или комбинации агониста дофамина с леводопой в первые месяцы терапии (Przuntek et al., 2006; Allain et al., 2000).

Сомнительными являются сообщения о каких-либо клинически значимых различиях между агонистами дофамина. Ропинирол с длительным высвобождением не превосходил таковой с немедленным высвобождением (Stocchi et al., 2008). Также не были продемонстрированы отличия между ротигодином и ропиниролом (класс I) (Giladi et al., 2007).

Отсутствуют сравнительные исследования эффективности агонистов дофамина с другими противопаркинсоническими средствами.

Дополнение лечения

Большинство агонистов дофамина эффективны в лечении паркинсонизма у пациентов, которые ранее принимали леводопу (класс I) (Dewey et al., 2001; Guttman, 1997; Mizuno et al., 2003; Hutton et al., 1996; Olanow et al., 1994; Ziegler et al., 2003; Pinter et al., 1999; Pogarell et al., 2002; Moller et al., 2005). Доступны доказа-

Долгосрочное влияние амантадина на ятрогенную дискинезию

Леводопа-индуцированной дискинезией (ЛИД) называют непроизвольные движения, которые обычно возникают на фоне длительного лечения леводопой. ЛИД развивается у трети больных в течение первых двух лет лечения леводопой и более чем у половины больных после пяти лет терапии [2, 24]. Ранний возраст начала болезни Паркинсона (БП), тяжелое течение заболевания и высокие дозировки леводопы повышают риск развития ЛИД.

Согласно результатам недавно проведенного исследования AMANDYSK, у пациентов с БП, которые страдают ЛИД, амантадин может сохранять свою эффективность в течение нескольких лет. По словам доктора О. Rascol из Клинического исследовательского центра и университетской больницы в Тулузе (Франция), данное открытие идет вразрез с общей идеей, что эффективность амантадина быстро ослабевает в течение нескольких месяцев.

Доктор Rascol также отметил, что в настоящее время амантадин является единственным пероральным активным препаратом на фармацевтическом рынке, который может быть назначен без специального мониторинга для улучшения ЛИД у пациентов с БП. Кроме того, амантадин экономически доступен.

Амантадин может вызывать побочные эффекты, и не все лица с БП могут переносить его, особенно в дозах, которые обычно эффективны при дискинезии (>200 мг/сут.). Тем не менее, амантадин следует рассматривать в качестве препарата первого выбора для улучшения ЛИД, до снижения суточной дозы леводопы (что ухудшает симптомы паркинсонизма), прежде чем рассматривать сложные и дорогостоящие стратегии, такие как глубокая стимуляция мозга или постоянные инфузионные системы.

Исследование с параллельными группами включало 56 пациентов с БП и ЛИД, которые получали амантадин (≥ 200 мг/сут.) в течение не менее шести месяцев и в среднем 3,4 года. Участники были рандомизированы для приема амантадина ($n=27$) или плацебо ($n=29$). Основным критерий оценки определяли через три месяца. Тяжесть дискинезии и ее продолжительность оценивали как сумму баллов по унифицированной рейтинговой шкале при болезни Паркинсона (UPDRS). Более значительное ухудшение дискинезии ($p=0,003$) наблюдалось у пациентов, принимавших плацебо (1,7; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,9 до 2,4), по сравнению с группой амантадина (0,2; 95% ДИ от -0,4 до 0,8). Вторичные критерии оценки включали шкалу аномальных непроизвольных движений (AIMSe). Число пациентов, которые были в связи с ухудшением ЛИД, и количество ежедневных часов со значительной дискинезией указывали на большее ухудшение у больных, прекративших прием амантадина.

Таким образом, полученные результаты должны помочь отбросить все существующие опасения по поводу краткосрочной продолжительности эффекта амантадина при ЛИД и проинформировать практикующих специалистов о возможности отказа от превентивного назначения препаратов из группы холиноблокаторов.

тельства II класса для дигидроэргокриптина и лизурида.

Профилактика моторных осложнений

Испытания I класса продемонстрировали, что раннее применение агонистов дофамина при сравнении с леводопой может снизить возникновение моторных осложнений (Rinne et al., 1998; Bracco et al., 2009). О схожих выводах сообщалось для бромкриптина (класс II) (Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993; Montastruc et al., 1994; Hely et al., 1994). Данные продолжительного катамнестического наблюдения указывают на небольшие различия результатов лечения между пациентами, которые изначально были рандомизированы для приема агониста дофамина (бромкриптин, прамипексол, ропинирол) или леводопы (Hauser et al., 2007; Hely et al., 2005).

В рандомизированном исследовании для оценки времени по-

явления дискинезии сравнивалось добавление ропинирола длительного высвобождения к леводопе у больных, симптомы которых недостаточно контролировались приемом леводопы (класс I) (Watts et al., 2001). Дискинезия развивалась у 3% пациентов, принимавших ропинирол с длительным высвобождением, и у 17% больных группы леводопы. Время до возникновения дискинезии было значимо большим в группе ропинирола.

Отсутствуют данные относительно того, что одни агонисты дофамина могут быть эффективнее других в увеличении времени появления моторных осложнений. Опубликовано лишь одно сравнительное исследование II класса (ропинирола с бромкриптином, в котором не было показано каких-либо различий в дискинезиях на протяжении трех лет (Korczyn et al., 1999).

Отсутствуют сравнительные ис-

следования эффективности агонистов с другими противопаркинсоническими средствами.

Безопасность

Галлюцинации, сонливость и отеки нижних конечностей намного чаще встречаются при приеме агонистов дофамина, чем леводопы (класс I) (Rascol et al., 2000; Holloway et al., 2004; Bracco et al., 2009; Etminan et al., 2005; Avorn et al., 2005). Риск плевропульмонального, ретроперитонеального фиброза и фиброза сердечного клапана чаще имеет место при приеме производных спорыньи, чем других агонистов дофамина (van Camp et al., 2004; Antonini, Roewe, 2007). Недавно было установлено, что расстройства контроля над импульсами являются побочным действием агонистов дофамина (5–15%). Факторы риска включают личностные черты и более молодой возраст (Antonini et al., 2009; Rossi et al., 2010).

Пролонгированный прамипексол в лечении болезни Паркинсона



Федорова Н.В.
Кафедра неврологии РМАПО,
Центр экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ, г. Москва

Агонисты дофаминовых (ДА) рецепторов обеспечивают стимуляцию ДА-рецепторов в головном мозге, восполняя дофаминергический дефицит при болезни Паркинсона (БП). Прамипексол применяется с 1996 г. при ранних и развернутых стадиях БП, его клиническая эффективность доказана во многих рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых исследованиях. С 2009 г. в странах Европы и США применяется прамипексол с постепенным освобождением (пролонгированный) действующего вещества – ППВ, который назначается 1 раз в сутки. К его преимуществам относятся стабилизация концентрации препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, что обеспечивает постоянную дофаминергическую стимуляцию постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Однократный прием ППВ повышает приверженность больного БП регулярному лечению. Две формы прамипексола – постепенного и немедленного высвобождения – отличаются лишь скоростью реализации активного вещества из содержимого таблетки. Обе формы содержат одинаковую активную субстанцию, имеют сходные профиль взаимодействия с ДА-рецепторами и фармакотерапевтическую эффективность.

Использование агонистов дофаминовых рецепторов (АДАР), непосредственно стимулирующих дофаминовые (ДА) рецепторы в головном мозге, – важная стратегия в лечении болезни Паркинсона (БП). Преимущества АДАР нового поколения по сравнению с препаратами леводопы:

- непосредственная стимуляция ДА-рецепторов;
- отсутствие метаболического преобразования;
- отсутствие конкуренции с аминокислотами пищи за всасывание в кишечнике и проникновение через гематоэнце-

фалический барьер;

- длительный период полувыведения, обеспечивающий стабильную, близкую к физиологической, стимуляцию ДА-рецепторов, что в свою очередь снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий;
- отсутствие окислительного метаболизма, который может ускорять апоптоз нейронов;
- потенциальное нейропротекторное действие.

Эффект АДАР зависит от типа ДА-рецепторов, с которыми

они взаимодействуют. Подтипы ДА-рецепторов отличаются локализацией на пре- и постсинаптических мембранах и чувствительностью к эндогенному ДА и АДАР. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D_2 -рецепторов; роль ауторецепторов выполняют D_2 - и D_3 -рецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и высвобождение дофамина. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротекторный эффект АДАР. Выделяются две группы АДАР: эрголиновые и неэрголиновые производные.

Прамипексол в лечении болезни Паркинсона

Прамипексол (мирапекс) – **не-эрголиновый АДАР**, применяется с 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП. Препарат избирательно воздействует на D_2 - и D_3 -рецепторы; быстро абсорбируется при пероральном приеме, его биодоступность – более 90%; он минимально взаимодействует с ферментами печени, не вызывая взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Период полувыведения прамипексола составляет 8–12 ч. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологической, стимуляцию постсинаптических DA -рецепторов по сравнению со стандартными препаратами леводопы, период полужизни которых – от 1 до 1,5 ч.

Клиническая эффективность прамипексола доказана в большом количестве как длительных, так и непродолжительных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых исследований при лечении ранних и развернутых стадий БП [1–3].

При монотерапии прамипексолом ранних стадий БП снижается степень выраженности двигательных нарушений: показатели рейтинговой шкалы UPDRS (III часть) уменьшаются в среднем на 25%, значительно улучшается повседневная активность.

Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП достаточно долго (более 3 лет) могут оставаться только на монотерапии прамипексолом, так как его эффективность на ранних стадиях почти сопоставима с таковой препаратов леводопы.

При прямом сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии БП (исследование CALM-PD) отмечено значительное уменьшение двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий при использовании прамипексола [4].

Многочисленные исследования эффективности прамипексола при развернутых стадиях БП у пациентов с моторными флуктуациями и

лекарственными дискинезиями выявили, что добавление прамипексола к леводопе в составе комбинированной терапии улучшает в среднем показатели повседневной активности; уменьшает степень двигательных нарушений на 25%. При этом наблюдается снижение продолжительности периодов «выключения», увеличивается продолжительность периода «включения»; кроме того, уменьшается степень выраженности лекарственных дискинезий пика дозы, что позволяет снизить суточную дозу леводопы на 10–30%.

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни пациентов с труднокурабельной дрожательной формой заболевания [5]. Тремор встречается у 70–75% больных БП, при этом он часто имеет постуральный и кинетический компоненты, что в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов.

Важно, что прамипексол не взаимодействует с D_1 -рецепторами, стимуляция которых, согласно экспериментальным данным, приводит к развитию лекарственных дискинезий.

Благодаря селективной стимуляции D_3 -рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на когнитивные функции и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D_3 -рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффекты) [6]. Депрессия при БП связана с нарушениями физиологического метаболизма мозга. Возможно, недостатком выработки дофамина объясняется нарушение регуляции эмоций; кроме того, имеет значение изменение выработки норадреналина и серотонина. При БП обнаруживают дегенерацию дофаминергических, серотонинергических, норадренергических и холинергических нейронов [7]. Потеря нейронов в *locus coeruleus* иногда более значительна, чем в черной субстанции. Дисфункция миндалевидного ядра, медиодорзального таламуса, вентрального стриатума,

являющихся частью лимбической системы, также играет определенную роль в возникновении аффективных расстройств при БП [8]. Депрессия ухудшает повседневную активность, уменьшает готовность больного выполнять назначения врача, отягощает течение основного заболевания, повышает риск развития деменции при БП. Кроме того, депрессия у больного БП значительно ухудшает качество жизни его родственников или ухаживающих за ним лиц. На фоне применения прамипексола в большинстве случаев не требуется дополнительного назначения какого-либо антидепрессанта, более того, появляется возможность отменить антидепрессанты, которые больной уже принимает, что позволяет избежать полипрагмазии и взаимодействия лекарственных средств.

К недостаткам короткодействующих АДАР можно отнести колебания концентрации препарата в плазме при 3-кратном приеме в течение суток; снижение концентрации лекарственного средства в ночное время, что ухудшает контроль моторных и немоторных ночных симптомов. В клинической практике препараты с длительным периодом полужизни и продолжительными фармакодинамическими свойствами, как правило, требуют меньшей кратности приема в течение суток, что увеличивает комплаентность и комфортность терапии у больных БП.

С 2009 г. в странах Европы и США в клинической практике начали применять прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества (ППВ), который назначают 1 раз в сутки. К преимуществам ППВ относятся: стабилизация концентрации препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также повышение приверженности больного терапии (последнее решает одну из важных проблем фармакотерапии БП). Низкая комплаентность пациентов с БП связана со многими факторами: сложным режимом приема препаратов; необходимостью комбинации различных лекарственных средств; периодом титрации доз

при введении нового противопаркинсонического средства; частым изменением схемы приема препаратов в зависимости от их эффективности и наличия побочных эффектов. Кроме того, аффективные расстройства (тревога, депрессия, апатия) и когнитивные нарушения при БП часто приводят к преждевременному отказу пациента от приема лекарственных средств или изменению схемы лечения. В одном из исследований установлено, что 50% больных пропускают прием 1 дозы, а 20% – 3 доз и более противопаркинсонического препарата в течение 1 нед. наблюдения [9]. В другом исследовании выявлено, что пациенты с БП предпочитают 1-кратный прием препарата 3-кратному [10].

Характеристики фармакокинетического профиля ППВ [11]:

- биодоступность >90%;
- время достижения максимальной концентрации в плазме 6 ч.;

- связывание с белками плазмы <20%;
- < период полужизни 8–12 ч.

Клинические исследования эффективности ППВ

Эффективность ППВ изучена в многочисленных мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием большого количества пациентов с ранними и развернутыми стадиями БП (табл. 1).

Первая группа исследований была посвящена изучению эффективности ППВ у больных с ранней стадией БП по сравнению с плацебо и прамипексолом немедленного высвобождения (ПНВ). Наиболее крупное исследование с большим количеством больных проведено W.H. Poewe и соавт. [12]. Оно включало 539 больных, у которых симптомы БП выявлены недавно (до 12 мес.). Методом рандомиза-

ции больные стали получать ПНВ или ППВ либо плацебо (соотношение больных в группах – 2:2:1). Эффективность терапии оценивалась через 18 и 33 нед. приема препаратов по динамике показателей шкал UPDRS (II и III части) и общего клинического впечатления исследователя и пациента. Уменьшение показателей шкалы UPDRS (II и III части) в группах, получавших ППВ и ПНВ, составило соответственно 7,4 и 7,5 балла, в группе плацебо – лишь 2,7 балла. Различия были статистически достоверны. Через 18 нед. наблюдения показатели шкалы общего клинического впечатления исследователя улучшились на 37; 48 и 18% соответственно в группах больных, принимавших ППВ, ПНВ и плацебо. Динамика показателей шкалы общего клинического впечатления пациента составила на 18-й неделе терапии 35,6; 23,8 и 12% соответственно при при-

Таблица 1. Клинические рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности ППВ у больных БП

Исследования	Количество	Терапия больных	Критерии эффективности	
			основные	дополнительные
W.H. Poewe и соавт., 2009 [12]	539 больных с впервые выявленной ранней стадией БП	Плацебо – ППВ (0,375–4,5 мг/сут). Плацебо – ПНВ (0,125–1,5 мг 3 раза в сутки)	Шкала UPDRS II + III	Шкалы общего клинического впечатления исследователя и пациента
L. Salin и соавт., 2009 [13]	84 больных с ранней стадией БП	ППВ, или ПНВ, или плацебо	Шкала UPDRS II + III	–
R. Hauser и соавт., 2009 [14]	259 больных с ранней стадией БП	ППВ, или ПНВ, или плацебо	Шкала UPDRS II + III	Шкалы общего клинического впечатления исследователя и пациента
A.H. Schapira и соавт., 2009 [15]	517 больных БП с флуктуациями	Плацебо – ППВ (0,375–4,5 мг). Плацебо – ПНВ (0,125–1,5 мг 3 раза в сутки). Плацебо	Шкала UPDRS II + III	Продолжительность времени выключения (по дневникам пациентов)
O. Rascol и соавт., 2009 [16, 17]	156 больных с ранней стадией БП без флуктуаций	ППВ и ПНВ в одинаковых дозах	Успешный перевод больных на другой препарат	Отсутствие изменения показателей II и III частей UPDRS и шкалы общего клинического впечатления
Y. Mizuno и соавт., 2009 [18]	112 больных с развернутой стадией БП	ППВ и ПНВ в одинаковых дозах	Успешный перевод больных на другой препарат	Отсутствие изменения показателей II и III частей UPDRS и шкалы общего клинического впечатления исследователя и пациента

еме ППВ, ПНВ и плацебо. Частота и степень тяжести нежелательных явлений не различались в группах, принимавших различные формы прамипексола.

Второе исследование эффективности ППВ у больных с ранними стадиями БП было проведено L. Salin и соавт. [13]. В исследование были включены больные с ранними стадиями БП, которые получали ППВ (35) или ПНВ (31) либо плацебо (18). Динамика показателей II и III частей шкалы UPDRS оценивалась на 18-й и 33-й неделе терапии. В обеих группах, получавших ППВ и ПНВ, улучшение показателей шкалы UPDRS составило 1,5 балла между 18-й и 33-й неделей наблюдения. Показатели шкалы общего клинического впечатления исследователя были незначительно лучше при приеме ПНВ; а показатели шкалы общего клинического впечатления пациента – при приеме ППВ.

Третье исследование эффективности ППВ на ранних стадиях БП было проведено R. Hauserc и соавт. [14]. В исследование вошло 259 пациентов с продолжительностью заболевания около 1 года. На протяжении 18 нед. больные получали ПНВ или ППВ либо плацебо. Эффект также оценивался по изменению показателей шкал UPDRS (II и III части) и общего клинического впечатления исследователя и пациента. В группах, получавших ПНВ и ППВ, выявлено улучшение показателей шкалы UPDRS на 7,5 и 7,4 пункта соответственно. В то же время в группе больных, получавших плацебо, улучшение по шкале UPDRS составило лишь 2,7 пункта. Улучшение показателей шкал общего клинического впечатления исследователя и пациента на 18-й и 33-й неделе наблюдения составило 37 и 35,6% при применении ППВ и 48 и 23,8% при приеме ПНВ и лишь 18 и 12% на фоне плацебо. Авторы сделали вывод, что обе формы прамипексола безопасны и эффективны.

Наиболее значительное клиническое исследование было посвящено изучению эффективности ППВ у больных с развернутыми стадиями

Таблица 2. Схема титрования дозы пролонгированного мирапекса в начале терапии

Неделя лечения	Доза, мг	Полная суточная доза, мг
1-я	0,37	0,375
2-я	0,75	0,75
3-я	1,50	1,50

БП [15]. В него было включено 517 больных БП с моторными флуктуациями и продолжительностью заболевания около 6 лет. Пациенты принимали препараты леводопы в средней дозе 600 мг/сут. Первая группа больных получала ППВ, вторая – ПНВ, третья – плацебо в комбинации с препаратами леводопы. На 18-й и 33-й неделе терапии оценивалась динамика показателей шкалы UPDRS (II и III части) и продолжительность периода «выключения», по данным дневников самооценки пациентов. После 18 нед. терапии в группе больных, получавших ППВ, улучшение показателей шкалы составило 4,9 пункта; период выключения уменьшился на 0,7 ч. в сутки. Статистически значимых различий в показателях двух групп больных, получавших прамипексол в виде двух различных форм, не обнаружено.

Третья группа исследований была посвящена изучению эффективности перевода больных с различными (ранними и развернутыми) стадиями и продолжительностью БП со стабильной дозы стандартного прамипексола, принимаемого 3 раза в день, на новую форму ППВ. Перевод больных БП с ПНВ осуществлялся на следующий день утром. В двойном слепом контролируемом исследовании O. Rascol и соавт. [16, 17] 156 больных БП были переведены с ПНВ, принимаемого в стабильной дозе (в среднем 1,9 мг/сут.) в последние 4 нед. перед включением в исследование, на ППВ. Успешно переведены на пролонгированный препарат 84,5% больных. Спектр и частота побочных эффектов у двух форм препаратов не различались.

Второе двойное слепое контролируемое исследование [18] длилось

12 нед., в него вошло 112 больных БП с продолжительностью заболевания в среднем 3 года. Эффективность перевода больных с ПНВ на ППВ в эквивалентной дозе оценивалась по динамике показателей II и III частей шкалы UPDRS и шкал общего клинического впечатления исследователя и пациента. После перевода на другую форму препарата различия показателей шкал были недостоверными. Перевод на другую форму препарата был успешным у 83% больных.

Основными побочными эффектами ППВ, как и ПНВ, являются тошнота, дискинезии, артериальная гипотензия, головокружение, сонливость, запоры, галлюцинации, головная боль, усталость.

Способ применения и дозы ППВ

Таблетки пролонгированного действия следует принимать 1 раз в день, приблизительно в одно и то же время. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой; таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать; их можно принимать независимо от приема пищи. Если пропущена доза препарата, ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 ч. Если прошло более 12 ч., то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время.

Пациентов, которые уже используют таблетки мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в той же дозе на следующий день.

Начинают терапию пролонгированным мирапексом со стартовой дозы 0,375 мг/сут., которую за-

тем постепенно повышают каждые 5–7 дней. Дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта (табл. 2). Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг/сут.

Заключение

Таким образом, две формы прамипексола – постепенного и немедленного высвобождения – отличаются лишь скоростью реализации активного вещества из содержимого таблетки. Обе формы содержат одинаковую активную субстанцию, имеют сходные профиль взаимодействия с ДА-рецепторами и фармакотерапевтическую эффективность. Постепенное высво-

бождение активного вещества из депо-таблетки обеспечивает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную его концентрацию в течение суток, что обеспечивает реализацию концепции постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме того, пролонгированная форма препарата, вероятно, будет обеспечивать лучший контроль ночных моторных и немоторных симптомов, аффективных расстройств и синдрома беспокойных ног у больных БП.

ППВ показан на ранних и развернутых стадиях БП. На ранних стадиях он может назначаться одно-

кратно в сутки в виде монотерапии или в комбинации с амантадинами и ингибиторами МАО типа В; на развернутых стадиях – в комбинации с препаратами леводопы.

Перевод больных с ПНВ на ППВ осуществляется без перерыва в лечении (на следующий день) в эквивалентной суточной дозе. Если эффект фармакотерапии несколько снижается после перевода на пролонгированную форму, возможна коррекция суточной дозы на последующих этапах лечения.

Большим преимуществом ППВ является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает комплаентность больных БП. Весьма перспективным представляется изучение динамики лекарственных дискинезий различного типа на фоне приема ППВ.

Список литературы:

1. Нодель М.Р., Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминового агониста мирапекса при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 1999; 6(4):45–9.
2. Федорова Н.В., Смоленцева И.Г., Левин О.С. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. РМЖ 2000; 8(15–16):643–7.
3. Moller C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments. Exp Rev Neurother 2005; 5(5):581–6.
4. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing Pramipexole with Levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. J Clin Neuropharmacol 2000; 23(1):34–44.
5. Navan P., Findley L.J., Pearce R.G. et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative antiparkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. Eur J Neurol 2005; 12(1):1–8.
6. Barone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9:573–80.
7. Oertel W.H., Hoglinger G.U., Caraceni T. et al. Depression in Parkinson's disease Adv Neurol 2001; 86:373–83.
8. Drevets W.C. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. Ann Rev Med 1998; 49:341–61.
9. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Mov Dis 2005; 20:1502–7.
10. Grosset D., Antonini A., Caneci M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Mov Dis 2009; 24:826–32.
11. Claudrine M., Chwieduk, Monique P. Curran. Pramipexole extended-release in Parkinson's disease. CNS Drugs 2010; 24(4):327–36.
12. Poewe W.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. Mov Dis 2009; 24(Suppl. 1):273.
13. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease. Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology. USA, 2009. Abs. P06.150. Neurology 72:11.
14. Hauser R., Salin L., Koester J. Double-blind evolution of pramipexole extended-release (ER) in early Parkinson's disease. Neurology 2009; 72(Suppl. 3)11:A412–3.
15. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. Mov Dis 2009; 24(Suppl. 1):277–8.
16. Rascol O., Barone P., Debièvre C. et al. Easy switching from immediate – to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease the same daily dosage. Mov Dis 2009; 24 (Suppl. 1):362.
17. Rascol O., Barone P., Debièvre D. et al. Overnight switching from immediate – to extended-release (ER) in early Parkinson's disease. Neurology 2009; 72(11):A320.
18. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of pramipexole extended release (ER) and switching from immediate release (IR) ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients. Proceedings of the 18 th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Miami Beach. USA, 2009. Poster 2.192.

Впервые опубликовано в журнале «Фармакотерапия»

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 профилей:

- 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 абляции;
- 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;
- фиброгастроудоденоскопия;
- 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

Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза



Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С., Жумагулова К.Г., Жиенбаева Б.С.,
Кудайбергенова А.С., Имашева И.А., Нью М.А.
Кафедра неврологии АГИУВ, НПП «Институт неврологии
имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Ранняя диагностика, лечение и профилактика сосудистых заболеваний головного мозга представляют одну из самых актуальных проблем в современной неврологии [1, 2, 3, 4]. В последние годы среди цереброваскулярных заболеваний все больший удельный вес занимает прогрессирующая хроническая цереброваскулярная патология в виде дисциркуляторной энцефалопатии, развивающейся в результате медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии или их сочетания [3, 5–10].

Изучение причин, приводящих к декомпенсации с возникновением выраженной неврологической симптоматики и развитием интеллектуально-мнестического дефекта при переходе энцефалопатии во II и III стадии, способствует выработке новых решений в подборе тактики лечения для уменьшения случаев церебральных осложнений или частичной их коррекции [11, 2, 5].

В связи с этим изучение у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией взаимосвязей клинко-неврологической симптоматики, когнитивных нарушений, изменений биоэлектрической активности головного мозга и ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и головы позволили бы подобрать адекватную медикаментозную коррекцию, в зависимости от стадий дисциркуляторной энцефа-

лопатии, тем самым существенно сократить случаи инвалидизации и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Цель

Целью нашего исследования было изучение эффективности препарата «Милдронат» в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии атеросклеротического генеза. Исследование проводилось сотрудниками научно-практического центра «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» на базе неврологического отделения №2 Центральной Городской Клинической больницы г. Алматы.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

II стадии атеросклеротического генеза, которые были разделены на 2 равные группы. В контрольную группу вошли 25 пациентов, которым проводилось общепринятое медикаментозное и физиолечение, кинезиотерапия, массаж шейно-воротниковой зоны. В основную группу вошли 25 пациентов, которым наряду с вышеуказанным комплексом лечения был назначен препарат Милдронат в стационаре по 5 мл на 100 мл раствора натрия хлорида внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней и амбулаторно по 500 мг 2 раза в сутки в течение 2-х месяцев. В обеих группах все больные были разделены по возрасту и полу: в контрольной группе – 15(60%±9,80) женщин, 10(40%±9,80) мужчин; в основной группе – 19(74%±8,77) женщин, 6(24%±8,54) мужчин (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах по возрасту и полу ($P \pm m\%$)

Возраст Группы больных	41–50 лет	51–60 лет	61–65 лет	Всего
Контрольная группа:				
Женщины	4(8%±3,84)	6(12%±4,60)	5(10%±4,24)	15(30%±6,48)
Мужчины	3(6%±3,56)	3(6%±3,56)	4(8%±3,84)	10(20%±5,66)
Основная группа:				
Женщины	7(14%±4,90)	6(12%±4,60)	6(12%±4,60)	19(38%±6,86)
Мужчины	1(2%±1,98)	2(4%±2,77)	3(6%±3,56)	6(12%±4,60)
Всего	15(30%±6,48)	17(34%±6,70)	18(36%±6,79)	50(100%)

Таблица 2. Количество МРТ и КТ исследований головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($P \pm m\%$)

	Контрольная группа	Основная группа	Всего
МРТ исследование	14(28%±6,35)	16(32%±6,59)	30(60%±6,93)
КТ исследование	11(22%±5,86)	9(18%±5,43)	20(40%±6,93)
Всего	25(50%±7,07)	25(50%±7,07)	50(100%)

Критериями исключения являлись пациенты с последствиями инсультов, черепно-мозговых травм и операций на головном мозге, а также с судорожным синдромом в анамнезе; пациенты не моложе 40 лет и не старше 65 лет.

Для подтверждения диагноза всем пациентам до лечения проводились МРТ или КТ головного мозга. МРТ исследование проведено в контрольной группе у 14(28%±6,35) пациентов, в основной – у 16(32%±6,59); КТ исследование проведено в контрольной группе у 11(22%±5,86) пациентов, в основной – у 9(18%±5,43) (табл. 2).

Результаты и обсуждение

Всем пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в обеих группах до лечения проводилась оценка клинко-неврологического статуса. Распределение клинко-неврологических симптомов и синдромов в обеих группах до лечения было приблизительно одинаковым (табл. 3): головные боли в контрольной группе были у 20 (80%±8,00) пациентов, в основной – у 21 (84%±7,33); головокру-

жение в контрольной группе выявлено у 19(76%±8,54) пациентов, в основной – у 18(72%±8,98); жалобы на «тяжесть» в голове предъявляли 5(20%±8,00) пациентов в контрольной группе, в основной группе – 4(16%±7,33) пациента; глазодвигательные расстройства отмечались у 7(28%±8,98) пациентов в группе контроля, у 6(24%±8,54) – в основной группе; чувствительные расстройства обнаружены у 18(72%±8,98) пациентов в контрольной группе и у 16(64%±9,60) – в основной; у 6(24%±8,54) пациентов в контрольной группе и в основной группах выявленное нарушение равновесия выражалось в нарушении статики, походки и выполнении пальценосовой пробы; вегетативные расстройства симпатической направленности в обеих группах выявлено у 17(68%±9,32) пациентов в каждой группе; псевдобульбарный синдром обнаружен в контрольной и основной группах у 3(12%±6,50); снижение слуха выявлено у 2(8%±5,43) пациентов как в контрольной, так и в основной группах; расстройства сна носили перманентный ха-

рактер в виде затруднения засыпания, прерывистого и неглубокого сна в контрольной группе у 22(88%±6,50) пациентов, в основной – у 21(84%±7,33); когнитивные нарушения в виде снижения памяти, внимания и мыслительных процессов выявлены у всех 25(100%) пациентов в каждой из обеих групп, также как и эмоционально-волевые расстройства.

В результате лечения регресс клинко-неврологической симптоматики значительно отличался в основной группе по сравнению с контрольной группой контроля (табл. 3).

Согласно данным, представленным в таблице 3, у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в основной группе отмечался значительный регресс неврологических симптомов и синдромов по сравнению с результатами клинко-неврологического обследования, проведенного в контрольной группе после лечения. После лечения в основной группе полностью отсутствовали жалобы на «тяжесть» в голове. У пациентов, принимавших препарат Милдронат, т.е. в основной группе, после

Таблица 3. Клинико-неврологические симптомы и синдромы в контрольной и основной группах у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза до и после лечения ($P \pm m\%$)

№	Симптомы, синдромы	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	регресс	до лечения	регресс
1	Головные боли	20(80%±8,00)	7(28%±8,98)	21(84%±7,33)	14(56%±9,93)
2	Тяжесть в голове	5(20%±8,00)	2(8%±5,43)	4(16%±7,33)	4(16%±7,33)
3	Головокружение	19(76%±8,54)	7(28%±8,98)	18(72%±8,98)	15(60%±9,80)
4	Глазодвигательные расстройства	7(28%±8,98)	2(8%±5,43)	6(24%±8,54)	3(12%±6,50)
5	Чувствительные расстройства	18(72%±8,98)	4(16%±7,33)	16(64%±9,60)	9(36%±9,60)
6	Нарушение равновесия	6(24%±8,54)	2(8%±5,43)	6(24%±8,54)	4(16%±7,33)
7	Вегетативные расстройства	17(68%±9,33)	5(20%±8,00)	17(68%±9,32)	11(44%±9,93)
8	Псевдобульбарный	3(12%±6,50)	1(4%±3,91)	3(12%±6,50)	2(8%±5,43)
9	Расстройства слуха	2(8%±5,43)	1(4%±3,91)	2(8%±5,43)	1(4%±3,91)
10	Расстройства сна	22(88%±6,50)	11(44%±9,93)	21(84%±7,33)	20(80%±8,00)
11	Когнитивные нарушения	25(100%)	9(36%±9,60)	25(100%)	18(72%±8,98)
12	Эмоционально-волевые расстройства	25(100%)	11(44%±9,93)	25(100%)	23(92%±5,43)

лечения головные боли, а также когнитивные нарушения в два раза чаще регрессировали, чем у пациентов в группе контроля. Головокружение в контрольной группе уменьшилось только у 7(28%±8,98) пациентов, в основной – у 15(60%±9,80); восстановление чувствительных расстройств в контрольной группе отмечалось у 4(16%±7,33) пациентов, в основной – у 9(36%±9,60); глазодвигательные расстройства в контрольной группе регрессировали у 2(8%±5,43), в основной группе у 3(12%±6,50); нарушение равновесия лучше регрессировало в основной группе – у 4(16%±7,33) пациентов, в контрольной – только у 2(8%±5,43); вегетативные расстройства регрессировали в контрольной группе у 5(20%±8,00) пациентов, в основной группе у значительно большего количества пациентов – 11(44%±9,93); псевдобульбарный синдром регрессировал у 1(4%±3,91) пациента в контрольной группе, в основной группе у 2(8%±5,43) пациентов; слух улучшился в обеих группах у 1(4%±3,91) пациента; сон восстановился в основной группе у 80% (20) пациентов, в противоположность к контрольной группе, где сон улучшился лишь у 44%(11) пациентов; эмоционально-волевые нарушения, требовавшие коррекции седативными препаратами, регрессировали лучше в основной группе у 23(92%±5,43) пациентов, в группе контроля

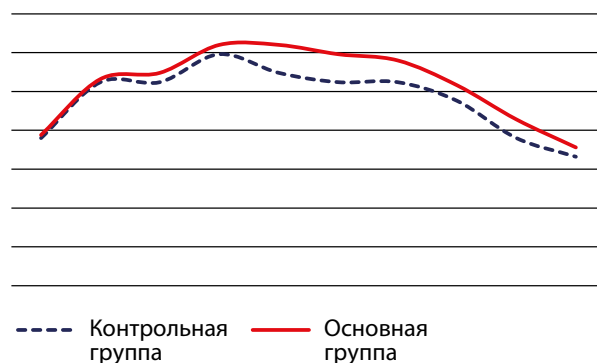


Рисунок 1. Кривая запоминания у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах до лечения

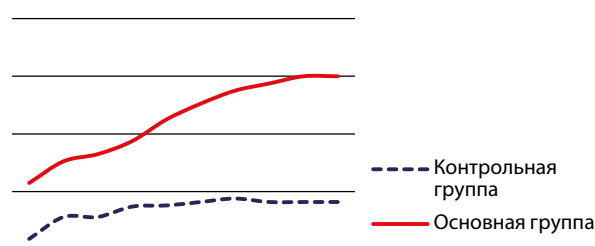


Рисунок 2. Кривая запоминания у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах после лечения

лишь у 11(44%±9,93) пациентов.

Когнитивные расстройства у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза выражались в снижении памяти, внимания, мыслительных процессов. Анализ процесса запоминания проводился с помощью пробы на запоминание 10 слов. По результатам данной пробы вычерчивались кривые памяти больных. До лечения в обеих группах отмечалось снижение объема кратковременной и долговременной памяти, а также продуктивности запоминания, что связано с быстрым истощением мыслительных процессов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза (рис. 1).

В результате лечения показатели кратковременной памяти улучшились в основной группе: увеличилось количество запоминаемых

слов и слов при отсроченном воспроизведении, резко сократилось число ошибок (контаминаций и персевераций). В целом у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в основной группе характер кривой запоминания, имевший до лечения ригидную форму «плато», после лечения приблизился к «норме» (рис. 2).

Долговременная память оценивалась по показателям отсроченного воспроизведения (рис. 3).

Количество контаминаций и персевераций в результате лечения уменьшилось в обеих группах, однако в основной группе эти показатели были более выражены (рис. 4).

При исследовании серийного счета «100-7» в обеих группах больных обнаружилась акалькулия с негрубыми нарушениями. Это выражалось в медлен-

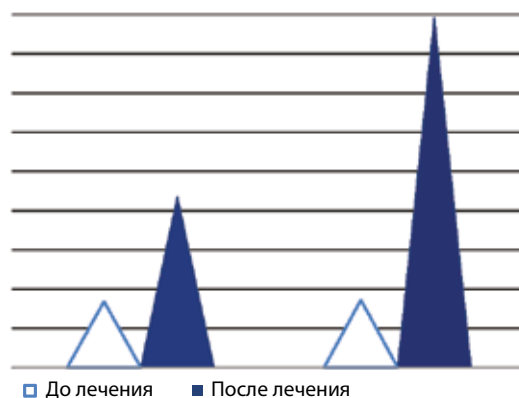


Рисунок 3. Отсроченное воспроизведение в контрольной и основной группах до и после лечения

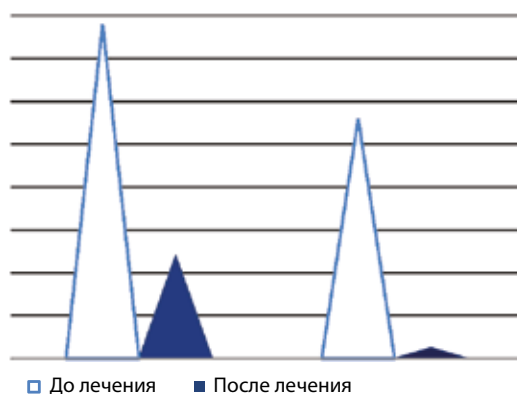


Рисунок 4. Количество контаминаций и персевераций в контрольной и основной группах до и после лечения

Таблица 4. Показатели динамики серийного счета «100-7» у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах после лечения (в%)

Показатели выполнения счетной операции	Контрольная группа	Основная группа
Темп выполнения	-20	-65
Ошибки при переходе через десятки	-37	-70
Ошибки персевераторного характера	-83	Нет

Таблица 5. Динамика выполнения графической пробы у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах до и после лечения (в баллах)

Графическая проба	Контрольная группа	Основная группа
До лечения	2,16	2,12
После лечения	2,96	3,48

Таблица 6. Динамика выполнения теста определения времени по «немому» циферблату у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах до и после лечения (в баллах)

Тест определения времени по «немому» циферблату	Контрольная группа	Основная группа
До лечения	7,64	7,68
После лечения	8,04	9

Таблица 7. Динамика показателей холестерина и триглицеридов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах до и после лечения

Группы больных и лечебные комплексы	n	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Контрольная:	25		
до лечения		7,53	3,12
после лечения		7,53	3,12
Основная:	25		
до лечения		7,49	3,15
после лечения		-1,75	-0,37

Таблица 8. Сравнительные данные о динамике нарушений ЭЭГ у больных ДЭ атеросклеротического генеза после завершения курса лечения ($P \pm m$ %)

Степень выраженности нарушений ЭЭГ	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Легкие	3(12%±6,50)	10(40%±9,80)	3(12%±6,50)	7(28%±8,90)
Умеренные	15(60%±9,80)	13(52%±9,99)	14(56%±9,93)	14(56%±9,93)
Выраженные	7(28%±8,90)	2(8%±5,43)	8(32%±9,33)	4(16%±7,33)

ном темпе счета, наличии ошибок при переходе через десяток, ошибок perseveratorного характера. Некоторые пациенты могли завершить поставленную задачу только с помощью врача. После лечения в контрольной группе темп счета увеличился на 20%, количество ошибок при переходе через десяток уменьшилось на 37%, ошибки perseveratorного характера снизились на 83%. В основной группе отмечалась значительная динамика счетных операций: темп счета увеличился на 65%; количество ошибок при переходе через десяток уменьшилось на 70%; perseverаций при счете не отмечалось (табл. 4).

До лечения в обеих группах больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза при выполнении графической пробы отмечались нейродинамические нарушения в виде трудностей вхождения в задание, снижении оптико-пространственного гнозиса, «зеркальном» воспроизведении графической фигуры, быстрой

истощаемости. После лечения мы отмечали положительную динамику при выполнении графической пробы в обеих группах, однако, в основной группе эта динамика была более выраженной (табл. 5).

Для диагностики оптико-пространственной агнозии применялся тест определения времени по «немому» циферблату по 10-балльной шкале. После лечения динамика выполнения теста определения времени по «немому» циферблату выглядела следующим образом и была более выраженной в основной группе (табл. 6).

При написании пациентом своих личных данных было обнаружено расстройство письма – сложного системного акта, который начинается с анализа звукового комплекса слова с последующей перешифровкой звуковых элементов в графему, затем осуществляющегося в двигательную организацию письма. У большинства пациентов до лечения отмечалась инертность и

истощение к концу выполнения задания (микрография), после лечения в основной группе отмечался регресс расстройства письма.

Определенная положительная динамика наблюдалась в отношении показателей холестерина и триглицеридов при соблюдении пациентами рекомендаций по режиму и характеру питания после выписки из стационара (табл. 7).

В результате лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза в контрольной группе снижения холестерина и триглицеридов не было; в основной группе снижение холестерина было на 23,36% (-1,75 ммоль/л), триглицеридов – на 11,75% (-0,37 ммоль/л).

Анализ результатов электроэнцефалографических исследований производился до и после лечения с учетом типов ЭЭГ и степени выраженности патологических изменений в них, предусмотренных в классификации

Е.Л. Жирмунской и В.С. Лосева. Динамика изменений биоэлектрической активности головного мозга в основной группе пациентов, принимавших в комплексе медикаментозной терапии препарат Милдронат, и контрольной группе представлена в таблице 8.

Как видно из данных таблицы 8, до лечения в основной группе наших клинических наблюдений преобладали больные с умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности

головного мозга ($60,0 \pm 9,8\%$). После завершения курса лечения с применением препарата Милдронат отмечается уменьшение числа пациентов с выраженными диффузными изменениями и увеличение числа пациентов с легкими диффузными изменениями биоэлектрической активности головного мозга ($8,0 \pm 5,4\%$ и $40,0 \pm 9,8\%$ соответственно). Таким образом, терапия с использованием препарата Милдронат привела к существенным изменениям

биоэлектрической активности головного мозга в виде уменьшения представленности медленно-волновой активности в виде тэта- и дельта-ритмов, преобладании альфа-активности, достоверном повышении частоты альфа-ритма. Выявлена тенденция к синхронизации ритма. На гемодинамику в интракраниальных сосудах, как известно, существенное влияние оказывают скорость кровотока в экстракраниальных сегментах ВСА и ПА. Поэтому в нашем ис-

Таблица 9. ЛСК в экстракраниальном отделе ВСА в процессе лечения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($M \pm m$)

Группы больных и лечебные комплексы	n	Vs(см/сек)	Vd(см/сек)	Vm(см/сек)
Контрольная:	25			
до лечения		$43,1 \pm 9,4$	$11,6 \pm 5,2$	$19,8 \pm 5,0$
после лечения		$45,9 \pm 10,1$	$14,2 \pm 5,6$	$23,4 \pm 5,2$
Основная:	25			
до лечения		$42,9 \pm 10,1$	$11,4 \pm 5,1$	$19,4 \pm 5,2$
после лечения		$48,7 \pm 9,8$	$17,1 \pm 5,5$	$26,6 \pm 5,4$

Таблица 10. ЛСК в экстракраниальном отделе ПА в процессе лечения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($M \pm m$)

Группы больных и лечебные комплексы	n	Vs(см/сек)	Vd(см/сек)	Vm(см/сек)
Контрольная:	25			
до лечения		$38,8 \pm 9,8$	$10,1 \pm 6,5$	$14,6 \pm 5,5$
после лечения		$39,6 \pm 12,0$	$11,2 \pm 6,4$	$17,1 \pm 7,2$
Основная:	25			
до лечения		$38,9 \pm 11,2$	$9,9 \pm 5,8$	$14,8 \pm 5,5$
после лечения		$40,9 \pm 14,3$	$12,5 \pm 7,8$	$18,4 \pm 10,1$

Таблица 11. Средние величины систоло-диастолического коэффициента (ISD) и индексов периферического сосудистого сопротивления (PI и RI) в процессе лечения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($M \pm m$)

Группы больных и лечебные комплексы	n	ВСА			ПА		
		ISD	PI	RI	ISD	PI	RI
Контрольная:	25						
до лечения		$3,74 \pm 2,0$	$1,80 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,09$	$3,95 \pm 1,4$	$1,79 \pm 0,08$	$0,85 \pm 0,09$
после лечения		$3,62 \pm 1,9$	$1,72 \pm 0,09$	$0,81 \pm 0,09$	$3,8 \pm 0,3$	$1,66 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,08$
Основная:	25						
до лечения		$3,72 \pm 1,9$	$2,1 \pm 0,1$	$0,80 \pm 0,08$	$3,98 \pm 1,5$	$1,81 \pm 0,09$	$0,86 \pm 0,1$
после лечения		$3,44 \pm 1,8$	$1,66 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,09$	$3,45 \pm 1,5$	$1,60 \pm 0,08$	$0,70 \pm 0,09$

Таблица 12. Основные параметры мозгового кровотока по СМА в процессе лечения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($M \pm m$)

Группы больных и лечебные комплексы	Vs(см/сек)	Vd(см/сек)	Vm(см/сек)	ISD	PI	RI
Контрольная (n=25)						
до лечения	61,4±17,2	25,3±9,9	42,4±14,8	2,45±1,6	1,20±0,1	0,61±0,09
после лечения	63,8±16,9	28,4±8,8	45,6±13,9	2,40±1,7	1,14±0,09	0,55±0,08
Основная (n=25)						
до лечения	60,9±16,1	25,1±9,8	41,9±14,7	2,46±1,3	1,18±0,09	0,60±0,09
после лечения	67,2±15,8	31,6±10,1	50,4±14,1	2,34±1,2	1,10±0,08	1,51±0,09

Таблица 13. Частота изменений типов кровообращения во ВСА в процессе лечения дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза в контрольной и основной группах ($P \pm m\%$)

Группы больных и лечебные комплексы	n	Типы нарушений		
		компенсированный	субкомпенсированный	декомпенсированный
Контрольная:	25			
до лечения		17(68%±9,33)	6(24%±8,54)	2(8%±5,43)
после лечения		18(72%±8,98)	6(24%±8,54)	1(4%±3,91)
Основная:	25			
до лечения		16(64%±9,60)	7(28%±8,98)	2(8%±5,43)
после лечения		21(84%±7,33)	3(12%±6,50)	1(4%±3,91)

следовании обращалось внимание на оценку линейной скорости кровотока и индексы периферического сосудистого сопротивления в экстракраниальных отделах ВСА и ПА у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза. Результаты исследований, приведенные в таблицах 9, 10 и 11, указывают на заметное приближение параметров кровотока во ВСА и ПА к показателям нормы при дисциркуляторной энцефалопатии, которые были более значительны в группе больных, при лечении которых был использован препарат Милдронат.

В таблице 12 показано, что в основной группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен препарат Милдронат, улучшаются параметры кровотока в СМА. ЛСК, систоло-диастолический коэффициент (ISD) и индексы периферического со-

судистого сопротивления (PI, RI) в СМА, несмотря на проводимое лечение, не достигают нормальных величин, как в контрольной, так и в основной группе.

Включение препарата Милдронат в лечебный комплекс пациентов с ДЭ атеросклеротического генеза, как видно из результатов применения теста на гипоперфузию, выполненного пальцевой компрессией ВСА на шее, значительно улучшает степень компенсации кровоснабжения (табл. 13).

Как видно из таблицы 13, включение в лечебный комплекс препарата Милдронат способствует увеличению числа пациентов с компенсированным типом кровоснабжения. Декомпенсированный тип кровоснабжения мозга после завершения курса лечения сохранился в единичных случаях как в контрольной, так и в основной группе.

Выводы

Результаты проведенного нами клинического исследования с включением в комплекс медикаментозной терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза препарата Милдронат указывают на его высокую эффективность, которая обусловлена его воздействием на механизмы энергокоррекции. Применение препарата Милдронат способствует регрессу клинико-неврологических симптомов и синдромов, улучшению когнитивных функций, нормализации биоэлектрической активности головного мозга и показателей гемодинамики, тем самым улучшая качество жизни пациента.

Список литературы находится в редакции

Новые возможности в терапии больных с мозговым инсультом



Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Здесенко И.В.
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Ишемический инсульт является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. В последние десятилетия был достигнут огромный прогресс в понимании базовой патофизиологии церебральной ишемии, особенно в отношении постишемической сигнализации в мозге. Наряду с терапевтической реперфузией, которая сегодня является одним из наиболее доказанных методов лечения ишемического инсульта, большое внимание продолжает уделяться разработке новых эффективных методов нейропротекции [4–5]. Последние направлены на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, а именно активации микроглии и связанных с нею дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса, нарушений микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера и др. Несмотря на создание и внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных препаратов с потенциально нейропротективным эффектом, защита мозга во время и после инсульта путем влияния на каскад развивающихся повреждений остается нерешенной задачей.

Вопрос о выборе лекарственных средств, ускоряющих процесс реабилитации, остается открытым. В Украине с этой целью широко используются цитиколин, церебролизин, актовегин, кортексин, пирацетам, вазоактивные препараты (винпоцетин, ницерголин и др.), препараты гинкго билобы, ингибиторы холинэстеразы и другие препараты, преимущественно относящиеся к классу ноотропов.

К препаратам с потенциально нейротропным эффектом относится препарат Тиоцетам® производства АО «Галичфарм», Корпорация «Артериум».

Тиоцетам® относится к группе цереброактивных средств, обладающих комплексным нейрометаболическим воздействием [6]. Препарат обладает способностью усиливать метаболизм глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализует биоэнергетические процессы, повышает уровень АТФ, стабилизирует метаболизм в тканях мозга. Тиоцетам® тормозит образование активных форм кислорода, реактивирует антиоксидантную систему ферментов, особенно супероксиддисмутазу, замедляет свободнорадикальные процессы в тканях мозга при ишемии, улучшает реоло-

гические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизирует и уменьшает зоны некроза и ишемии, повышает интенсивность работы метаболического ГАМК-шунта и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях [7].

Такие свойства препарата способствуют улучшению интегративной и когнитивной деятельности мозга, процессу обучения, повышают показатели кратко- и долговременной памяти. Как показали проведенные исследования, Тиоцетам® смягчает последствия стресса (чувство тревоги, фобии, депрессии, нарушение сна),

уменьшает отставание в физическом и умственном развитии недоношенных детей [8].

Тиоцетам® – оригинальная комбинация тиотриазолина и пирарцетама. Эффект его обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирарцетама, которые находятся в структуре препарата в соотношении 1:4. Механизм действия препарата Тиоцетам® обусловлен фармакологическими эффектами пирарцетама, а Тиотриазолин, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом, стабилизирует клеточные мембраны в условиях ишемии и противодействует патологическому апоптозу. Подобный механизм действия обеспечивает нейропротекторный эффект тиотриазолина, подтвержденный результатами доклинических исследований [7–10].

Эффективность препарата Тиоцетам® по восстановлению нарушенных вследствие инсульта функций исследована недостаточно, что послужило мотивом для проведения нами данного Оригинального клинического исследования среди больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Данное исследование по оценке терапевтической эффективности было выполнено по Протоколу исследования с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации, надлежащей клинической практики (GCP), надлежащей лабораторной практики (GLP), руководящих документов Европейского союза, Всемирной организации здравоохранения, а также национальных рекомендаций Украины [11–14].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности препаратов Тиоцетам®, раствор для инъекций, и Тиоцетам® форте, таблетки, в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Задачи исследования

- на основе комплексного (клинико-неврологического, психодиагностического, биохимического) исследования оценить эффективность препарата Тиоцетам® (таблетки и раствор для инъекций) в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта;
- изучить безопасность препарата Тиоцетам® (таблетки и раствор для инъекций) в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Критерии включения в данное исследование были следующими:

- мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет;
- клинический диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в каротидном и/или вертебробазилярном бассейне;
- оценка по шкале комы Глазго при скрининге от 12 до 15 баллов включительно;
- оценка по шкале NIHSS при скрининге от 3 до 12 баллов включительно;
- оценка по шкале MMSE при скрининге от 11 до 27 баллов включительно;
- возможность введения исследуемого препарата не позже чем на 10-е сутки с момента возникновения ОНМК;
- наличие результатов МРТ или КТ, подтверждающих клинический диагноз ишемического инсульта;
- отрицательный тест на беременность у женщин с детородным потенциалом (не стерилизованных хирургически и не находящихся в менопаузе более 2 лет);
- для женщин с детородным потенциалом – согласие использовать адекватные методы контрацепции (барьерная, химическая или

гормональная контрацепция или внутриматочные устройства) на протяжении всего исследования;

- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;
- подписание больным и/или его близким родственником (законным представителем) формы информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты:

- с тяжелыми или умеренными проявлениями афазии;
- тяжелой дисфагией;
- выраженной деменцией при скрининге (10 и менее баллов по шкале MMSE);
- умеренными или выраженными проявлениями деменции до развития ишемического инсульта (оценка 104 балла и более по шкале IQCODE или ранее диагностированная деменция);
- тяжелой дизартрией;
- психическими расстройствами;
- психомоторным возбуждением;
- судорожным синдромом;
- внутричерепным кровоизлиянием (геморрагический инсульт);
- систолическим артериальным давлением менее 90 мм рт. ст.;
- брадикардией с частотой сердечных сокращений менее 50 в минуту;
- стрессовым повышением уровня глюкозы крови более 15 ммоль/л;
- повышением температуры тела выше 38°C;
- подтвержденным тромбом в левых отделах сердца;
- острым инфарктом миокарда за последние 90 дней;
- с наличием декомпенсированных сопутствующих заболеваний или принимающие лекарства, которые, по мнению исследователя,

могут повлиять на ход и результаты исследования;

- с наличием сопутствующих неврологических заболеваний (метаболическая или токсическая энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, паркинсонизм, инфекционные, демиелинизирующие и наследственные дегенеративные заболевания центральной нервной системы);
- клинически значимыми отклонениями от нормы лабораторных показателей (в частности, клинически значимым считается повышение АЛТ или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы или повышение креатинина крови более 130 мкмоль/л);
- злокачественными новообразованиями в анамнезе;
- алкоголизмом или наркоманией в анамнезе;
- проведенным за последние 30 дней или планируемым тромболизисом;
- планируемым нейрохирургическим вмешательством;
- известной гиперчувствительностью к любому из компонентов используемых препаратов;
- участвующие в любом другом клиническом испытании в настоящий момент или в течение последних 90 дней;
- с беременностью, лактацией.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 80 госпитализированных больных обоих полов с под-

твержденным диагнозом ОНМК по ишемическому типу, соответствующих всем требованиям критериев включения/исключения, по 40 человек в основную группу и группу сравнения. КТ/МРТ головного мозга проводили в первые сутки заболевания – до начала терапии. На томограммах определяли наличие, локализацию, размеры очага поражения мозга.

В первые 12–14 дней исследования препарат Тиоцетам® вводился внутривенно в условиях стационара, следующие 14 дней принимался перорально в форме таблеток. Было предусмотрено 5 визитов – скрининг, 1, 5, 12 (14) и 26-й (28-й) день исследования. Общая продолжительность исследования для пациента составила не более 30 суток.

Пациентам основной группы на протяжении 12–14 суток назначали исследуемый препарат Тиоцетам®, раствор для инъекций, внутривенно капельно по 20 мл в разведении на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки. Скорость введения – 40–60 капель в минуту. Рекомендовалось введение препарата в одно и то же время суток (с интервалом 24 часа).

Тиоцетам® форте, таблетки, покрытые оболочкой, больными принимались перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки со следующего дня после последней инъекции препарата Тиоцетам® на протяжении как минимум 14 суток.

Лечение проводилось на фоне базисной терапии, направленной на коррекцию нарушения дыхания и кровообраще-

ния, стабилизацию гомеостаза и предупреждение осложнений.

В процессе исследования не разрешалось назначение: препаратов, содержащих пирацетам и/или тиотриазолин, кроме исследуемых препаратов, а также ноотропных и нейропротективных, вазоактивных препаратов.

Для оценки эффективности препарата Тиоцетам® были применены следующие клинические шкалы: NIHSS для оценки выраженности неврологического дефицита, шкала комы Глазго для оценки состояния сознания, шкала Рэнкина для оценки степени выраженности инвалидизации, шкалы MMSE, батарея лобных тестов для оценки состояния когнитивных функций, шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS).

Шкала MADRS интерпретируется следующим образом:

0–15 баллов – депрессия отсутствует;

16–25 баллов – малая депрессия;

26–30 баллов – умеренная депрессия;

25 баллов и более – выраженная депрессия.

Были проведены в динамике до и после лечения биохимические исследования (исследовались маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС)).

Оценка безопасности лекарственного средства проводилась на основании жалоб пациента и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывались динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Пол	Основная группа		Контрольная группа		Достигнутый уровень значимости
	n	%	n	%	
Мужской	25	62,5	22	55	p=0,650
Женский	15	37,5	18	45	
Всего	40	100	40	100	

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации поражения и характера ОНМК

Параметр	Категория	Основная		Контрольная		р-значение
		n	%	n	%	
Область поражения	Каротидный бассейн	23	57,5	23	57,5	1,000*
	Вертебробазилярный бассейн	17	42,5	17	42,5	
	Всего	40	100	40	100	
Характер ОНМК	Тромботический	24	60	26	65	0,782*
	Эмболический	3	7,5	4	10	
	Неустановленный	13	32,5	10	25	
	Всего	40	100	40	100	

Примечание: * – использован точный критерий.

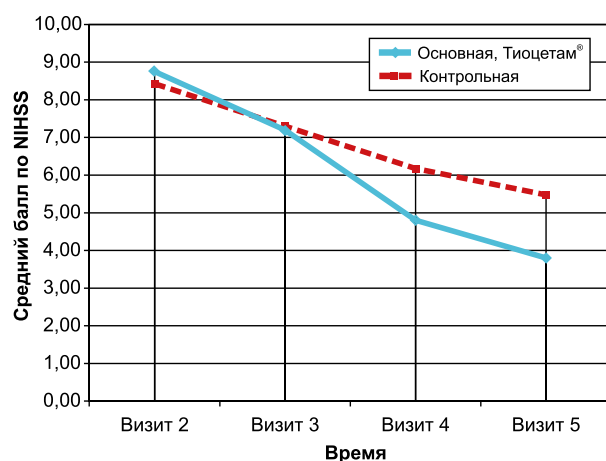


Рисунок 1. Динамика средних значений оценок NIHSS в группах

и характер побочных реакций. Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

Результаты исследования

В исследование было включено 47 мужчин и 33 женщины.

Распределение пациентов по полу в группах приведено в табл. 1.

Распределение больных по локализации и характеру острого ишемического поражения мозгового кровообращения представлено в табл. 2.

Как свидетельствуют данные из табл. 2, пациенты основной и контрольной групп существенно не отличались по локализации и

механизму развития острой церебральной ишемии.

Степень тяжести ишемического инсульта, определяемая по шкале NIHSS, в основной и контрольной группах была одинакова и составила в среднем по группам 9 баллов.

Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS на различных этапах исследования представлена на рис. 1.

Приведенные на рис. 1 данные свидетельствуют о следующем. Начиная с 5-го дня исследования (3-й визит) неврологический дефицит по шкале NIHSS стал отличаться в основной и контрольной группах. На 12–14-й день лечения (4-й визит) неврологический дефицит в основной группе был на уровне 4,9 балла, а в контрольной – 6,1 балла. Таким образом, разница по шкале

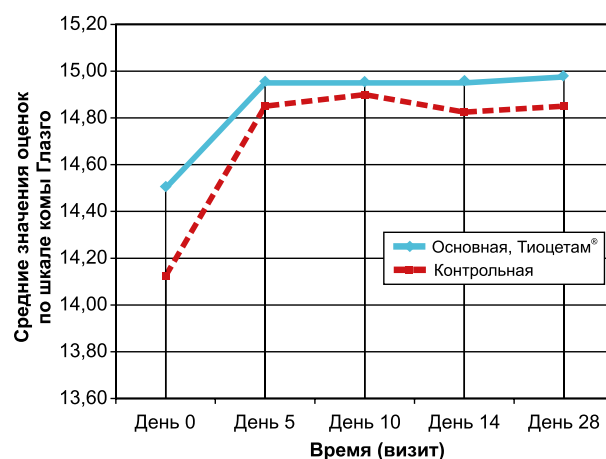


Рисунок 2. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале комы Глазго в группах

NIHSS в этих группах составила 1,2 балла. На 5-м визите (26–28-й день исследования) неврологический дефицит в основной группе составил 3,9 балла, а в контрольной – 5,5 балла, с разницей между группами 1,6 балла.

Таким образом, курсовое лечение препаратом Теоцетам® достоверно улучшает исходы ишемического инсульта по степени регресса неврологического дефицита. Действие препарата наиболее эффективно спустя 2 недели после начала лечения.

Среднее значение показателей по шкале комы Глазго у пациентов основной и контрольной групп составило 14,13 и 14,85 соответственно. На 5, 10, 14 и 28-й дни по сравнению с исходным уровнем наблюдалось увеличение показателей в обеих группах (рис. 2). Однако статистически значимых

различий между группами по изменению оценок шкалы комы Глазго выявлено не было.

Также была оценена динамика показателей жизненной активности (ПЖА), определяемая с помощью шкалы Рэнкина. Показатели жизненной активности на различных этапах исследования представлены на рис. 3.

Как видно на рис. 3, улучшение ПЖА по шкале Рэнкина в основной группе более значительно, чем в контрольной, и начинается на 5, 10, 14 и 28-й дни ($p < 0,001$ для всех точек времени). Таким образом, лечение препаратом Тиоцетам® достоверно улучшает исходы ишемического инсульта по ПЖА.

Одной из основных задач исследования была оценка влияния препарата Тиоцетам® на состояние когнитивных функций

у обследованных больных в постинсультном периоде. Основные показатели когнитивных функций, определяемые с помощью шкалы MMSE, в основной и контрольной группах представлены на рис. 4.

Оценки состояния пациентов по шкале MMSE статистически значимо больше ($p < 0,001$) на 3, 4 и 5-м визитах по сравнению с 1-м визитом в обеих группах, что свидетельствует об улучшении психического статуса пациентов в процессе наблюдения. Так, если на 1-м визите различия между группами по категориальным оценкам психического статуса пациентов статистически значимо не различались ($p = 1,000$), то на 4-м и 5-м визитах были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,029$ на 4-м визите и $p = 0,025$ на 5-м визите) в пользу

основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует о более выраженном влиянии лечения с применением препарата Тиоцетам® на улучшение психического статуса пациентов, оцениваемого по шкале MMSE.

Оценка состояния когнитивных функций в данном исследовании также проводилась с помощью шкалы «батарея лобных тестов» (FAB). По этой шкале количество баллов 17–18 соответствует норме, 12–16 – легким когнитивным расстройствам, 11 баллов и менее – деменции лобного типа. Динамика средних показателей по шкале FAB представлена на рис. 5.

Как и по показателям шкалы MMSE, состояние когнитивных функций пациентов по шкале FAB статистически значимо больше ($p < 0,001$) на 3, 4 и 5-м визитах

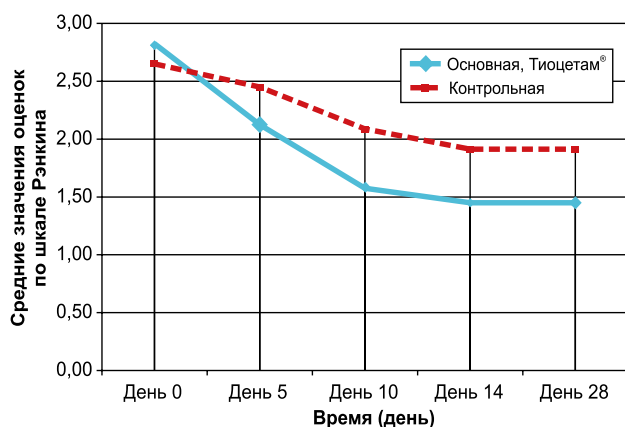


Рисунок 3. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале Рэнкина в группах

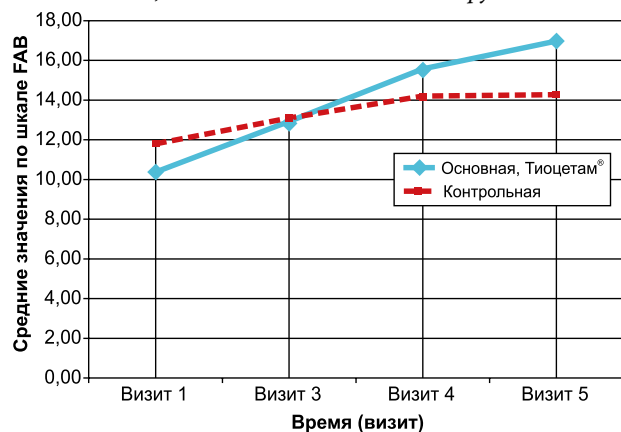


Рисунок 5. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале FAB в группах

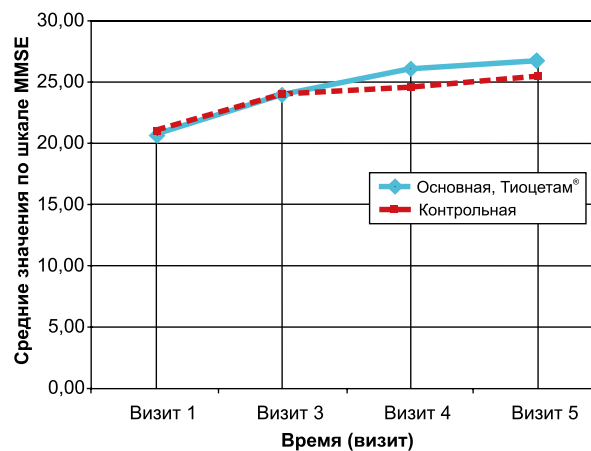


Рисунок 4. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MMSE в группах

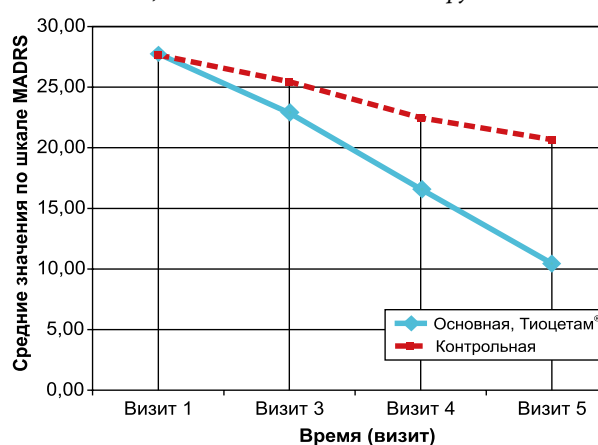


Рисунок 6. Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MADRS в группах

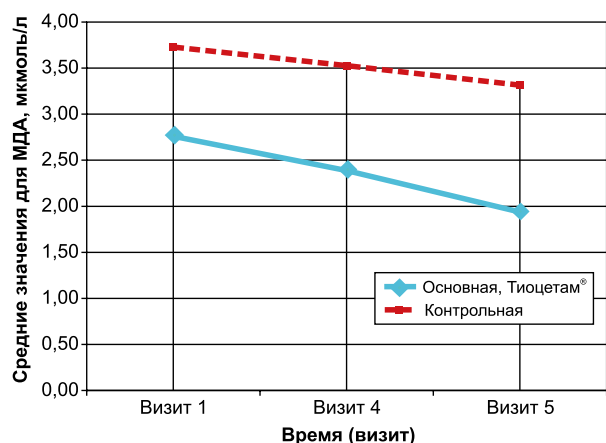


Рисунок 7. Динамика средних значений МДА в группах

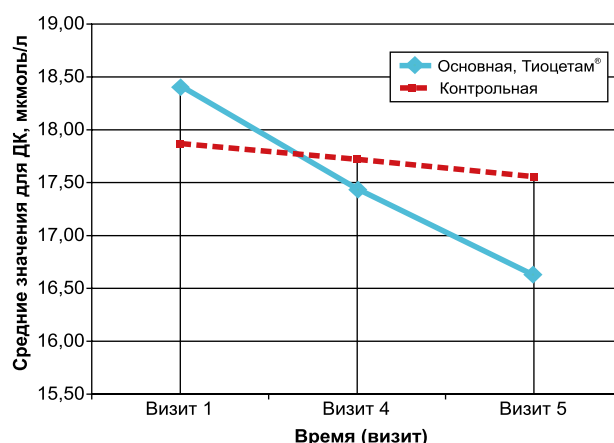


Рисунок 8. Динамика средних значений ДК в группах

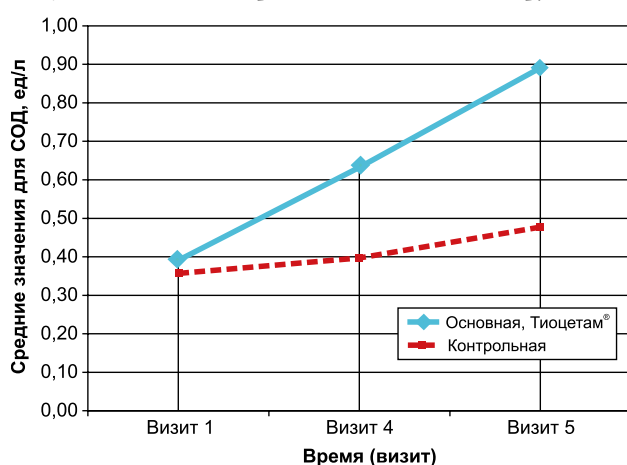


Рисунок 9. Динамика средних значений СОД в группах

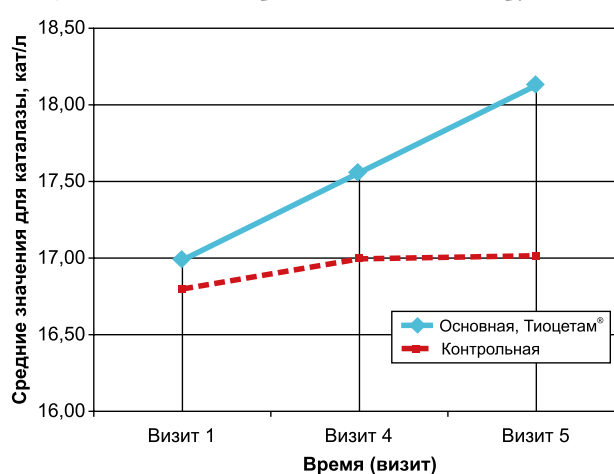


Рисунок 10. Динамика средних значений каталазы в группах

по сравнению с 1-м визитом в обеих группах. Вместе с тем обнаружены различия между группами. Если на визите 1 наблюдались различия между группами в пользу контрольной группы ($p=0,045$) по сравнению с основной, то на 5-м визите, наоборот, были выявлены статистически значимые различия в пользу основной группы ($p<0,001$) по сравнению с контрольной, что свидетельствует о более выраженном влиянии лечения с применением препарата Тиоцетам® на улучшение состояния пациентов, оцениваемого по шкале FAB.

Психосоциальное состояние больных в данном исследовании оценивалось с помощью шкалы депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS).

Динамика средних значений оценок состояния пациентов по шкале MADRS в обеих группах представлена на рис. 6.

Оценки выраженности депрессии по шкале MADRS статистически значимо меньше ($p<0,001$) на 3, 4 и 5-м визитах по сравнению с 1-м визитом в обеих группах. Категориальные оценки шкалы MADRS показывают тенденцию к понижению уровня депрессии в обеих группах. Однако в основной группе начиная с 3-го визита наблюдаются статистически значимо лучшие результаты ($p=0,006$ на 3-м визите и $p<0,001$ на 4-м и 5-м визитах) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о более выраженном влиянии лечения с применением препарата Тиоцетам® на уменьшение депрессии, оцениваемой по шкале MADRS.

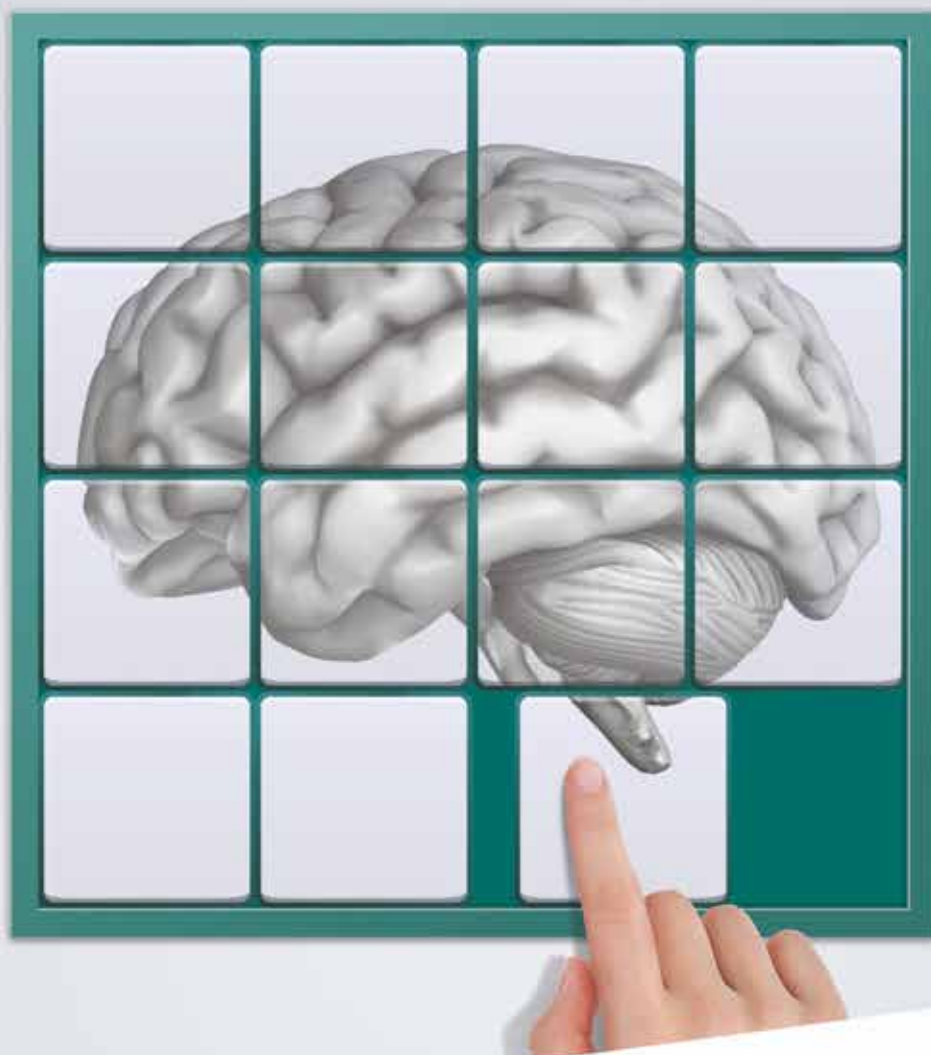
Одним из критериев оценки эффективности препарата Тиоцетам® были лабораторные показатели, характеризующие состояние ПОЛ и АОС (малоновый диальдегид (МДА), диеновые

конъюгаты (ДК), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза крови).

При анализе численных значений МДА, ДК, СОД и каталазы в исходном состоянии (на визите 1) были выявлены статистически значимые различия между группами по МДА, ДК и СОД. Поэтому в дальнейшем при сравнении групп по этим показателям был применен ковариационный анализ. По численным значениям каталазы группы в исходном состоянии не различались. При сравнении групп в исходном состоянии по соответствию МДА, ДК, СОД и каталазы нормальным значениям статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика средних значений МДА, ДК, СОД и каталазы представлена на рис. 7–10.

Как свидетельствуют результаты проведенных биохимических исследований, изменение МДА, ДК, СОД и каталазы в основной



ТИОЦЕТАМ

обновление
и защита мозга



Показания к применению

Раствор 5 и 10 мл

- ✓ ишемический инсульт и его последствия (нарушение речи, психические и соматические расстройства, снижение активности, нарушение эмоциональной сферы)
- ✓ сосудистая, токсическая и травматическая энцефалопатия в восстановительном периоде
- ✓ абстинентный синдром при алкогольной интоксикации
- ✓ диабетическая энцефалопатия

Таблетки 250 мг

- ✓ транзиторные и хронические нарушения мозгового кровообращения, обусловленные атеросклерозом сосудов головного мозга и нарушениями мозгового кровообращения в прошлом
- ✓ нарушения мозгового кровотока, обменных процессов мозга, обусловленных черепно-мозговыми травмами, интоксикациями, диабетической энцефалопатией
- ✓ реабилитационный период ишемического и геморрагического инсульта

Ближе к людям

 ARTERIUM

ТИОЦЕТАМ

Способ применения и дозы.

Раствор 5 и 10 мл

При ишемическом инсульте и для лечения его последствий назначают по 20-30 мл препарата, предварительно разведенного в 100-150 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и вводят внутривенно капельно 1 раз в сутки. Курс лечения составляет 2 недели.

Для лечения энцефалопатии и устранения абстинентного синдрома при алкогольной интоксикации назначают внутримышечно 5 мл препарата 1 раз в сутки в течение 10-15 суток.

При диабетической энцефалопатии по 5 мл внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с дальнейшим назначением по 2 таблетки три раза в сутки на протяжении 45 дней за 30 мин до приема пищи.

Таблетки 250 мг

При транзиторных и хронических нарушениях кровообращения мозга и в реабилитационный период после ишемического или геморрагического инсульта по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 25-30 дней. Таблетки Тиоцетам назначают за 30 мин до еды. Курс лечения – от 2-3 недель до 3-4 месяцев.

Для лечения диабетической энцефалопатии назначают по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 45 дней.

Побочные действия.

Раствор 5 и 10 мл

При клиническом применении препарата Тиоцетам, раствор для инъекций, могут наблюдаться единичные случаи побочных реакций: со стороны центральной и периферической нервной системы: общая слабость, головная боль; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота;

аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Таблетки 250 мг

При применении таблеток могут наблюдаться в единичных случаях:

общая слабость, головная боль, тошнота, рвота

аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок

Противопоказания.

Гиперчувствительность к пирacetаму или тиротриазолину, терминальная стадия почечной недостаточности; хорея Хантингтона; острый период геморрагического инсульта; беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия.

Тиоцетам нельзя назначать с препаратами, имеющими кислую pH. За счет наличия пирacetама усиливается эффект антидепрессантов и антиангинальных препаратов. В высоких дозах (9,6 г/сут) пирacetам повышает эффективность аценокумарола у больных венозным тромбозом, однако при применении терапевтических доз Тиоцетама такой эффект не наблюдается. Не наблюдалось взаимодействия пирacetама с клозапемом, фенотербалом, фенитоином, вальпроатом натрия. Одновременное применение пирacetама и тиреоидных гормонов (Т3+Т4) может вызвать раздраженность, дезориентацию, нарушения сна.

Взаимодействие пирacetама с препаратами, которые поддаются биотрансформации ферментами комплекса Р450, маловероятно.

Одновременный прием с эналаприлом, каптопресом повышает риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Совместный прием с алкоголем не влияет на уровень концентрации пирacetама в сыворотке крови.

Особые указания.

С осторожностью препарат назначают больным с хронической почечной недостаточностью. Тиоцетам влияет на агрегацию тромбоцитов, поэтому его необходимо применять с осторожностью больным с нарушением гемостаза, во время хирургических вмешательств.

С осторожностью следует применять препарат лицам пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией в связи с тем, что описанные выше побочные реакции у данной группы больных отмечаются чаще. Аллергические реакции чаще встречаются у лиц, склонных к аллергии.

Применение в педиатрии.

Опыт применения препарата у детей недостаточный.

Беременность и период лактации

Опыт применения препарата в период беременности недостаточный. Пирacetам проникает в грудное молоко, поэтому на время лечения кормление грудью следует прекратить.

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

На данный момент таких сообщений нет. Однако следует соблюдать осторожность при применении Тиоцетама лицам, управляющим автотранспортом или работающим с опасными механизмами, учитывая возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Лекарственная форма.

Раствор для инъекций 5 и 10 мл №10

Таблетки 250 мг №60

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

РК-ЛС-5№005441 от 18.07.2012

РК-ЛС-5№016143 от 28.05.2010

Разрешение №4178 от 05.07.2013 до 28.05.2015



Ближе к людям



группе было статистически значимым на 4-м и 5-м визитах по сравнению с 1-м визитом. В исходном состоянии (визит 1) группы статистически значимо не различались. В дальнейшем произошло статистически значимое снижение МДА и ДК, а также статистически значимое увеличение СОД и каталазы.

Выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группой ($p < 0,001$) по нормализации параметра МДА на 5-м визите. Так, доля пациентов с нормальными значениями МДА в основной группе составляла на 5-м визите 65%, в то время как в контрольной – 7,5%.

Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между основной и контрольной группой по соответствию нормальным значениям параметра ДК на 4-м и 5-м визитах. Так, на 4-м визите в основной группе доля пациентов с нормальными значениями ДК составила 42,5%, а в контрольной – 10,0%. На 5-м визите доля таких пациентов составила 92,5% в основной группе и 12,5% – в контрольной.

Выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группой ($p < 0,001$) по нормализации параметра СОД на 5-м визите. Так, доля пациентов с нормальными значениями СОД в основной группе составляла на 5-м визите 40,0%, в то время как в контрольной – 2,5%.

Также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между основной и контрольной группой по соответствию нормальным значениям каталазы на 4-м и 5-м визитах. Так, на 4-м визите в основной группе доля пациентов с нормальными значениями каталазы составила 72,5%, а в контрольной – 32,5%. На 5-м

Таблица 3. Результаты оценки общей переносимости

Переносимость	n	%
Хорошая	36	90
Удовлетворительная	4	10
Неудовлетворительная	0	0

визите доля таких пациентов составила 90,0% в основной группе и 37,5% – в контрольной.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о следующем. Относительное снижение МДА и ДК на 4-м и 5-м визитах в сравнении с 1-м визитом в основной группе статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии с применением препарата Тиоцетам®.

Относительное увеличение СОД и каталазы на 4-м и 5-м визитах в сравнении с 1-м визитом в основной группе статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, что свидетельствует в пользу большей эффективности терапии с применением препарата Тиоцетам®.

Безопасность препарата Тиоцетам® оценивалась в данном исследовании на основании жалоб пациента и лабораторных исследований. В процессе лечения у 4 пациентов (10%) в основной группе развились побочные реакции/побочные явления (ПР/ПЯ) в виде сухости во рту, диареи, легкой головной боли, тошноты, инсомнии, тревожности. Данные ПР/ПЯ были несерьезные, легкой и средней степени тяжести, не требовали отмены применяемого препарата.

Основываясь на данных анализа крови, мочи, печеночных проб, можно констатировать, что существенного отрица-

тельного влияния проводимого лечения на показатели биохимического анализа крови в процессе лечения выявлено не было, что свидетельствует о хорошей переносимости испытуемого препарата.

Согласно Протоколу исследования была оценена общая переносимость препарата (табл. 3).

Как видно из табл. 3, переносимость препарата была хорошей (у 90%) или удовлетворительной (у 10%).

Выводы

Лечение препаратами Тиоцетам® и Тиоцетам® форте в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта позволяет достоверно ускорить восстановление нарушенных неврологических функций, в том числе устранить очаговую неврологическую симптоматику, повысить показатели повседневной жизненной активности и улучшить когнитивные функции.

Применение препарата Тиоцетам® в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта является безопасным.

Для более полного и быстрого функционального восстановления больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта может быть рекомендована терапия препаратом Тиоцетам®.

Список литературы находится в редакции

Достижения в лечении ишемического инсульта: вчера, сегодня, завтра



Домашенко М.А., Пирадов М.А.
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

Ишемический инсульт (ИИ) в течение последних десятилетий остается одним из самых социально-значимых заболеваний. Во многом это обусловлено высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия), осложнениями которых являются цереброваскулярные заболевания, и в частности ИИ. Следует отметить, что в связи с качественным улучшением помощи, прежде всего профилактической, пациентам старших возрастных групп, ведущий к существенному увеличению продолжительности жизни данной категории лиц, эксперты Всемирной организации здравоохранения ожидают дальнейшего роста распространенности как сердечно-сосудистых заболеваний в целом, так и ИИ. Следующим существенным аспектом актуальности проблемы лечения ИИ являются высокие показатели летальности и, что не менее важно, инвалидизации выживших пациентов. Так, по данным регистров инсульта, летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта. При этом инсульт является ведущей причиной инвалидизации у взрослых, обуславливая до 80% частичной и до 10% полной нетрудоспособности [1, 2].

Последнее десятилетие было ознаменовано широким развитием и внедрением принципов медицины, основанной на доказательствах. При этом, несмотря на ряд спорных моментов данной парадигмы, прежде всего связанных с абсолютизацией результатов мультицентровых исследований, концепция доказательной медицины позволила сформулировать ряд практических европейских и североамериканских рекомендаций по лечению и профилактике острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), широкое внедрение которых в значительной степени качественно улучшило систему помощи пациентам с ИИ. Вместе с тем, следует отметить, что лишь четыре подхода к лечению ИИ обладают самыми высокими степенью и уровнем доказательности:

- незамедлительная госпитализация пациента с ИИ в специализированное неврологическое отделение для больных с ОНМК;
- внутривенное назначение альтеплазы у определенной категории пациентов с ИИ в

течение первых 4,5 ч. от развития неврологической симптоматики;

- применение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч. ИИ;
- гемикраниэктомию у пациентов с обширным ИИ при окклюзии средней мозговой артерии для профилактики «злокачественного» отека головного мозга.

Госпитализация в отделения ОНМК

Данные ряда систематических обзоров [3, 4], а также результаты observational исследований [5, 6] продемонстрировали статистически значимое снижение смертности (абсолютное снижение на 3%) и инвалидизации (увеличение на 5% независимых пациентов) у пациентов, которые лечились в отделении ОНМК по сравнению с теми, кто лечился в неврологическом отделении общего профиля. При этом польза от незамедлительной госпитализации в специализированный ста-

ционар не зависела от пола, возраста, подтипа инсульта и его тяжести [3]. В дальнейших фармакоэкономических исследованиях было подтверждено, что, несмотря на сравнительно более дорогое лечение пациентов с ИИ в специализированном отделении ОНМК по сравнению с отделением общего профиля, данный подход позволяет существенно снизить затраты на дальнейшее лечение и является экономически более выгодным [7, 8].

Можно выделить несколько принципиальных моментов, обуславливающих эффективность госпитализации в отделения ОНМК:

Мультидисциплинарный подход

Основными специалистами мультидисциплинарной бригады являются врачи, медицинские сестры, инструкторы лечебной физкультуры (кинезотерапевты) и трудотерапии (эрготерапевты), логопеды и социальные работники [9], работающие координированно, проводящие регулярные встречи для составления плана лечения каждого пациента с ИИ.

Адекватное лабораторно-инструментальное обследование, включающее доступные ежедневно (24 ч. в сутки 7 дней в неделю) методы нейровизуализации (КТ, МРТ); ранняя оценка необходимого ухода и терапии, возможность проведения ранней мобилизации, базисной терапии (коррекция гипо- и гипергликемии; фебрилитета; дегидратации и др.) и профилактики осложнений.

Внутривенная тромболитическая терапия

Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора пламиногена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин.) в первые 4,5 ч. от начала ИИ получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO, 2008/2009) [10], так и североамериканских (AHA-ASA, 2013) [11] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ. Столь высокий уровень доказанности этого терапевтического метода основан на результатах, опубликованных к настоящему времени 5 международных плацебо-контролируемых исследований NINDS [12], ECASS [13], ECASS II [14], ATLANTIS [15], ECASS III [16], нескольких мета-анализов и анализов индивидуальных данных [17–19], а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [20]. Наиболее важным преимуществом данного вида лечения ИИ является улучшение функционального исхода на фоне тромболитической терапии. Так, по данным анализа 23 942 пациентов регистра SITS-MOST, включившего 21 566 больных, которым тромболитическая терапия была проведена в течение первых 3 ч. ИИ, и 2376 пациентов, пролеченных rt-PA в течение 3–4,5 ч. после развития ИИ, уровень функциональной независимости составил соответственно 57 и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA в первые 3 ч. и в интервале 3–4,5 ч. соответственно [20]. О высокой эффективности системного тромболизиса свидетельствует также такой статистический показатель, как NNT (number needed

to treat): NNT, необходимое для достижения благоприятного клинического исхода через 3 мес. после развития ИИ, составляет 7 [12]. Следует также подчеркнуть, что, несмотря на расширение окна терапевтических возможностей с 3 до 4,5 ч., максимально раннее начало лечения приводит к лучшим результатам (0–90 мин.: ОШ 2,11; 95% ДИ от 1,33 до 3,55; 90–180 мин.: ОШ 1,69; 95% ДИ от 1,09 до 2,62) [18].

Более того, согласно опубликованным в 2013 г. результатам международного мультицентрового рандомизированного исследования IST-3 (International Stroke Trial-3), внутривенная тромболитическая терапия rt-PA ассоциировалась не только с лучшим функциональным исходом, но и с улучшением качества жизни пациентов спустя 18 мес. после ИИ [21].

В последнее десятилетие стремительно увеличилось число работ, посвященных изучению различных аспектов тромболитической терапии. При этом, несмотря на успехи и широкое внедрение внутривенного (системного) тромболизиса rt-PA, альтернативные способы введения тромболитика и/или достижения реперфузии (внутриартериальный тромболизис, комбинация внутривенного и внутриартериального способов введения тромболитика, различные способы механической тромбоэкстракции и тромбэктомии и т.д.), а также поиск и апробация клинического применения тромболитиков нового поколения (в т.ч. фибрин-специфических), данные методы не оправдали возлагаемых на них ожиданий в рамках медицины, основанной на доказательствах.

Так, внутриартериальный тромболизис, при котором доза активного вещества значительно меньше, чем при использовании внутривенного введения тромболитика, фибринолитик вводится непосредственно в область тромботической закупорки, сопряжен со значительно большим процентом летальных исходов, чем системный тромболизис [22]. Данный факт лежит в основе рекомендаций ESO и AHA-ASA, в которых внутриартериальный тромболизис рассматривается как вариант лечения отобранной категории пациентов с ИИ, которым системный тромболизис не может быть проведен в силу тех или иных причин, в т.ч. и окна терапевтических возможностей,

превышающего 4,5 ч. [10, 11].

Также усиление действия тромболитика с помощью ультразвука (так называемый сонотромболизис) не нашло активного применения в широкой клинической практике в связи с противоречивыми результатами рандомизированных исследований [23, 24].

Большие надежды возлагались мировыми экспертами в области ангионеврологии на так называемую концепцию bridging (от слова bridge (англ. – мост), при которой пациенту проводится внутривенная тромболитическая терапия rt-PA, при ее неэффективности через 30 мин. от начала выполнения проводится внутриаириальный тромболизис. Ожидания экспертов также не оправдались, и в 2012 г. международное исследование IMS 3, направленное на доказательство эффективности и безопасности данного подхода реперфузионной терапии по сравнению с системным тромболизисом, было прекращено: на этапе предварительной оценки данных исследователи не смогли доказать преимущества bridging-подхода перед внутривенным тромболизисом [25].

Последнее десятилетие также можно охарактеризовать как бум различных по механизму средств механической тромбэктомии (аспирация тромба, тромбоэкстракция и т.д.). Несколько небольших рандомизированных многоцентровых исследований по изучению их эффективности и безопасности были завершены в последние годы. При этом два устройства механической тромбэктомии – ретривер MERCI и Penumbra – получили одобрение FDA. Доказательная база эффективности MERCI основывалась на исследованиях MERCI [26] и multi MERCI [27], при которых тромбэктомия проводилась пациентам с ИИ в течение 8 ч. после развития симптоматики на фоне окклюзии средней мозговой артерии (исследование MERCI) и артерии более крупного калибра (исследование multi MERCI). Исследователям удалось продемонстрировать высокую степень реканализации – 46 и 57% соответственно [26, 27].

Еще больший процент реканализации – 82% – отмечался при использовании устройства для механической тромбэктомии Penumbra у пациентов в течение 8 ч. ИИ [28]. Вместе с тем, несмотря на впечатляющие показате-

ли реканализации, использование как MERCI, так и Penumbra было сопряжено с недостаточно высоким процентом пациентов, достигших хорошего функционального исхода (36% в исследовании MERCI и 25% – в исследовании Penumbra) [27, 28], а также существенными показателями летальности (34% при использовании MERCI, 33% – Penumbra) [27, 28]. Следует подчеркнуть, что при проведении системного тромболизиса при не столь высоких показателях реканализации удается достичь существенно большего процента случаев с хорошим функциональным исходом и значительно меньшего показателя летальности [20].

Дальнейшее развитие технологий внутрисосудистых вмешательств в остром периоде ИИ привело к появлению устройств Solitaire и Trevo, продемонстрировавших лучшие показатели эффективности и безопасности по сравнению с ретривером MERCI. Так, в исследовании SWIFT [29] у 61 и 58% пациентов, которым была проведена тромбэктомия системой Solitaire, была выполнена реканализация окклюзированной средней мозговой артерии и достигнут хороший функциональный исход соответственно по сравнению с 24 и 33% группы MERCI ($p < 0,001$). При этом летальность в течение 90 сут. была также ниже в группе Solitaire и составила 17% по сравнению с 38% пациентов группы MERCI ($p = 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в исследовании TREVO 2 [30], в котором удалось достичь показателя реканализации 86%, используя систему тромбэктомии Trevo. При этом механическая тромбэктомия с использованием ретривера multi MERCI была сопряжена с полной реканализацией у 60% пациентов. Хорошего функционального исхода удалось достичь у 40 и 22% пациентов группы Trevo 2 и MERCI соответственно ($p = 0,01$), при этом было зарегистрировано статистически недостоверное увеличение частоты летальных исходов на фоне использования системы Trevo 2 по сравнению с multi MERCI. Таким образом, обе системы для механической тромбэктомии Solitaire и Trevo 2 продемонстрировали лучшие показатели эффективности и безопасности по сравнению с MERCI [29, 30]. Вместе с тем, выборки пациентов, участвующих в описанных выше исследованиях, были

небольшими, что требует проведения дальнейших исследований вышеописанных устройств механической тромбэктомии.

Следует отметить, что технологии инвазивных вмешательств в остром периоде ИИ в настоящее время исследуются достаточно активно, и в ближайшие годы можно ожидать появления новых устройств с доказанной эффективностью.

Нельзя не отметить некоторую «монополию» rt-PA в отношении системного тромболизиса при ИИ. В течение истекших лет большие надежды возлагались на поиск и апробацию новых тромболитиков, в частности фибринселективной десмотеплазы. Некоторый терапевтический оптимизм привнесли результаты доклинических, а также небольших исследований II фазы DIAS [31] и DEDAS [32]. Вместе с тем исследование II фазы DIAS-2 [33] имело негативный исход, что временно приостановило использование десмотеплазы для лечения ИИ. Возможно, исследователи учтут особенности разработки протокола DIAS-2 и в ближайшие годы у неврологов появится альтернатива rt-PA при решении вопроса о тромболитической терапии.

Ацетилсалициловая кислота в остром периоде инсульта

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является единственным антиагрегантным препаратом, эффективность которого при назначении в острый период ИИ подкреплена данными доказательной медицины. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в течение первых 48 ч. ИИ посвящено два крупных исследования: IST [34] и CAST [35]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение АСК при ИИ [10, 11]. При этом следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в течение первых 24 ч. после проведения тромболизиса [10, 11].

Широко применяемые с целью вторичной профилактики атеротромботического инсульта тромбоцитарные антиагреганты клопидогрел и комбинация АСК и дипиридамола за-

медленного высвобождения не нашли доказательств своей эффективности в лечении пациентов в первые сутки ИИ. Также распространенные в кардиологии подходы для лечения острого коронарного синдрома с применением «нагрузочных» доз антиагрегантов, комбинации клопидогрела и АСК в остром периоде ИИ сопряжены с большим риском геморрагических осложнений и не рекомендованы к повседневному применению.

Следует также отметить, что большинство «новых» антиагрегантов и/или их комбинаций начинают исследоваться ангионеврологами после успешного их применения в неотложной кардиологии. Вследствие этого, учитывая широкий спектр антиагрегантов новых поколений, доказавших свою эффективность и безопасность в лечении острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, следует ожидать большого количества испытаний этих препаратов у пациентов с ИИ в течение ближайших лет.

Гемикраниэктомия

Объединенный анализ 93 пациентов, включенных в исследования DECIMAL, DESTINY и HAMLET, показал, что по сравнению с контрольной группой через год у пациентов в группе декомпрессионной хирургии было больше пациентов с баллом по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) < 4 или < 3 и был более высокий процент выживших [36]. Критериями включения в данный комбинированный анализ являлись возраст 18–60 лет, балл по шкале NIHSS > 15 , уровень сознания 1 балл или выше при ответе на вопрос 1a по NIHSS, признаки инфаркта в бассейне основного ствола средней мозговой артерии на КТ, занимающего 50% и более территории кровоснабжения СМА, или $> 145 \text{ см}^3$ по данным ДВМРТ, появление симптомов менее чем за 45 ч. до принятия решения об операции (хирургическое лечение менее чем через 48 ч. после ИИ).

Систематический обзор 12 обсервационных ретроспективных исследований продемонстрировал, что такие факторы, как время хирургического вмешательства, сторона поражения, клинические признаки вклинения и вовлечение других сосудистых территорий, достоверно не влияют на конечный результат [37].

Неуробекс Нео®

В – витаминный комплекс + витамин С

**Помогает выглядеть
хорошо!**

- ✓ Синдром хронической усталости
- ✓ Угри, экзема, дерматиты различного генеза
- ✓ Нарушения менструального цикла
- ✓ Лицам, употребляющим алкоголь или табак
- ✓ Лицам, придерживающимся диет

Взрослым и детям старше 18 лет по 1 капсуле 1 раз в день.
Продолжительность лечения устанавливается индивидуально.
Капсулы принимают во время или после еды.

**«Имеются противопоказания.
Перед применением внимательно прочитайте инструкцию»**

РК-ЛС-5 №014241 от 01.07.2009 г.
Разрешение №3508 от 18.06.2012



Представительство «Актавис Интернешнл Лтд»
г. Алматы, ул. Муканова 241, оф. 1А,
тел.: +7 (727) 313 74 30, 313 74 31, 313 74 32

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования DESTINY II, целью которого было оценить эффективность и безопасность гемикраниэктомии у пациентов старше 60 лет. Было продемонстрировано, что гемикраниэктомия, проведенная в соответствии с вышеизложенными показаниями у пациентов старше 60 лет, также сопряжена с лучшим функциональным исходом ($mRS < 4$ через 6 мес.) и меньшей частотой летальных исходов ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без гемикраниэктомии [38].

Вместе с тем, существенным, прежде всего с этической точки зрения, аспектом проблемы гемикраниэктомии, является больший процент выживших пациентов с грубым неврологическим дефицитом. Так, например, в исследовании DESTINY II процент пациентов, оцененных по шкале mRS в 5 баллов (пациент прикован к постели и нуждается в постоянном постороннем уходе), более чем в 2 раза превышал таковой в группе стандартной медикаментозной, в т.ч. противоотечной терапии, и составил четверть от всех включенных в исследование пациентов [38]. Данный факт, с одной стороны, существенно ограничивает широкое распространение данного доказанного и эффективного метода лечения «злостных» инфарктов мозга, вызванных окклюзией основного ствола СМА, а, с другой стороны, требует поиска новых медикаментозных и/или немедикаментозных средств и подходов к лечению и профилактике отека головного мозга при данном жизнеугрожающем состоянии.

Говоря о лечении ИИ в минувшем десятилетии, нельзя не остановиться на еще двух важных стратегических направлениях – нейропротекции и ранней реабилитации.

В минувшее десятилетие было опубликовано значительное число работ, посвященных поиску новых эффективных нейропротекторов. И снова традиционно были получены положительные результаты на экспериментальных моделях ИИ, не нашедшие отражения при клинической оценке эффективности нейропротекторов в условиях клинической практики с применением критериев медицины, основанной на доказательствах. В качестве примера следует отметить крупные рандомизированные

исследования, завершившиеся в последние годы, которые были посвящены исследованию эффективности церебролизина – CASTA [39], цитиколина – ICTUS [40], закончившиеся нейтральными результатами, а также альбумина – исследование ALIAS 2 [38], прерванное досрочно по соображениям безопасности (в группе альбумина в 10,8 раз чаще развивался отек легких, в 2,4 раза чаще – внутримозговые гематомы, в 1,69 раз – пароксизмы мерцательной аритмии по сравнению с группой плацебо при сопоставимой с плацебо частотой достижения первичной конечной точки).

Полемика в отношении причин нейтральных и/или негативных результатов рандомизированных исследований нейропротекторов заслуживает отдельной публикации, вместе с тем даже нейтральные результаты исследований позволили выявить узкие «целевые» группы пациентов, у которых эффективность нейропротекторов превышала эффект плацебо (а по сути, базисной терапии в лучших специализированных клиниках мира, где проводились контролируемые исследования). Так, подгрупповой анализ исследования ICTUS продемонстрировал, что применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ($p = 0,001$ по сравнению с группой плацебо), при инсульте умеренной тяжести с оценкой по NIHSS < 14 баллов ($p = 0,021$) и у пациентов, которым не проводился тромболизис ($p < 0,041$) [40]. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффект церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ: в подгруппе пациентов с выраженностью неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS было продемонстрировано уменьшение как показателей смертности (отношение рисков 1,97), так и инвалидизации (отношение шансов 1,27) [39]. Несмотря на некоторое скептическое отношение к подгрупповому анализу у ряда экспертов, подобные результаты могут лечь в основу новых протоколов изучения указанных препаратов, а критический анализ протоколов исследований, посвященных изучению нейропротекторов, завершившихся нейтрально и/или негативно, возможно, станет ключом к созданию более

тонко спланированных контролируемых исследований такого потенциально эффективного класса препаратов, как нейропротекторы.

Вторым важным «прорывом» в лечении пациентов в остром периоде ИИ является широкое внедрение методик активной ранней реабилитации, предпосылкой к которому послужила публикация результатов исследования AVERT [41]. На большой выборке пациентов исследования AVERT как с ишемическим, так и геморрагическим инсультом была продемонстрирована безопасность ранней двигательной активизации. В дальнейшем число работ по двигательной, в т.ч. роботизированной, реабилитации пациентов в остром периоде ИИ неуклонно росло. Наиболее важными аспектами ранней активизации пациентов являются уменьшение частоты и выраженности осложнений длительной иммобилизации (гипостатическая пневмония, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, пролежни), а также более быстрое достижение пациентом вертикального положения и, соответственно, увеличение реабилитационного потенциала. Несомненно, что развитие новых технологий в нейрореабилитации в ближайшие годы приведет к появлению качественно новых подходов к лечению прежде всего тяжелых пациентов с ИИ, в т.ч. и находящихся в отделениях нейрореанимации.

Таким образом, последнее десятилетие в значительной степени изменило наше представление о лечении пациентов с ИИ. Внедрение результатов медицины, основанной на доказательствах, фундаментальных исследованиях, позволило значительно улучшить систему оказания помощи при ИИ. Дальнейшее развитие фундаментальных нейронаук позволит в течение следующих лет углубить наши представления о патогенезе ишемического повреждения головного мозга, а также о процессах восстановления нарушенных функций при инсульте, а разработка новых протоколов клинических исследований с учетом новых знаний и уже накопленного опыта дает надежду на прогресс в лечении данного социально значимого заболевания.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 30/2013

Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий



Научный центр неврологии
Российской академии медицинских наук

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

Неревматическая фибрилляция предсердий (ФП) – один из наиболее распространенных видов нарушения ритма сердца и частая причина кардиогенной мозговой эмболии. Пероральная антикоагулянтная терапия занимает лидирующие позиции в профилактике тромбозэмболических осложнений при ФП. Более 60 лет благодаря своей экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбозэмболических осложнений после инфаркта миокарда при ФП и протезированных клапанах сердца в качестве пероральной терапии применяли только варфарин и другие антагонисты витамина К (АВК). Наряду с этим существуют многочисленные проблемы, связанные с лечением АВК, что ограничивает их широкое использование. В последние годы разработаны, прошли клинические испытания и внедрены в практику новые антикоагулянты, такие как пероральные формы прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат) и прямые антагонисты фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбозэмболических осложнений при ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из наиболее распространенных видов нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. В Европе ФП страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет возрастет по меньшей мере вдвое [1, 2]. В популяционных исследованиях установлено, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 40–60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [3]. По данным Фремингемского исследования [4], заболеваемость ФП с поправкой на возраст за 30-летний период наблюдения существенно увеличилась, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения.

Развитие ФП нередко связа-

но с различными заболеваниями сердца, однако у значительной части таких пациентов признаков органической патологии миокарда обнаружить не удастся (изолированная ФП). Термин «изолированная ФП» имеет множество определений, но в общем случае применяется к ФП, возникающей у лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет) без клинических или эхокардиографических признаков сердечно-легочного заболевания [5]. Прогноз в отношении тромбозэмболических осложнений и смертности у таких пациентов относительно благоприятный: кумулятивный риск развития инсульта составляет всего 1,3% на протяжении 15 лет. Однако по мере старения организма и развития других сердечно-сосудистых заболеваний вероятность инсуль-

та может увеличиваться. При этом ФП правильнее обозначать уже как «неклапанную», или «неревматическую». Данный термин употребим в тех случаях, когда нарушение ритма возникает у пожилых больных при отсутствии ревматического митрального порока или протезированного митрального клапана, тогда как другая сердечно-сосудистая патология, как правило, присутствует [6].

Риск возникновения тромбозэмболических осложнений и выбор антитромботической терапии при фибрилляции предсердий

Нарушение гемодинамики и тромбозэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболева-

емости, смертности и стоимости медицинского обслуживания. Неревматическая ФП – наиболее частая причина кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех случаев ишемического инсульта. У больных с неревматической ФП риск развития церебральных осложнений выше в 5–6 раз, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП на фоне ревматического митрального поражения – в 18 раз [4, 7]. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, чаще его ушка. ФП приводит к расширению полости левого предсердия, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка – к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активизацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Также нарушается функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия (фактора Виллебранда) в крови [7].

Частота инсульта у больных с ФП ассоциируется с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [5, 8–11]. Для оценки риска возникновения инсульта разработаны шкалы, протестированные на больших группах больных с ФП. Шкала CHADS₂ учитывает основные факторы риска: сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе [12]. Каждый фактор добавляет 1 балл, а инсульт или ТИА – 2 балла. Сумма баллов от 0 до 1 свидетельствует о низком риске развития инсульта (1,2–3,8% в

год), 2–3 – о среднем (3,1–7,3% в год), а 4–6 – о высоком (6,3–27,4% в год). При наличии соответствующих факторов риска ежегодная частота ишемического инсульта при пароксизмальной и постоянной формах ФП идентична [13].

Однако российские эксперты предлагают отказаться от использования трех категорий оценки риска и считают целесообразным рассматривать риск возникновения тромбоэмболических осложнений как континуум [7]. Следует учитывать, что со временем значимость факторов риска может меняться. Рекомендуется проводить более детальный анализ факторов риска развития инсульта и на основании их наличия решать вопрос об антитромботической терапии. Подобный подход обосновывается результатами крупных исследований, в которых пероральные антикоагулянты имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой (АСК) даже у больных со средним риском (1 балл по шкале CHADS₂) и редко вызывали крупные кровотечения [7]. В связи с этим в 2010 г. шкалу CHADS₂ модифицировали. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название «CHA₂DS₂ – VASc» (максимальный балл – 9) и, помимо вышеперечисленных факторов риска, по 1 баллу начисляется за имеющееся заболевание сосудов (коронарный, каротидный либо периферический атеросклероз), возраст 65–74 года и женский пол [14]. При этом согласно данной шкале, только при сумме баллов, равной 0, целесообразно использовать АСК либо не проводить антитромботическую терапию. Во всех остальных случаях даже при риске в 1 балл (например, женский пол) предпочтительно использование антикоагулянтов. Таким образом, пероральная антикоагулянтная терапия занимает лидирующие позиции в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП [6, 15].

Достижения и проблемы антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) при фибрилляции предсердий

Открытие первого перорального антикоагулянта – результат цепи неспрогнозированных событий. Так, вследствие нерационального землепользования ухудшение качества окружающей среды в 20-е годы на среднем западе США привело к формированию засушливых районов, пыльных бурь и эрозии почвы [16]. Было установлено, что клевер (донник белый, или лекарственный), выросший в неблагоприятных условиях и подвергшийся влиянию плесени, при добавлении в корм коров вызывал у них геморрагические осложнения, которые были связаны со снижением протромбиновой активности крови. В 1933 г. один из фермеров передал пробу несвернувшейся коровьей крови доктору K. Link из Мэдисонского университета (штат Висконсин) [16]. В начале 1941 г. был синтезирован дикумарол (окисленный плесневыми грибами кумарин, содержащийся в клевере) и начато его клиническое применение. В 1948 г. K. Link запатентовал монокумарол варфарин (warfarin – от названия Wisconsin Alumni Research Foundation) [17].

С этого времени эффективность различных медикаментозных способов профилактики инсульта при неревматической ФП с использованием различных антитромботических препаратов изучена в 33 рандомизированных исследованиях (плацебо-контролируемых и сравнительных), включавших более 60 тыс. пациентов [13]. Наибольшая эффективность отмечена на фоне контролируемого приема АВК варфарина, который сопровождался снижением относительного риска возникновения тромбоэмболического инсульта на 68%. Недавние мета-анализы, включавшие более 28 тыс. боль-

ных, продемонстрировали, что варфарин снижает относительный риск развития инсульта на 64%, в то время как АСК – только на 22% по сравнению с плацебо [18]. Важнейшим условием эффективности и безопасности терапии АВК стало поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0, который следует рассматривать в качестве целевого [19]. Именно при устойчивом поддержании гипокоагуляции в этом диапазоне можно ожидать минимизацию рисков возникновения ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [20].

Более 60 лет благодаря своей экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда при ФП и протезированных клапанах сердца в качестве пероральной терапии использовали только варфарин и другие АВК (аценокумарол, фениндион). Однако уже в начале 50-х годов стали очевидны проблемы, связанные с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. По сей день, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике АВК зачастую не используют в силу различных субъективных и объективных причин. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге лабораторных показателей крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, а также противопоказания к лечению варфарином, либо нечувствительность к нему вследствие генетического полиморфизма, являются основными причинами существенного ограничения кли-

нического применения препарата [21]. Более того, при лечении варфарином сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным мета-анализа клинических исследований [22], в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени наблюдения. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании [23] антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей.

Поиск новых стратегий профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Перечисленные ограничения послужили причиной поиска новых способов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [24]. Исследование ACTIVE W [25] было предпринято для оценки эффективности и безопасности комбинации клопидогрела и АСК у больных с ФП в сравнении с варфарином. За время наблюдения частота первичных исходов в группе варфарина составила 3,9% в год, а в группе комбинированного антитромбоцитарного лечения – 5,6% ($p < 0,0003$). Среди отдельных компонентов первичных комбинированных исходов варфарин достоверно более выражено снизил риск возникновения инсульта (1,4% против 2,4% в год; $p = 0,001$) и внемозговой системной эмболии (0,1% против 0,4% в год; $p = 0,005$). При этом частота геморрагических осложнений в сравниваемых группах была сопоставимой. Таким образом, комбинированная антитромбоцитарная терапия не является достойной заменой варфарину и может применяться только в слу-

чаях наличия противопоказаний к применению АВК при низком риске развития геморрагических осложнений [26].

Альтернативной стратегией предотвращения инсульта при ФП может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. В одном из проспективных исследований [27] проводилось сравнение эффективности имплантации такого устройства в предотвращении инсульта, системных эмболий и смерти по сравнению с терапией варфарином. Полученные результаты продемонстрировали, что интервенционная профилактика эмболических осложнений была сопоставима с традиционным консервативным антитромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов она сопровождалась периоперационными осложнениями (перикардит, ишемический инсульт, тромбоз устройства). Для внедрения данного устройства в широкую клиническую практику необходимо продолжение крупных проспективных сравнительных исследований [26, 28].

В последнее время разработаны и прошли клинические испытания новые антикоагулянты, такие как пероральные формы прямого ингибитора тромбина (ксимелагатран и дабигатран), прямого антагониста фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), а также модифицированная форма АВК (текарфарин). Начало клинического применения данных средств открыло новую страницу пероральной антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП.

Ксимелагатран – первый прямой ингибитор тромбина, прошедший клиническое испытание. В двух больших исследованиях III фазы (SPORTIF III и V) ксимелагатран сравнивали с варфарином [29]. В них было включено 3407 больных с неревматической ФП и 3922 с дополнительными сосудистыми факторами риска. Раз-

личий по эффективности и частоте геморрагических осложнений двух терапевтических режимов при мета-анализе не обнаружено, однако в группе ксимелагатрана существенно чаще (6% пациентов) отмечались явления гепатотоксичности в виде повышения уровня печеночных ферментов, что не позволило рекомендовать препарат для клинического применения [29].

Текарфарин – пероральный АВК, подобно варфарину он метаболизируется с помощью эстераз, минуя систему цитохрома P450. Это позволяет избежать пищевых и лекарственных нежелательных взаимодействий, обусловленных влиянием генетических вариаций CYP450 [30]. В открытом 12-недельном исследовании II фазы у пациентов с ФП сравнивали безопасность и переносимость текарфарина с оценкой режимов дозирования. На фоне непрерывного лечения и хорошей переносимости у 71% больного достигнуты целевые значения МНО, которые стабильно удерживались на протяжении всего времени наблюдения. Для дальнейшего изучения препарата необходимо проведение клинического сравнительного испытания с оценкой эффективности текарфарина в отношении тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [30].

Новая эра клинического применения прямых пероральных антикоагулянтов при неревматической фибрилляции предсердий

Первым новым пероральным антикоагулянтом, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неревматической ФП и одобренным для клинического применения, стал дабигатран этексилат (прадакса) [31]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается

перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания под действием эстераз плазмы быстро превращается в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему превращение фибриногена в фибрин становится невозможным, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект препарата носит линейный дозозависимый и обратимый характер, это позволяет использовать его в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [32].

В исследование RE-LY, построенное на гипотезе «непревосходства», было включено 18 113 пациентов с ФП и риском возникновения инсульта, которым в случайном порядке назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [31].

Частота первичной конечной точки за 1 год в группе варфарина составила 1,69%; в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки ($p<0,001$) – 1,53% и в группе дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки ($p<0,001$) по гипотезе «непревосходства» – 1,11%. Частота больших кровотечений за 1 год составила 3,36% в группе варфарина по сравнению с 2,71% на фоне применения 110 мг дабигатрана 2 раза в день ($p=0,003$) и 3,11% при использовании 150 мг дабигатрана 2 раза в день ($p=0,31$), а частота геморрагических инсультов была соответственно: 0,38; 0,12 ($p<0,001$) и 0,10% ($p<0,001$). Уровень смертности за 1 год в группе варфарина составил 4,13% по сравнению с

3,75% ($p=0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p=0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. У пациентов с ФП применение дабигатрана в дозе 220 мг/сут. сопровождалось развитием такого же числа случаев инсульта и системных эмболий, как и на фоне приема варфарина. При этом число больших кровотечений было меньше. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг/сут. ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «непревосходства») и с аналогичной частотой больших кровотечений [31].

При оценке эффективности дабигатрана в зависимости от степени риска развития инсульта было выделено три группы: с 0–1 баллом, с 2 баллами и с 3 и более баллами по шкале CHADS₂. Частота развития инсульта и системных эмболий составляла 1,05; 1,38 и 2,38% соответственно. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину по эффективности во всех группах риска. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил по эффективности варфарин во всех группах, но наиболее очевидным его преимущество было у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [33].

В другом субанализе [34] проведено сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе или без таковых. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, было выявлено статистически незначимое преимущество дабигатрана в любой дозе перед варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Однако было отмечено значительное снижение частоты геморрагического инсульта: в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, относительный риск был ниже на 73%, а в группе больных, применявших его в дозе 110 мг 2 раза в сутки, – на 89% по сравнению

с варфарином. Помимо этого, на фоне приема меньшей дозы дабигатрана было отмечено значимое снижение сосудистой и общей смертности – на 37 и 30% соответственно. При одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозе вызывал большие кровотечения (2,74; 4,15 и 4,15% в год соответственно) [34].

Следующим прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным для клинического применения по показанию профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП, стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [35]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ривароксабана ROCKET AF включали пациентов с ФП и умеренным или высоким риском развития инсульта [36]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовалась комбинация, включавшая инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. За вторичную конечную точку была принята комбинация инсульта, системной эмболии или смерти вследствие сердечно-сосудистых причин либо инфаркта миокарда, а также индивидуальные комбинации из указанных составляющих комбинированной конечной точки. Основным исходом безопасности считалась комбинация массивных и клинически значимых нетяжелых кровотечений. По данным исследования, ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений. Однако среди пациентов, получавших варфарин, время нахождения МНО в целевом диапазоне составило всего 57,8%, что гораздо ниже, чем в исследовании

RE-LY (64%). Хотя в группе ривароксабана частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от таковой в группе варфарина, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше среди больных, принимавших ривароксабан [36, 37].

Сходные результаты получены в другом сравнительном исследовании прямого ингибитора фактора Ха апиксабана и варфарина [17, 38]. В испытание включали пациентов (n=18, 201) старше 18 лет с ФП и одним или более фактором риска развития инсульта. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-й группе больные принимали варфарин (под контролем МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0), во 2-й группе – апиксабан по 5 мг 2 раза в день. Первичную конечную точку составляли инсульт или системная эмболия. Вторичной конечной точкой послужили ишемический, геморрагический инсульт, системная эмболия, все случаи смерти. Длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность: снижение частоты развития инсульта и системных эмболий на 21% и тяжелых кровотечений на 31% по сравнению с таковыми при использовании варфарина. Не менее важный результат – снижение на 11% общей смертности в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина.

Заключение

Таким образом, длительный путь поиска альтернативы варфарину увенчался успехом. На мировом рынке появилось сразу несколько прямых пероральных антикоагулянтов, сопоставимых по эффективности и даже превосходящих варфарин (дабигатран этексилат 150 мг 2 раза в сутки) в профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП. При этом дабигатран в указанной дозе по сравнению с варфарином единственный из

трех новых препаратов снижал риск развития ишемического инсульта. Исключительно широкой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире, в том числе в Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП в качестве препаратов первого выбора наряду с варфарином [7, 28, 39, 40]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и благодаря скорости антикоагуляционного эффекта, отсутствию взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, главное, отсутствию необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Тем не менее варфарин сохраняет позиции одного из основных пероральных антикоагулянтов и остается незаменимым в лечении пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин., клапанными пороками и искусственными клапанами сердца. Необходимость перевода пациента на новые антикоагулянты при стабильном удержании МНО в целевом диапазоне требует уточнения [41]. Надо принимать во внимание тот факт, что количество геморрагических инсультов при применении новых антикоагулянтов ниже, чем при приеме хорошо контролируемого варфарина [42]. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить эффективность и риски лечения новыми антикоагулянтами и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Список литературы
находится в редакции

PRA.KZ.2014.08

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 3/2012, с.15-19.

Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции



Широков Е.А.
ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

В конце XX и начале XXI в. для большинства стран мира ведущей причиной ограничения продолжительности жизни стали хронические неинфекционные заболевания, на долю которых приходится от 80 до 90% всех случаев смерти. В РФ вклад заболеваний в общую смертность распределяется следующим образом: болезни сердечно-сосудистой системы – 56%, внешние причины (преимущественно травмы и отравления) – 17%, злокачественные новообразования – 14% [1]. Принципиальная новизна ситуации заключается в том, что соотношения основных причин смерти радикально изменились за короткий по историческим меркам период времени – 50–60 лет. Увеличение продолжительности жизни, урбанизация, изменение характера питания, загрязнение воды и атмосферы – эти и многие другие факторы привели к глубоким изменениям в состоянии популяции. В настоящее время болезни системы кровообращения занимают ведущие позиции по распространенности, заболеваемости, обращаемости за медицинской помощью, смертности, затратам на профилактику и лечение.

Заболевания сердца и сосудов представляют обширную и разнообразную группу страданий, в которую входят: активный ревматизм с поражением сердца, хронические ревматические заболевания сердца, гипертоническая болезнь, дистрофии миокарда, пороки органов кровообращения, болезни артерий и вен. Однако болезни, ассоциированные с атеросклерозом сосудов сердца и мозга, и связанные с ними тяжелые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть) определяют клиническую значимость проблемы. Статистический анализ демонстрирует результаты, которые нельзя считать удовлетворительными для современного уровня развития медицины: увеличивается не только абсолютное число умерших и пострадавших от болезней сердца и сосудов, но и заболеваемость [1, 2]. Хотя тенденции к увеличению распространен-

ности заболеваний сердца и сосудов характерны для большинства стран современного мира, в России они более заметны. В сравнении с другими странами, находящимися примерно в таких же климатических и экономических условиях, общая смертность в РФ значительно превышает уровни, характерные для стран Европы [1]. Среди всех умерших почти 30% приходится на трудоспособный возраст (более 560 тыс. человек в год), из них около 80% составляют мужчины. При относительно низкой продолжительности жизни средний житель страны быстро стареет (в 2011 г. средний возраст составил 38,9 лет). Согласно международным критериям, население страны считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и более в популяции превышает 7%. Почти каждый восьмой россиянин, т.е. 12,9% жителей страны – старше 65 лет. Каждый

пятый житель России (30,7 млн. человек на 1 января 2010 г. по официальным данным Росстата) – в пенсионном возрасте. Подобные демографические сдвиги означают, что уже сегодня риску сердечно-сосудистых заболеваний подвержен не тонкий слой стареющих пенсионеров, а обыкновенный среднестатистический гражданин РФ. В стране с убывающим населением диагностируется более 500 тыс. инсультов и около 700 тыс. инфарктов миокарда в год [2, 3]. Создание современной эффективной системы предупреждения сосудистых катастроф становится национальной проблемой, которая решается в двух направлениях: своевременная диагностика угрожающих состояний и эффективное лечение заболеваний и синдромов, осложняющихся сосудистыми катастрофами. Диагностика ИБС в настоящее время является скорее организа-

ционной, чем клинической проблемой: ЭКГ в покое, холтеровское мониторирование и нагрузочные пробы, коронарография в большинстве случаев приводят к исчерпывающим представлениям о механизмах коронарной недостаточности и более или менее успешной тактике превентивного лечения (консервативная терапия+коронарная ангиопластика).

Гетерогенность инсульта многократно усложняет задачу своевременной диагностики и выбора тактики лечения. Сегодня специалисты выделяют более 60 причин острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), из которых не менее 20 – кардиальные. Другие причины обусловлены изменениями свойств крови (гемостаза, реологических характеристик, свойств форменных элементов, биохимических параметров и др.) и сосудов (атеросклероз, васкулопатии) [3–5].

Развитие концепции гетерогенности ОНМК привело к выделению патогенетических подтипов ишемического инсульта. За рубежом, согласно классификации TOAST, принято дифференцировать следующие подтипы: атеротромботический (АТИ), кардиоэмболический (КЭИ), лакунарный (ЛИ), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Мы выделяем, кроме того, гемодинамический ишемический инсульт, который развивается как результат несоответствия между потребностями головного мозга в кровоснабжении и гемодинамическими возможностями сердечно-сосудистой системы на фоне ее структурных изменений [4]. В некоторых случаях есть все основания выделять инсульт, возникающий по механизму гемореологической микроокклюзии [6]. Блокада микроциркуляции может возникнуть при полицитемии, обезвоживании, увеличении вязкости крови.

Соотношения патогенетических подтипов ишемических инсультов меняются в зависимости от возраста и пола. У молодых преобладают кардиальные причины

церебральной ишемии, у пожилых пациентов – механизмы, обусловленные тромбозами и тромбоэмболиями [7–9]. Считается, что АТИ преобладает в структуре ОНМК (30–35%). На втором месте – кардиоэмболические инсульты (20–28%). В последние годы выявляется все более отчетливая тенденция к увеличению доли КЭИ в структуре ишемических повреждений мозга. Не без оснований считается, что часть ЛИ по своему происхождению являются результатом кардиогенной или артерио-артериальной эмболии [10].

Концепция гетерогенности инсульта имеет не только теоретическое значение, она играет важнейшую практическую роль в современной системе предупреждения сосудистых катастроф. Детальное изучение механизмов острой церебральной ишемии позволяет судить о характере будущего инсульта. А это значит, что становится определенным и целенаправленным объем необходимого для оценки опасности обследования, и, главное, формируется обоснованное направление превентивного лечения. Вместе с тем, необходимо признать, что превентивное лечение в большинстве случаев проводится недостаточно эффективно. Известно, что только ¼ больных, страдающих АГ, получают адекватное лечение. По данным разных источников, оральные антикоагулянты больные с фибрилляцией предсердий получают в 6–54% тех случаев, когда они показаны [11, 12].

Кроме того, методы лечения, уверенно демонстрирующие свою эффективность при ИБС (статины, ангиопластика), оказались не столь убедительными в программах первичной и вторичной профилактики инсульта [10]. Крайне низкой остается достоверность индивидуального прогноза инсульта. Множество популяционных исследований, выполненных в последние десятилетия в целях выявления наиболее значимых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих влияние на патогенез

ОНМК, привели к открытию более чем 320 факторов риска инсульта [2, 10]. Концепция факторов риска способствовала детальному изучению этиологии и патогенеза цереброваскулярных заболеваний, но не создала надежной, применимой на практике прогностической системы: часто инсульт становится полной неожиданностью как для пациента, так и для врача.

Очевидно, что проблема профилактики сердечно-сосудистых катастроф по своему объему и многообразию задач явно превосходит тот узкий, хотя и важный круг вопросов, которые находятся в пределах компетенции узких медицинских специалистов. Дальнейшее продвижение в сторону совершенствования методов профилактики инсульта возможно только в рамках интегральных направлений, таких как превентивная кардионеврология [10]. Необходимо существенное расширение просветительной работы среди разных слоев населения через образование специальных телевизионных и радиоканалов, создание школ здоровья и других площадок, позволяющих медицинским специалистам пропагандировать здоровый образ жизни.

Профилактика – это комплекс социальных, экономических, культурных, просветительных и медицинских мер, направленных на предупреждение заболевания. Профилактика направлена на изменение образа жизни популяции в целом и отдельных ее представителей в частности. Изменение образа жизни – наиболее эффективное решение проблемы сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Известно, что изменения образа жизни у больных, имеющих клинические проявления заболеваний системы кровообращения, снижают вероятность инсульта приблизительно на 50% [3, 10, 13]. Превентивный потенциал традиционных и самых новых лекарств намного ниже. Однако реальная ситуация свидетельствует о том, что образ жизни в популяциях не становится более здоровым. Вме-

сте с тем, возможности современных направлений диагностики и лечения расширяются, и это увеличивает значимость медицинских аспектов профилактики. Методы визуализации сердца, сосудов и головного мозга (ультразвуковое сканирование, КТ, МРТ) открыли новые возможности доклинической диагностики патологических процессов, способных привести к инсульту. Функциональные исследования позволили оценивать гемодинамические резервы больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией. Современные лабораторные тесты создали условия для полноценного контроля за состоянием гемостаза и всех видов обмена веществ.

К принципиальным изменениям идеологии предупреждения инсульта привели результаты многочисленных рандомизированных испытаний, создавших основу для доказательной медицины. Классы и уровни доказательств, при применении различных методов диагностики и лечения не только стандартизировали оценки эффективности, но и привели к выделению репрезентативных, «ответственных» за возникновение инсульта синдромов. Концепция репрезентативных синдромов оказалась чрезвычайно продуктивной в построении индивидуальных профилактических программ, сделала работу практического врача более адекватной и приблизила ее к повседневным задачам [10]. Сущность новой идеи заключается в том, что множество факторов риска и возможных путей патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы концентрируется в четыре клиничко-инструментальных или

клиничко-лабораторных синдрома, идентификация которых представляет собой достаточно простой для врача технологический процесс. Артериальная гипертензия, аритмия, гиперкоагуляция крови и стеноз крупных артерий – хорошо известные патологические процессы, непосредственно связанные с развитием инсульта. Способность репрезентативных синдромов концентрировать патологические процессы различной этиологии легко проиллюстрировать на примере гиперкоагуляции – склонности крови к внутрисосудистому свертыванию. Этот клиничко-лабораторный синдром, можно верифицировать с помощью лабораторных тестов (МНО, АЧТВ и др.), он может иметь клинические проявления (тромбозы, тромбоэмболии, сосудистые события) или существовать латентно. Множество причин способствует гиперкоагуляции: наследственные и приобретенные коагулопатии, атеросклероз, болезни крови, интоксикации, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, прием лекарственных препаратов и т.д. Лабораторные тесты лишь представляют врачу факт существования опасных сдвигов в системе гемостаза, которые могут быть непосредственно связаны с инсультом. Примерно также представляют сложные и многогранные патологические процессы и другие репрезентативные синдромы. Например, артериальная гипертензия может иметь множество причин, но факт повышения АД устойчиво ассоциируется с сосудистыми событиями.

Принципиально важно, что клинические испытания лекарственных средств направлены на

коррекцию именно этих синдромов: антигипертензивные средства ориентированы на изменения гемодинамических показателей, антикоагулянты – на изменения в системе гемостаза и т.д. Протоколы РКИ содержат сведения о влиянии репрезентативных синдромов на исходы заболевания (конечные точки) и позволяют судить о снижении абсолютного и относительного риска при применении различных методов лечения. Обобщение результатов таких исследований позволило нам предложить «пятипроцентную» шкалу риска инсульта (табл. 1) [10].

Главное достоинство шкалы – возможность оценки индивидуального годового риска инсульта. Другое, практически важное качество – удобство в повседневной работе врача. Врачу совершенно ясен алгоритм идентификации репрезентативных синдромов (клиническая картина, анамнез, лабораторные тесты, инструментальные исследования). Вместе с данными о репрезентативных синдромах врач получает индивидуальный прогноз. Например, один репрезентативный синдром несет с собой приблизительно 5% годовой риск инсульта (низкий риск), два – 10% (средний риск) и т.д. За последние годы была накоплена огромная база данных, подтверждающих право концепции на существование. Обобщенный мета-анализ подтверждает приблизительно 5% годовой риск для больных с сердечно-сосудистой патологией и указывает на возможности его снижения при применении различных методов лечения (табл. 2).

С репрезентативными синдромами связаны пять современных

Таблица 1. Пятипроцентная шкала годового риска инсульта

Репрезентативный синдром	Годовой риск инсульта, %
Артериальная гипертензия	5
Гиперкоагуляция	5
Аритмия	5
Стеноз магистральных артерий головного мозга более 50%	5

Таблица 2. Реализация пяти стратегий предупреждения инсульта (12 мета-анализов, 106 исследований, n=210 926) [3].

Антигипертензивная терапия – снижение риска повторного ишемического инсульта на 28%, кровоизлияния – на 50% (периндоприл+индапамид), на 25% (эпросартан)	Класс I, уровень А
Длительная антитромботическая терапия (деагреганты, антикоагулянты) снижает относительный риск на 16–68%	Класс I, уровень А
Гиполипидемическая терапия статинами – снижает риск на 16%	Класс I, уровень А
Каротидная ангиопластика при стенозе более 70% – снижение риска на 10–30%	Класс I, уровень А

Примечание: средний исходный головной риск сердечно-сосудистых событий равен 24,4%

стратегий превентивной кардионеврологии, лежащих в основе современной системы предупреждения сосудистых катастроф. Эффективность тех или иных методов лечения известна, что позволяет утверждать: предупреждение инсульта является технологическим процессом с предсказуемым результатом.

Антигипертензивная и антитромботическая терапия – два наиболее значимых, магистральных направления превентивной кардионеврологии [14, 15]. С повышенным АД ассоциируется около 60% всех острых нарушений мозгового кровообращения, не менее 20% вызовов бригад «Скорой помощи» связано с гипертоническими кризами. АД определяет развитие следующих патогенетических подтипов ишемического инсульта: лакунарного, гемодинамического, атеротромботического. Фрамингемское исследование подтвердило, что АД вносит самостоятельный вклад в сердечно-сосудистый риск. Мета-анализ 45 проспективных исследований с численностью больных 450 тыс. показал, что при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. риск развития инсульта возрастает в 1,95 раза (Prospective Studies Collaboration, 1995). РКИ последних лет продемонстрировали широкие возможности современных антигипертензивных лекарств в предупреждении инсульта. Исследование PROGRESS впервые продемонстрировало эффективность периндоприла и индапамида (снижение риска инсульта на 28%). Исследование MOSES, в котором

сравнивали блокатор кальциевых каналов с эпросартаном, продемонстрировало сопоставимые результаты по уровню снижения АД и преимуществам сартанов в предупреждении инсульта [14].

Существенные изменения в последние годы произошли в тактике ведения пациентов с нарушениями ритма сердца. В патогенезе инсульта существенную роль играют частые желудочковые экстрасистолы и наджелудочковые тахикардии. Желудочковая экстрасистолия ухудшает прогноз тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Фибрилляция предсердий (ФП) создает условия для кардиогенной эмболии. Известно, что вероятность инсульта у пациентов с ФП увеличивается приблизительно в 5 раз. Кроме того, после 70 лет эта форма аритмии встречается чаще, что с увеличением продолжительности жизни делает проблему более актуальной [14, 16]. Изменения тактики ведения больных с ФП заключаются в постепенном, но уверенном расширении показаний к применению антикоагулянтов. Альтернатива – ацетилсалициловая кислота (АСК) или пероральные антикоагулянты – решается в пользу последних. Несомненные преимущества варфарина перед АСК были показаны в исследовании BAFTA среди пациентов старше 75 лет. Оказалось, что при отсутствии различий по нежелательным эффектам, в т.ч. кровотечениям, варфарин явно превосходит АСК по превентивному потенциалу. В последние годы с разработкой «новых антикоагулянтов» (дабига-

тран, ривароксабан), не требующих систематического лабораторного контроля, баланс еще больше склонился в сторону антикоагулянтов.

Исследования RE-LY и ROCKET-AF убедительно показали преимущества новых антикоагулянтов перед антагонистами витамина К. В результате рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (2012 г.) ограничили показания к назначению АСК при ФП случаями, когда пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты. Рекомендации подчеркивают преимущества антитромботической терапии перед тактикой восстановления «правильного» ритма сердца. Это положение справедливо в отношении постоянных и пароксизмальных форм наджелудочковых тахикардий. Другие формы нарушений ритма требуют коррекции с участием кардиолога (аритмолога). Во многих клинических случаях безопасным и перспективным считается применение полиненасыщенных жирных кислот. В исследовании GISSI-P с численностью 11 тыс. пациентов показано, что полиненасыщенные жирные кислоты в достаточных дозах способны снижать сердечно-сосудистую смертность на 30%. Не потеряли своего значения для поддержания работы сердца и безопасные калийсодержащие препараты, β-адреноблокаторы.

Тактика ведения больных с гиперкоагуляцией и угрозой атеротромботического инсульта основывается на систематическом применении антиагрегантов. В последние годы неоднократно

предпринимались попытки остановиться на препарате, который сочетал бы высокую антитромботическую активность с безопасностью. Сопоставления из доступного набора антиагрегантов (АСК, клопидогрел, дипиридамола), проведенные в ходе исследования PROFESS, в целом закрепляют возможность массового применения АСК, предполагают возможность сочетания АСК и дипиридамола в случае явной угрозы и оставляют дорогостоящий клопидогрел для послеоперационного (ангиопластика) ведения больных. Не исключено, что современные тенденции к применению новых антикоагулянтов в ближайшие годы распространятся за пределы проблемы кардиоцеребральной эмболии и затронут отдельные случаи атеротромботического инсульта.

Опасность атеротромботического инсульта бивалентна, она исходит из двух источников: склонности крови к образованию тромбов и провоцирующих локальных изменений сосудистой стенки. Атеросклеротические стенозы крупных артерий головного мозга чаще всего служат субстратом для активации каскада свертывания. Атеросклеротический стеноз чаще приводит к возникновению атеротромботического или гемодинамического инсульта. Энтузиазм, связанный с каротидной ангиопластикой с целью предупреждения инсульта, в последние годы несколько уменьшился [3, 18, 19]. Показания к операции сужаются: в большинстве случаев вопрос о каротидной эндартерэктомии рассматривается при верифицированном стенозе более 70%. Это не исключает индивидуального подхода для больных с симптоматическими стенозами, гетерогенными активными атеросклеротическими бляшками и другими особенностями течения болезни. Перспективными являются разработки методов динамического анализа, который позволит прогнозировать переход болезни в стадию обострения [20].

В последние годы исследователи уделяют большое внимание дизэлектролитным расстройствам в патогенезе заболеваний сердца и мозга [21, 23, 24]. Дисбаланс микроэлементов (натрий, калий, магний, кальций) оказывает существенное влияние на ритм сердца, сосудистый тонус. Выраженные клинические проявления гипокалиемии могут быть связаны с недостаточным поступлением калия с пищей, повышенным выведением солей калия из организма (рвота, диарея, прием диуретиков). Прием диуретиков нередко определяется постоянными схемами лечения АГ. При длительном наблюдении (в среднем 6,7 года) за больными с АГ (7563 человека), из которых 1679 получали диуретики, было отмечено, что формировавшаяся при этом гипокалиемия (диагностируемая при концентрации калия менее 3,5 ммоль/л) сопровождалась нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений [21].

Большое количество исследований подтвердило положительное влияние калия в профилактике и лечении АГ и таких осложнений, как ОНМК. Исследование DASH, в которое включили 459 больных, показало, что при алиментарном увеличении введения калия с пищей (овощи, фрукты, молочные продукты с низкой жирностью) отмечено достоверное снижение АД у лиц с его умеренным повышением на 11,4/5,1 мм рт.ст. Мета-анализ 19 испытаний (включивший 586 человек, из них 412 с АГ) продемонстрировал связь между выраженностью гипотензивного эффекта и длительностью приема калия. Установлено, что изменения концентрации калия в крови целесообразно оценивать параллельно с количественной оценкой показателей магния, т.к. присутствие магния является важным условием усвоения калия. Совокупный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если параллельно не проводить коррекцию дефицита магния [21]. Причиной недостатка

магния может быть как первичный, так и вторичный дефицит, обусловленный применением диуретиков. Дефицит магния повышает риск развития гипертонической болезни. Это объясняется участием магния в механизмах регуляции АД и его антагонизмом с ионами кальция на клеточном уровне. Магниевый дефицит приводит к увеличению агрегации тромбоцитов и риска тромбоэмболических осложнений. Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneмию как важный фактор риска смерти от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с вышеизложенным важно компенсировать дефицит калия и магния у пациентов, входящих в группу риска развития инсульта, особенно имеющих сопутствующие заболевания сердца.

Таким образом, в последние годы в рамках кардионеврологии оформились основные стратегии ведения больных с угрозой инсульта. Очерчены синдромы, «ответственные» за развитие ОНМК, определены прогностические критерии. Неврологи вместе с кардиологами выработали тактику лечения больных с АГ, нарушениями ритма сердца, тромботической опасностью. Современные функциональные методы исследования открыли для специалистов возможности доклинической и клинической диагностики патологических процессов, способных привести к инсульту. Новые лекарственные средства, в т.ч. антикоагулянты последних поколений, расширили возможности предупреждения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с развитием кардионеврологии потерял актуальность и традиционный вопрос: какой врач должен заниматься профилактикой инсульта? Ответ на него очевиден: кардиолог, невролог, врач общей практики, т.е. тот специалист, в поле зрения которого попадает пациент.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 10/2013

Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом



Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А.,
Никонов А.А., Брюхов В.В., Суслин А.С.,
Древаль М.В., Коновалов Р.Н.
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

Системный (внутривенный) тромболитический рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (rt-PA) является доказанным эффективным методом лечения определенной категории пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в течение первых 4,5 ч. после развития неврологической симптоматики. Основным механизмом улучшения функционального состояния пациентов на фоне системного тромболитического лечения является достижение реперфузии ишемизированного участка головного мозга. Представлены результаты внутривенной тромболитической терапии у 60 пациентов с ИИ (18 женщин и 42 мужчины, средний возраст – 61 год). Обсуждаются различные механизмы реперфузии при системном тромболитическом лечении, которые не ограничиваются реканализацией закупоренной тромбом или эмболом артерии, а являются более чем в половине случаев отражением системного эффекта тромболитика и включают активизацию коллатерального кровотока, постепенную реканализацию и др.

Современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) включает так называемую специфическую терапию, под которой подразумевают прежде всего те или иные методы реперфузии, базисную терапию, а также вторичную профилактику и раннюю реабилитацию [1–5].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях подтверждено, что терапевтическая реперфузия – устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда головного мозга, – наиболее эффективна в первые минуты/часы развития ишемии мозга, когда большая часть выявляемых с помощью методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится

на начальной стадии снижения мозгового кровотока.

В настоящее время разработаны многочисленные способы достижения реперфузии: внутривенное введение фибринолитика – рекомбинантного активатора тканевого плазминогена – rt-PA (системный тромболитический), интратекаральное введение тромболитиков непосредственно в место закупорки интракраниального сосуда (селективный тромболитический), комбинация системного и селективного тромболитического (методика «bridging» проведения тромболитического) и др.

Вместе с тем внутривенное введение rt-PA 0,9 мг/кг, максимально – 90 мг (10% дозы болюсно и последующая инфузия в течение 60 мин. в первые 4,5 ч. после развития инсульта) имеет самый вы-

сокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению в европейских [5] и североамериканских [3] руководствах по ведению пациентов с ИИ. Столь высокий уровень доказательности основан на опубликованных результатах пяти международных плацебо-контролируемых исследований [6–10], нескольких мета-анализов и анализа индивидуальных данных [11–13], а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [14, 15].

Чрезвычайная важность реперфузии обусловлена в первую очередь ее связью с клиническим исходом ИИ. Так, в мета-анализе J.H. Rha и J.L. Saver [16] продемонстрировано, что, по суммарным

данным большинства крупных исследований, посвященных медикаментозной реперфузионной терапии, хорошее восстановление утраченных функций спустя 3 мес. после инсульта отмечено у 58,1% больных, у которых достигнута реканализация, и только у 24,8% пациентов, у которых не произошло реперфузии; частота смертельных исходов составила в среднем 14,4% при успешной реканализации и 41,6% без таковой [16].

Следует, однако, заметить, что понятия «реперфузия» и «реканализация» не являются синонимами. Реканализация – полное восстановление кровотока по закупоренному тромбом или тромбоэмболом сосуду (рис. 1) – частный случай или один из механизмов реперфузии – улучшения кровоснабжения области головного мозга, подвергшейся ишемии вследствие закупорки кровоснабжающей его артерии (рис. 2).

Частота реканализации при тромболитической терапии составляет 43–71% [16], при этом показатель полного восстановления кровотока убывает в ряду: внутриартериальный тромболитизис плюс механическая экстракция тромба, комбинация внутривенного и внутриартериального тромболитизиса, внутриартериальный тромболитизис, внутривенный тромболитизис [16]. И хотя частота реканализации при системном тромболитизисе самая низкая (не более 50%) по сравнению со всеми имеющимися на сегодняшний день методами реперфузии, этот метод дает лучший функциональный результат, чем внутриартериальный тромболитизис и комбинация системного и селективного тромболитизиса. По данным большинства крупных исследований [7, 13, 15], хороший функциональный исход на фоне системного тромболитизиса наблюдается более чем в 50% случаев, что выше, чем при внутривенном введении тромболитика. Таким образом, реканализация – не единственный, а один из возможных путей достижения реперфузии на фоне системной тромболитической терапии.

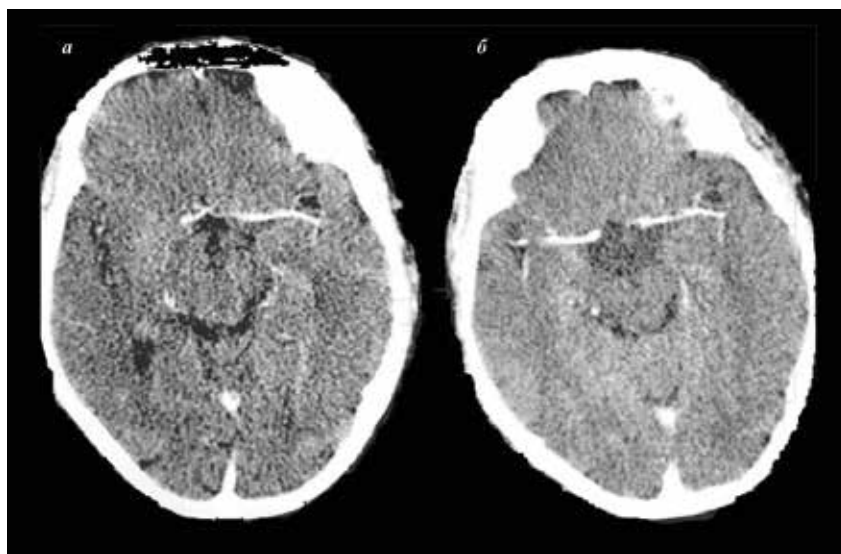


Рисунок 1. КТ-ангиография интракраниальных артерий. Реканализация средней мозговой артерии на фоне тромболитической терапии. а – окклюзия правой средней мозговой артерии в сегменте М1 до тромболиза; б – восстановление кровотока по сегменту М1 правой средней мозговой артерии после тромболиза

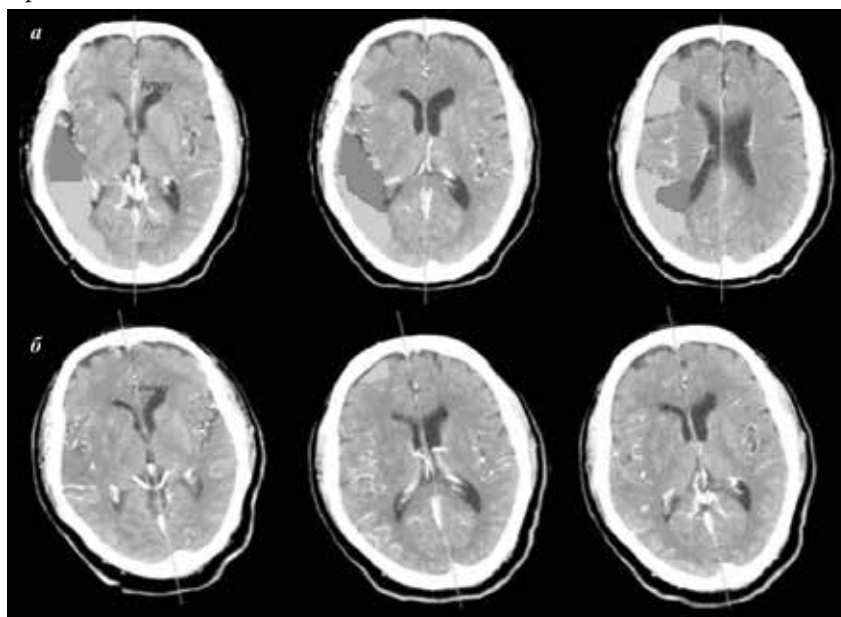


Рисунок 2. КТ-перфузия. Реперфузия теменно-затылочной области правого полушария на фоне тромболитической терапии. а – область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии; б – исчезновение областей без перфузии или ее снижения сразу после тромболиза

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов (18 женщин, 42 мужчины) с ИИ, которым согласно международным и отечественным рекомендациям [3, 5, 17, 18] проведена внутривенная тромболитическая терапия препаратом альтеплаза (rt-PA, Актилизе®). Средний возраст обследованных – 61 [55; 67] год; среднее время от момента развития сим-

птоматики до поступления в стационар (time to door) – 150 [118; 170,5] мин.; среднее время от поступления до начала тромболитической терапии (door-to-needle time) – 40,5 [30; 60] мин.; средняя оценка выраженности неврологической симптоматики при поступлении – 14 [10; 17] баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS).

Для оценки реканализации всем пациентам выполняли компьютерную томографическую (КТ) или магнитно-резонансную (МР) ангиографию до и сразу после проведения тромболизиса. О реперфузии судили по данным метода КТ-перфузии в динамике (до и на следующие сутки после тромболизиса).

Исход инсульта на фоне тромболитической терапии оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) спустя 3 мес. после развития симптоматики. Хорошим исходом считали оценку <2 баллов по mRS.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение пациентов по патогенетическим подтипам ИИ на основании критериев TOAST представлено на рис. 3. У преобладающего большинства пациентов был кардиоэмболический, а также атеротромботический инсульт и инсульт, обусловленный двумя и более потенциальными причинами (атеротромбоз, кардиогенная эмболия, коагулопатия).

Как показано на рис. 4, оценка по mRS <2 баллов имела у 53,3% пациентов. В целом исходы тромболитической терапии у наших пациентов соответствовали данным международных плацебоконтролируемых исследований, а также международного регистра SITS [7, 13, 15].

Полное восстановление кровотока (реканализация) по данным ангионейровизуализации констатировано у 31 (51,7%) пациента. Мы проанализировали функциональный исход в зависимости от того, была ли достигнута реканализация (рис. 5). Как следует из этого рисунка, при достижении реканализации отмечены больший процент хороших функциональных исходов (45,2% против 14,3% без реканализации, $p < 0,05$) и меньшая летальность (9,6% против 21,4% соответственно, $p < 0,05$).

Вместе с тем при успешной реканализации у 45,2% больных оценка mRS составила 3–5 баллов. Данный факт, а также большее (53,3%), чем



Рисунок 3. Число больных с различными подтипами инсульта (в соответствии с критериями TOAST)

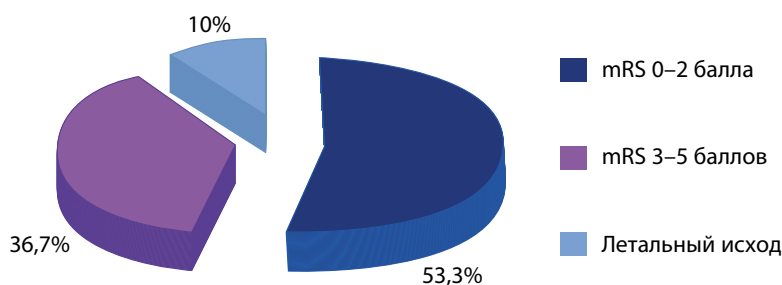


Рисунок 4. Функциональные исходы у больных, перенесших инсульт

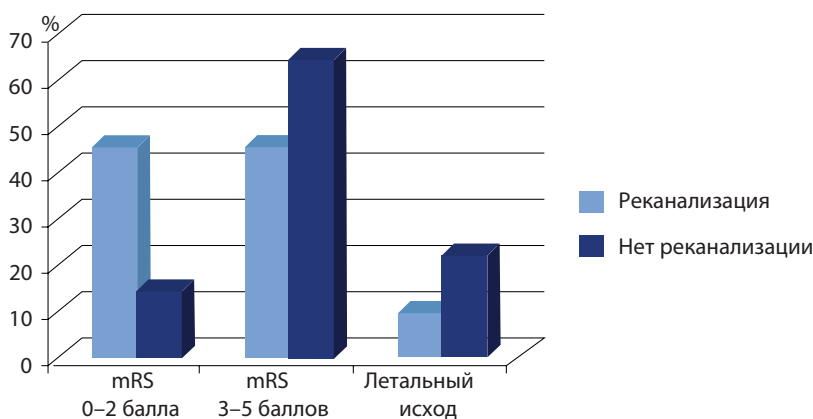


Рисунок 5. Функциональный исход в зависимости от достижения полного восстановления кровотока по данным ангионейровизуализации

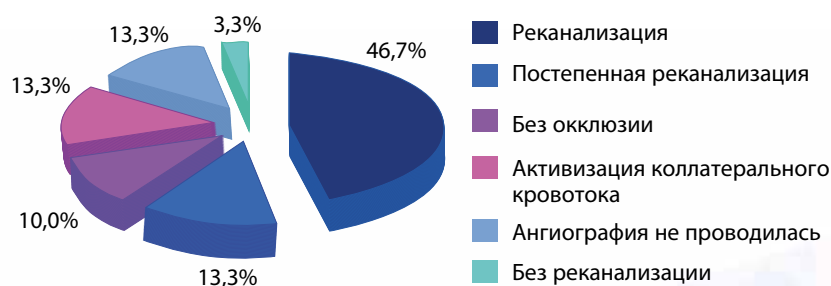


Рисунок 6. Функциональный исход в зависимости от достижения полного восстановления кровотока по данным ангионейровизуализации

при реканализации (45,2%), число пациентов с хорошим функциональным исходом заставило нас детально проанализировать груп-

пу больных с хорошим результатом терапии (рис. 6).

Реканализация – самый частый механизм реперфузии (рис. 7).

Вместе с тем реканализация отмечалась менее чем у половины пациентов, у которых удалось достичь реперфузии и хорошего функционального восстановления.

Другим механизмом реперфузии является постепенная реканализация (рис. 8). Как известно, время полужизни препарата альтеплаза (Актилизе®) – 4 мин. Поэтому мы оценивали реканализацию непосредственно после тромболитика. Вместе с тем, по нашим данным, у 13,3% пациентов с хорошим функциональным исходом отмечалось частичное восстановление сигнала от кровотока (по данным ангионейровизуализации) после тромболитической терапии с последующим полным восстановлением кровотока через 1 сут. Учитывая короткое время полужизни тромболитика, подобный эффект можно расценить не как результат непосредственного воздействия альтеплазы на тромб или тромбоэмбол, вызвавший закупорку сосуда, а, по-видимому, как отражение системной активизации фибринолиза на фоне применения альтеплазы. Подобное усиление фибринолиза можно объяснить воздействием альтеплазы на эндотелий, что выражается увеличением фибринолитической активности сосудистой стенки и может способствовать постепенной реканализации.

Этот «системный» эффект альтеплазы может лежать в основе еще одного механизма реперфузии – усиления коллатерального кровотока, отмеченного нами у 13,3% пациентов (рис. 9).

Остальные случаи удачной реперфузии и хорошего функционального исхода (см. рис. 6) – это больные, у которых повторная ангиография по тем или иным причинам не проводилась (13,3%); пациенты, у которых при КТ и МРТ не выявлено признаков окклюзии экстра- или интракраниальных артерий (10%), а также 1 больной, у которого при повторной ангионейровизуализации не отмечено динамики закупорки интрацеребральной артерии и при этом,

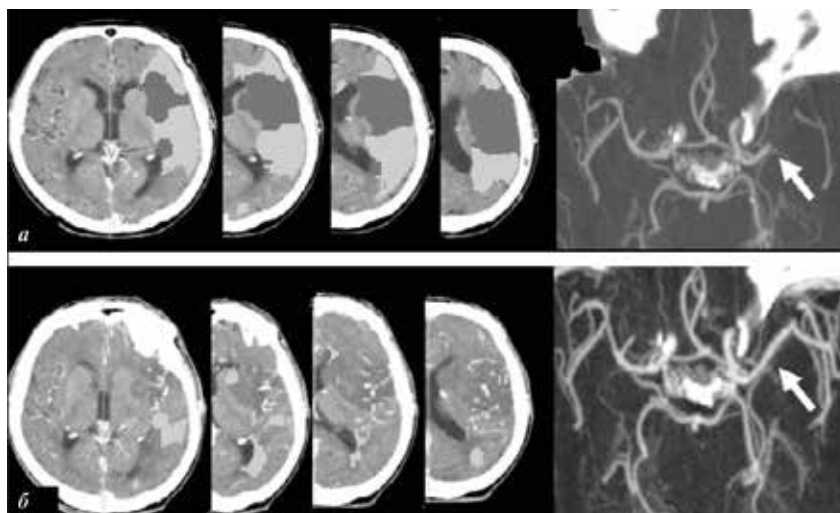


Рисунок 7. КТ-перфузия и КТ-ангиография. Реперфузия лобно-теменно-затылочной области левого полушария на фоне реканализации левой средней мозговой артерии. а – до тромболитика: выявляется большая область без перфузии в левом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии; отсутствует сигнал от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка); б – после тромболитика: исчезновение области без перфузии и значительно выраженное уменьшение области гиперперфузии, восстановление сигнала от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка)

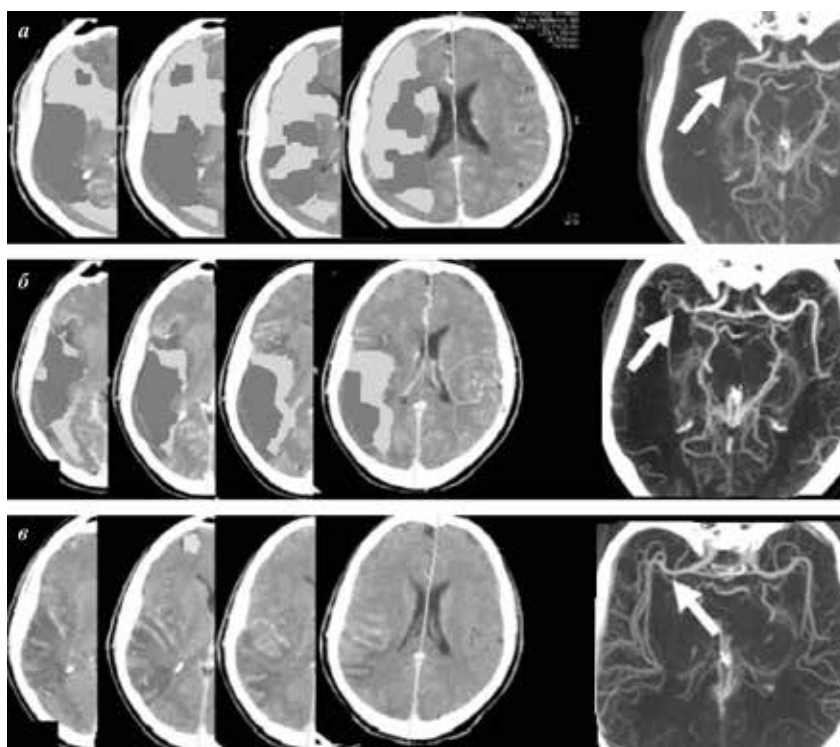


Рисунок 8. КТ-перфузия и КТ-ангиография. Реперфузия лобно-теменно-затылочной области правого полушария на фоне постепенной реканализации правой средней мозговой артерии. а – до тромболитика: выявляется большая область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии, отсутствует сигнал от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка); б – после тромболитика: уменьшение области без перфузии и гиперперфузии, частичное восстановление сигнала от кровотока по одной из ветвей правой средней мозговой артерии (стрелка); в – через 1 сут после тромболитика: исчезновение области без перфузии и гиперперфузии, полное восстановление сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка)

несмотря на отсутствие реканализации средней мозговой артерии, при КТ-перфузии выявлено значительное уменьшение зоны гипоперфузии.

Особый интерес представляют пациенты без стеноокклюзирующего процесса интракраниальных артерий по данным ангионейровизуализационных и ультразвуковых методов. У всех этих больных при диффузно-взвешенной МРТ наблюдались признаки острой ишемии вещества головного мозга, а при КТ-перфузии – отсутствие и снижение перфузии в соответствующих зонах головного мозга. Клиническая картина и отсутствие противопоказаний позволили провести этим больным внутривенную тромболитическую терапию. Положительная динамика клинической симптоматики на фоне лечения в совокупности с выраженным уменьшением зоны гипоперфузии по данным КТ дает основание предположить, что и у этой категории пациентов, как и у описанных выше больных, ведущим фактором, обуславливающим хороший функциональный исход, является «системный» эффект альтеплазы, возможно, проявляющийся улучшением микроциркуляции. Данный феномен активно обсуждается в литературе. Так, по мнению M.D. Ginsberg [19], эффект тромболитика (прежде всего реперфузия) может определяться не только восстановлением просвета крупного окклюзированного сосуда, но и сопутствующим улучшением микроциркуляции. T. Dalkara и E. Arsava [20] также считают, что реканализация крупного артериального ствола сама по себе не всегда сопряжена с реперфузией и улучшением функционального исхода, поскольку реперфузия в большей степени может быть связана именно с улучшением микроциркуляторной гемодинамики.

Наша точка зрения на различные механизмы реперфузии, не ограничивающиеся лишь механической реканализацией крупных интракраниальных артерий, подтверждается и результатами круп-

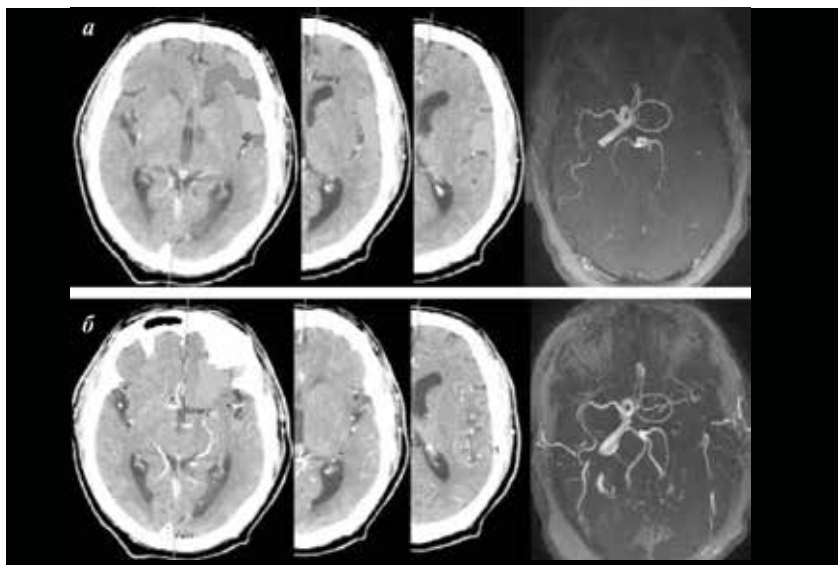


Рисунок 9. КТ-перфузия и МР-ангиография. Реперфузия лобно-теменной области правого полушария на фоне усиления коллатерального кровотока после тромболитической терапии. а – до тромболитика: выявляется небольшая область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная участком снижения перфузии, отсутствует сигнал от кровотока (МР-признаки окклюзии) по правой внутренней сонной артерии и правой средней мозговой артерии; б – после тромболитика: исчезновение области без перфузии и значительное уменьшение зоны гипоперфузии, появление сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии из бассейна правой передней мозговой артерии

ных международных исследований эффективности внутриартериального тромболитика и комбинации последнего с внутривенным применением альтеплазы. Так, по данным исследования PROACT II [21], внутриартериальное введение тромболитика, несмотря на высокий процент реканализации, было сопряжено с хорошим функциональным исходом лишь у 40% пациентов. В случае подтверждения гипотезы о том, что реканализация является главным предиктором хорошего функционального исхода при проведении тромболитика, результаты интраартериального тромболитика могли бы быть более убедительными.

Исследование IMS III [22], в котором определяли эффективность комбинации внутривенного тромболитика с внутриартериальным способом введения тромболитика в сочетании с механической экстракцией тромба, было остановлено в 2012 г. в связи с тем, что предварительный анализ данных не подтвердил существенной разницы в эффективности более агрессивного подхода, направленного

исключительно на реканализацию, и системного тромболитика, что, по нашему мнению, является дополнительным аргументом в пользу «системности» действия альтеплазы (внутривенное введение при системном тромболитике), лежащей в основе эффективности данного вида реперфузионной терапии ИИ.

Таким образом, реперфузия, обуславливающая хороший функциональный исход тромболитической терапии, не ограничивается реканализацией, а включает и другие механизмы (постепенную реканализацию, усиление коллатерального кровотока и др.), отражающие «системный» эффект тромболитика, выражающийся в повышении фибринолитической активности сосудистой стенки и улучшении микроциркуляции. Для более полного понимания механизмов реперфузии необходимы дальнейшие исследования гемостаза на фоне проведения тромболитика.

Список литературы
находится в редакции

АСТ.КЗ.2014.03

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 4/2012, с.53-58



Эффективность фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина при лечении эпизодической головной боли напряжения: рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование в параллельных группах с нимесулидом в качестве контроля

R. Cerbo^a, V. Centonze^b, I. Grazioli^c, B. Tavalato^d, T. Trenti^e, C. Uslenghi^c and E. Sternieri^c

^aDepartment of Neurological Sciences, University «La Sapienza», Rome, Italy;

^bHeadache Unit, Institute of Internal Medicine I, University of Bari, Bari, Italy;

^cMedical Department, Solvay Pharma S.p.A., Grugliasco (TO), Italy;

^dDepartment of Neurology II, University of Padua, Padua, Italy;

^eToxicology and Clinical Pharmacology Service, Headache Unit, University of Modena, Modena, Italy

В этом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании в параллельных группах сравнивалась эффективность в течение 8 часов фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина («ИндоПроКаф») и нимесулида при лечении двух последовательных эпизодов головной боли напряжения (ГБН). Оба препарата применялись перорально. Из 54 рандомизированных пациентов 40 выполнили все требования протокола. Полное обезболивание через 2 часа после приема дозы чаще отмечалось у тех пациентов, которые принимали «ИндоПроКаф» по сравнению с нимесулидом (45% vs. 10%; $P < 0,05$), облегчение боли фиксировали не менее чем у 50% пациентов через 2 (75% vs. 30%; $P < 0,05$) и 4 часа (90% vs. 58%; $P < 0,05$) после приема дозы, среднее время до достижения 50 или 100% облегчения болевого синдрома у них при втором эпизоде ГБН было статистически значимо меньше. Больший процент пациентов отметил облегчение болевого синдрома на уровне 50% или 100% через 2 часа после приема «ИндоПроКафа», по сравнению с нимесулидом, в двух из двух пролеченных эпизодах ГБН. Клинически и статистически значимыми были изменения в показателях тяжести боли, разницы интенсивности головной боли (РИГБ), суммарной разницы интенсивности головной боли (СРИГБ), максимальной разницы интенсивности головной боли (МАКРИГБ), облегчения головной боли (ОГБ), суммарного облегчения головной боли (СОГБ) и максимального облегчения головной боли (МАКОГБ). Следует отметить, что «ИндоПроКаф» показал большую, но глобально статистически не существенную разницу в эффективности по сравнению с нимесулидом при лечении эпизодической ГБН. Оба препарата оказались очень эффективными и хорошо переносились.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН), согласно определению Комитета по классификации видов головной боли при Международном обществе по борьбе с головной болью (IHS), обычно характеризуется

давящей/сжимающей болью легкой или умеренной интенсивности, которая локализуется билатерально и не ухудшается на фоне обычной физической активности (IHS, 1988). Выделены две клинические формы: эпизодическая, когда головная боль

отмечается в сумме не более чем 15 дней в месяц, и хроническая, когда головная боль имеется в течение как минимум 6 месяцев в год (IHS, 1988).

Фиксированная комбинация индометацина, прохлорперазина и кофеина (DIFMETRE®/ДИФМЕ-



ТРЕ) – наиболее широко применяемое лекарственное средство, которое используют в Италии вот уже больше 30 лет для неотложного лечения мигрени и ГБН [Intercontinental Marketing Services (IMS), 2004].

Индометацин – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), схожее по структуре с серотонином, обладает центральным анальгезирующим и сосудосуживающим действием на сосуды головного мозга (Hu et al., 1994; Sicuteri and Nicolodi, 1997). Индометацин считается препаратом выбора при лечении хронической пароксизмальной гемикрании (IHS, 1988), а также как было показано, эффективно действует при неотложной терапии мигрени и различных видов первичной головной боли (Sicuteri et al., 1965; Antonaci et al., 1998; Ibanez et al., 1998; Solomon and Newman, 1999; Dodick et al., 2000; Rozen, 2000; Pareja et al., 2001; Donnet et al., 2003). В частности, имеются сведения о 2-летнем применении индометацина для лечения билатеральной хронической ГБН, в ходе которого показано, что препарат полностью купирует приступы и позволяет полностью взять под контроль головную боль (Hannerz, 2000). Прохлорперазин – противорвотное средство из группы фенотиазинов, которое обладает анальгетическими свойствами (Ghelardini et al., 2004). Доказана его клиническая эффективность в неотложном лечении мигрени, головной боли напряжения или сосудистого генеза, а также рефрактерной хронической ежедневной головной боли (Jones et al., 1989, 1994; Coppola et al., 1995; Lu et al., 2000; Sharma et al., 2002). Кофеин – это метилксантин, который применяют в нескольких обезболивающих препаратах, благодаря его действию на центральные холинергические механизмы анальгезирующей функции (Ghelardini et al., 1997). Добавление кофеина к препаратам из группы НПВС приводило к существенному, дозозависимому повышению обезболивающего эффекта, в том числе при головной боли (Ward et al., 1991). Анализ 30 клинических исследований с общим числом участников 10 000 пациентов показал, что при

добавлении кофеина к обезболивающему веществу, доза анальгетика, необходимая для достижения аналогичного обезболивающего эффекта, сокращается на 40% (Laska et al., 1984). В частности, при лечении ГБН комбинация ибупрофена и парацетамола с кофеином значительно превосходила по эффективности анальгетик отдельно (Migliardi et al., 1994; Diamond et al., 2000; Rabello et al., 2000). Недавно был изучен фармакологический и клинический профиль фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина («ИндоПроКафа»). В *in vivo* моделях мигрени три действующих вещества «ИндоПроКафа» устраняли гиперальгезию значительно эффективнее, чем каждый из соответствующих обезболивающих агентов по отдельности (Galeotti et al., 2002). Кроме того, в одном многоцентровом, рандомизированном, перекрестном клиническом исследовании «ИндоПроКаф» оказался намного эффективнее суматриптана при неотложном лечении приступов мигрени, демонстрируя при этом хороший профиль переносимости (Di Monda et al., 2003).

Нимесулид (AULIN/АУЛИН) – наиболее широко распространенный препарат из группы НПВС, который назначают в Италии для купирования ГБН, его использует более 20 миллионов пациентов более чем в 50 странах мира (анонимный источник, 2002a). В клинических исследованиях установлен обезболивающий, противовоспалительный и антипиретический эффект нимесулида при лечении целого ряда состояний, характеризующихся болью и воспалением (Davis and Brogden, 1994). Показано, что нимесулид значительно эффективнее плацебо купировал менструальную мигрень (Giacovazzo et al., 1993). В нескольких европейских странах на данный момент с недавних пор приостановлены продажи нимесулида по причине беспокойств относительно гепатотоксичности (анонимный источник, 2002b). Несмотря на широкое применение «ИндоПроКафа» и нимесулида в Италии, отсутствуют опубликованные данные о клинических исследо-

ваниях, в которых сравнивались бы эти препараты.

Данное исследование проведено согласно «Рекомендациям по проведению клинических испытаний медикаментозного лечения ГБН», которые разработаны Международным обществом по борьбе с головной болью (Комитет по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995). Дизайн исследования ставил перед собой цель сравнить эффективность пероральных «ИндоПроКафа» и нимесулида при лечении эпизодической ГБН, когда за первичный конечный параметр принималась доля пациентов, у которых был достигнут полный обезболивающий эффект (через 2 часа после приема дозы).

Методы Пациенты

В этом рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании с активным контролем в параллельных группах принимали участие мужчины и женщины, которые соответствовали диагностическим критериям IHS (1988) как минимум по умеренной эпизодической ГБН.

К участию в исследовании привлекались пациенты в возрасте 18–65 лет, у которых в течение 3 предшествующих месяцев ГБН отмечалась как минимум 5 дней в месяц, а в анамнезе имелась не менее 1 года, при этом, без лечения эпизоды ГБН длились больше 4 часов, и впервые ГБН манифестировала в возрасте <50 лет. Пациенты, страдавшие мигренью, также допускались к участию, если они были в состоянии дифференцировать мигрень и ГБН и не применяли препараты для профилактики мигрени.

При наличии аллергии или известной гиперчувствительности к исследуемому препарату, а также противопоказаний к приему «ИндоПроКафа» или нимесулида пациенты исключались из исследования. К другим критериям исключения относились хроническая ГБН, серьезные внутренние болезни (включая психические), известная резистентность болевого синдрома к «Индо-

ПроКафу» или нимесулиду, прием в прошлом или настоящем некоторых препаратов (обезболивающих, производных алкалоидов спорыньи, опиатов), а также злоупотребление алкоголем. Кроме того, исходно у всех пациентов должны были отсутствовать патологические отклонения в лабораторных показателях, тест на беременность должен был быть отрицательным.

Протокол исследования и форма информированного согласия получили одобрение от Независимого этического комитета в каждом из исследовательских центров. Всем участникам представили описание рисков и пользы от исследования; прежде чем вступать в исследование, каждый из участников подписал форму информированного согласия. Исследование проводилось в соответствии с положениями о надлежащей клинической практике.

Дизайн исследования

После 4 недель скрининга пациентов рандомизировали в двойном слепом формате для приема «Индо-ПроКафа» или нимесулида для лечения двух эпизодов ГБН, развившихся с интервалом не менее 48 часов. Список рандомизации получали на основе сгенерированной компьютером кодовой таблицы. Один блок рандомизации состоял из четырех пациентов (по два в каждой лечебной группе). Всех пациентов индивидуально инструктировали относительно положений протокола, требовавших принимать внутрь по 2 капсулы препарата вместе в качестве однократной дозы для лечения каждого из двух эпизодов ГБН. В группе «ИндоПроКафа» каждая капсула содержала одну таблетку индометацина 25 мг, прохлорперазина дималата 2 мг и кофеина 75 мг [Difmetre®/Дифметре, Solvay Pharma S.p.A., Grugliasco (TO), Италия]; в группе нимесулида одна капсула содержала одну таблетку нимесулида по 100 мг (Aulin®/Аулин, Roche S.p.A., Милан, Италия) и одна капсула содержала плацебо.

Во время эпизода ГБН пациентам не разрешалось пить кофе или другие напитки, содержащие кофеин. Если головная боль не ослабевала,

препараты неотложной помощи разрешалось принимать не раньше чем через 2 часа после приема исследуемого препарата. Пациентам предписывалось посетить исследовательский центр по окончании лечения двух эпизодов ГБН, но не позже чем через 4 недели после рандомизации. Во время заключительного визита пациенты возвращали неиспользованные капсулы и пустые упаковки, которые необходимо было подсчитать, чтобы оценить комплаентность участников исследования.

Параметры оценки

Во время скрининга и исследовательского периода пациентам раздавали карточки-дневники. В момент возникновения ГБН пациенты должны были оценивать в дневнике тяжесть головной боли и уровень облегчения головной боли (ОГБ) через 0,5, 1, 2, 4 и 8 часов после приема первой дозы. Интенсивность головной боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100 мм (ВАШ; 0=боль отсутствует, 100=боль очень сильная), а ОГБ оценивали по 6-балльной шкале (–1=ухудшение боли, 0=боль отсутствует, 1=незначительное облегчение, 2=заметное облегчение, 3=выраженное облегчение, 4=полное исчезновение боли). В дневнике также необходимо было фиксировать случаи приема препаратов неотложной помощи.

Главной целью исследования было сравнить «ИндоПроКаф» с нимесулидом в отношении процента эпизодов ГБН с полным купированием головной боли (ВАШ=0) через 2 часа после приема исследуемого препарата до приема любого препарата неотложной помощи.

К вторичным параметрам оценки эффективности относились:

Тяжесть боли: средняя интенсивность боли в каждой предопределенной временной точке до 8 часов.

Разница интенсивности головной боли (РИГБ): среднеарифметическая разница между исходной интенсивностью головной болью и интенсивностью в каждой предопределенной временной точке до 8 часов.

Сумма РИГБ (СРИГБ): сумма средних временных показателей раз-

ницы интенсивности головной боли до 8 часов;

Наиболее высокая РИГБ (МАКРИГБ): средний показатель разницы максимальной интенсивности головной боли во временных точках до 8 часов;

Снижение боли: процент эпизодов ГБН, при которых отмечалось снижение интенсивности головной боли как минимум на 50% или на 100% в течение 2 часов и 4 часов;

Время до облегчения боли: средний показатели времени, необходимого для полного разрешения головной боли (ВАШ=0) и для снижения интенсивности головной боли на 50% (половина исходного значения по ВАШ);

Повторяемость эффекта у пациента: процент пациентов, у которых достигнуто облегчение интенсивности головной боли в двух из двух эпизодов ГБН, пролеченных одним и тем же препаратом, как минимум на 50% или на 100% в течение 2 часов и 4 часов;

Облегчение головной боли (ОГБ): средний показатель облегчения головной боли в каждой предопределенной временной точке до 8 часов;

Суммарное ОГБ (СОГБ): средний показатель общего облегчения головной боли во временных точках до 8 часов;

Самое высокое ОГБ (МАКОГБ): среднее значение максимального облегчения головной боли во временных точках до 8 часов;

Необходимость неотложной помощи: процент эпизодов ГБН, во время которых приходилось прибегать к препарату неотложной помощи через 2 часа после приема исследуемого препарата.

Все возникшие побочные эффекты регистрировались пациентами в дневниках и далее изучались исследователями на предмет их интенсивности, степени серьезности и связи с исследуемым препаратом. Во время скринингового и заключительного визитов в лаборатории каждого центра проводили анализы всем пациентам (общий анализ крови, глюкоза крови, креатинин, щелочная фосфатаза, общий билирубин, аланин-трансаминаза, аспартат-трансаминаза, гамма-глутамин-трансфераза и мочевины).



Таблица 1. Время, прошедшее от начала развития ГБН до приема исследуемого препарата

Время приема препарата	Эпизод 1		Эпизод 2		Оба эпизода	
	ИндоПроКаф (n=20)(%)	Нимесулид (n=20)(%)	ИндоПроКаф (n=20)(%)	Нимесулид (n=20)(%)	ИндоПроКаф (n=40)(%)	Нимесулид (n=40)(%)
≤30 минут	7(35)	11(55)	9(45)	9(45)	16(40)	20(50)
>30 минут	13(65)	19(45)	11(55)	11(55)	24(60)	20(50)

Статистические анализы

Статистическая мощность исследования должна была проанализировать первичную гипотезу, согласно которой «ИндоПроКаф» покажет более высокие показатели, чем нимесулид, по обезболивающему действию через 2 часа после принятия дозы. Учитывая запланированный размер выборки в 92 пролеченных эпизода боли (46 из которых лечились «ИндоПроКафом» и 46 – нимесулидом), в исследовании со статистической мощностью порядка 80% можно было выявить 20%-ное расхождение в показателях, исходя из двустороннего критерия с уровнем значимости 0,05. Это означает, что 23 пациента должны были пройти лечение двух эпизодов ГБН «ИндоПроКафом» и 23 – нимесулидом. При условии, что до 15% пациентов не завершат исследование, было подсчитано, что к участию необходимо привлечь порядка 54 пациентов

Анализ эффективности основывался на выборке пациентов в зависимости от намерения лечения (ИТТ) и выборке пациентов, выполнивших все требования протокола и завершивших исследование (РР-выборка). С целью изучить эпизоды ГБН как минимум умеренной интенсивности в анализ включались данные только об эпизодах с исходным значением по ВАШ ≥ 5 см. Все пациенты, получившие лечение хотя бы при одном эпизоде ГБН и указавшие исходно интенсивность боли по ВАШ на уровне ≥ 5 см, включались в ИТТ-выборку. Все пациенты, по которым имелись данные по эффективности лечения обоих эпизодов ГБН и кто не демонстрировал явных отклонений от требований протокола, включали в РР-выборку. Сравнения по эффективности исследуемых препаратов проводились на основе данных по лечению отдельно первого эпизода ГБН, отдельно второго эпизода ГБН

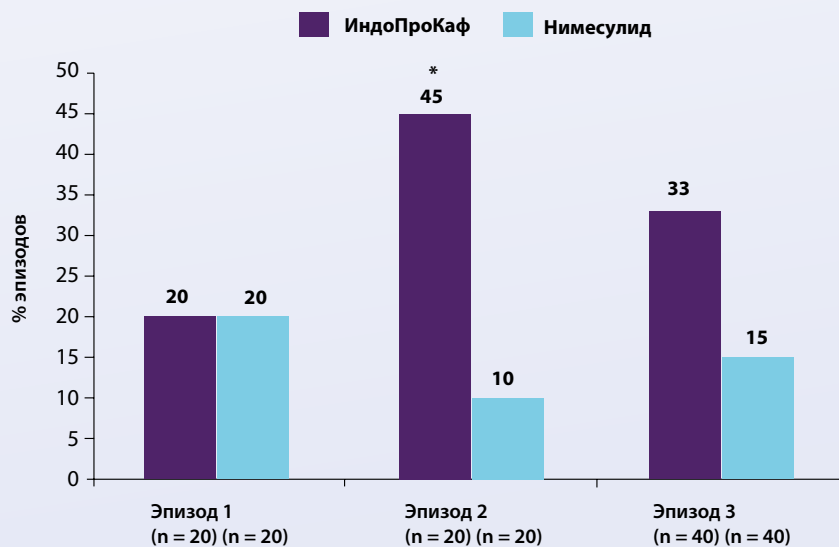


Рисунок 1. Процент эпизодов ГБН с полным обезболиванием через 2 часа после приема дозы без использования препарата неотложной помощи; * $P < 0,05$ vs. нимесулид

и на основе совокупных данных по первому и второму эпизодам ГБН. При анализе таких показателей, как полное обезбоживание, снижение боли и препарат неотложной помощи применялся точный критерий Фишера. Дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений применялся при оценке изменений по таким показателям, как тяжесть боли, РИГБ, СРИГБ, МАКРИГБ, ОГБ, СОГБ и МАКОГБ в течение времени между и внутри групп. Для каждого среднего показателя разницы между группами в каждой заданной временной точке рассчитывался доверительный интервал (95%). При анализе времени до облегчения боли применяли оценку Каплана-Мейера и логарифмический ранговый критерий. Тест МакНемара выполнялся при оценке внутрииндивидуальной последовательности. Пациентов, которые прибегали к препарату неотложной помощи через 2 часа после приема исследуемого препарата, считали примерами терапевтической неудачи и исключали из всех анализов по всем временным точкам

до 8 часов. Разница, выражавшаяся Р-значением $< 0,05$, считалась статистически значимой. Все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, включались в выборку для оценки безопасности.

Результаты Исследуемая популяция

В пяти исследовательских центрах в Италии рандомизацию прошли 54 пациента. Набор пациентов проводился в период с 18 февраля 1999 года по 4 сентября 2000 года, исследование было завершено 30 октября 2000 года.

За время проведения исследования четверо пациентов не приняли ни одной дозы ни одного из препаратов и были исключены из выборки для оценки безопасности, которая, таким образом, включала 50 пациентов (24 из них получили «ИндоПроКаф», 26 – нимесулид). Демографические и исходные характеристики в обеих лечебных группах не отличались.

Общая сверхрепрезентативность женщин по сравнению с мужчинами (62% vs. 38%) была расценена как от-

ражение более высокой частоты развития эпизодической ГБН у женщин. Средний возраст (\pm CO) составлял 35,9(\pm 10) лет. В скрининговом периоде у всех пациентов отмечалось от двух до восьми эпизодов ГБН. Нимесулид был наиболее широко используемым препаратом (22%), без заметной разницы между лечебными группами.

Из 50 пациентов в выборке для оценки безопасности трое участников, оценившие исходно тяжесть боли по ВАШ на уровне <5 см при обоих эпизодах, не были включены в ИТТ-выборку, которая таким образом состояла из 47 пациентов. Семеро пациентов не вошли в РР-выборку, которая в итоге состояла из 40 пациентов (20 – из группы «ИндоПроКафа» и 20 – из группы нимесулида). В РР-выборку попали 80 пролеченных эпизодов ГБН (40 – «ИндоПроКафом» и 40 – нимесулидом). При четырех эпизодах ГБН (10%) на лечебную группу пациенты принимали препарат неотложной помощи через 2 часа после исследуемого препарата: таким образом, по всем временным точкам до 8 часов анализировались 36 эпизодов, пролеченных «ИндоПроКафом», и 36 эпизодов, для лечения которых применялся нимесулид.

Анализы эффективности проводились на ИТТ-выборке и на РР-выборке. Поскольку результаты анализов по обеим выборкам схожи, отражены будут только результаты по РР-выборке. При первом эпизоде ГБН больший процент пациентов, пролеченных нимесулидом (55%), по сравнению с «Ин-

доПроКафом» (35%), принимали исследуемый препарат в течение 30 минут с момента появления головной боли (см. таблицу 1).

Эффективность

При оценке первичного параметра эффективности – полное обезболивание через 2 часа после приема препарата – «ИндоПроКаф» превосходил нимесулид, но статистически значимая разница была отмечена именно при лечении второго эпизода ГБН (45% vs. 10%, $P<0.05$) (см. рис. 1; таблицу 2).

Временная зависимость между средними показателями интенсивности боли графически отображена на рисунке 2. Исходная интенсивность головной боли была сопоставима между двумя лечебными группами и снижалась устойчиво и статистически значимо на протяжении времени после приема исследуемого препарата ($P<0,001$ vs. исходный показатель в обеих лечебных группах). Средняя интенсивность боли при втором эпизоде ГБН через 2, 4 и 8 часов после приема дозы препарата была значимо ниже ($P<0,05$) при приеме «ИндоПроКафа», чем нимесулида.

Показатели средней интенсивности боли, РИГБ, СРИГБ и МАКРИГБ (при обоих эпизодах ГБН совокупно) подведены в таблице 3. В каждой лечебной группе отмечено статистически значимое повышение ($P<0,001$) показателей РИГБ, СРИГБ и МАКРИГБ после первого, второго и совокупно при обоих эпизодах ГБН. Средняя разница в лечебных группах на протяжении времени и в каждой заданной временной точке

статистически не выделялась. Единственным исключением стала статистически значимая разница в пользу «ИндоПроКафа» при лечении второго эпизода ГБН при оценке РИГБ через 2 часа (4,9 vs. 3,1; средняя разница 1,8; ДИ 95% 0,15–3,53), СРИГБ через 8 часов (21 vs. 15,5; средняя разница 5,5; ДИ 95% 0,04–11,00) и МАКРИГБ через 2 часа после дозы (5 vs. 3,1; средняя разница 1,9; ДИ 95% 0,21–3,54).

Более высокий процент эпизодов, леченных «ИндоПроКафом», достигали значимого снижения интенсивности боли. «ИндоПроКаф» со статистически значимой разницей, по сравнению с нимесулидом, облегчал интенсивность боли при втором эпизоде ГБН как минимум на 50% через 2 часа (75% vs. 30%) и через 4 часа (90% vs. 58%) и на 100% через 2 часа (45% vs. 10%) (см. таблицу 1; рис. 1).

Средний показатель времени до облегчения боли на уровне 50% и 100% был ниже для обоих эпизодов ГБН совокупно при лечении «ИндоПроКафом» (3,17 и 4,93 часа), по сравнению с нимесулидом (3,58 и 5,54 часа). Статистически значимая разница ($P<0,01$) отмечена при втором эпизоде ГБН, когда средний показатель времени до облегчения боли на уровне 50% и 100% составил, соответственно, 2,28 и 4,00 часа после введения «ИндоПроКафа» и 4,82 и 5,91 часа – после нимесулида (см. таблицу 4).

Более высокий процент пациентов отметил облегчение боли на уровне 50% через 2 часа после приема дозы «ИндоПроКафа» (8 из 20,

Таблица 2. Процент эпизодов ГБН со значимым снижением интенсивности боли без приема препарата неотложной помощи

Параметр	Эпизод 1		Эпизод 2		Оба эпизода	
	ИндоПро-Каф	Нимесулид	ИндоПро-Каф	Нимесулид	ИндоПро-Каф	Нимесулид
Облегчение боли $\geq 50\%$						
2 часа	9/20(45)	15/20(75)	15/20(75)*	6/20(30)	24/40(60)	21/40(53)
4 часа	12/19(63)	16/20(80)	17/19(90)*	11/19(58)	29/38(76)	27/39(69)
Облегчение боли 100%						
2 часа	4/20(20)	4/20(20)	9/20(45)*	2/20(10)	13/40(33)	6/40(15)
4 часа	9/19(47)	11/20(55)	13/19(68)	8/19(42)	22/38(58)	19/39(49)

Значения выражены как отношение n/N(%).

* $P<0,05$ vs. нимесулид.



40%), по сравнению с нимесулидом (5 из 20, 25%), в двух из двух пролеченных эпизодах ГБН (повторяемость эффекта у пациента). Полный обезболивающий эффект через 2 часа после приема дозы препарата при двух эпизодах совокупно отмечался уже у меньшего количества пациентов (2 из 20, 10% для «ИндоПроКафа» vs. 1 из 20, 3% – для нимесулида). При этом, 55% пациентов (8 из 20) отметили полное обезболивание через 2 часа после приема «ИндоПроКафа» как минимум при одном из двух пролеченных эпизодов ГБН, по сравнению с 25% (5 из 20) тех, кто принимал нимесулид.

Средние показатели по ОГБ, СОГБ и МАКОГБ (для двух эпизодов ГБН совокупно) представлены в таблице 5. Временная динамика в средних показателях ОГБ графически отображена на рисунке 3. Показатели ОГБ после приема исследуемого препарата были сопоставимы между двумя лечебными группами и возрастали устойчиво и статистически значимо на протяжении времени после приема препарата ($P < 0,001$ vs. исходный показатель в обеих лечебных группах) при первом, при втором и при обоих эпизодах ГБН совокупно.

Средняя разница показателей между лечебными группами с динамикой во времени в каждой предопределенной временной точке была статистически не значимой. Однако, при лечении второго эпизода ГБН средние показатели ОГБ и МАКОГБ были значимо ($P < 0,05$) выше для «ИндоПроКафа», по сравнению с нимесулидом, через 2 часа (ОГБ 2,9 vs. 2,1, ДИ 95% 0,02–1,52; МАКОГБ 2,9 vs. 2,1, ДИ 95%

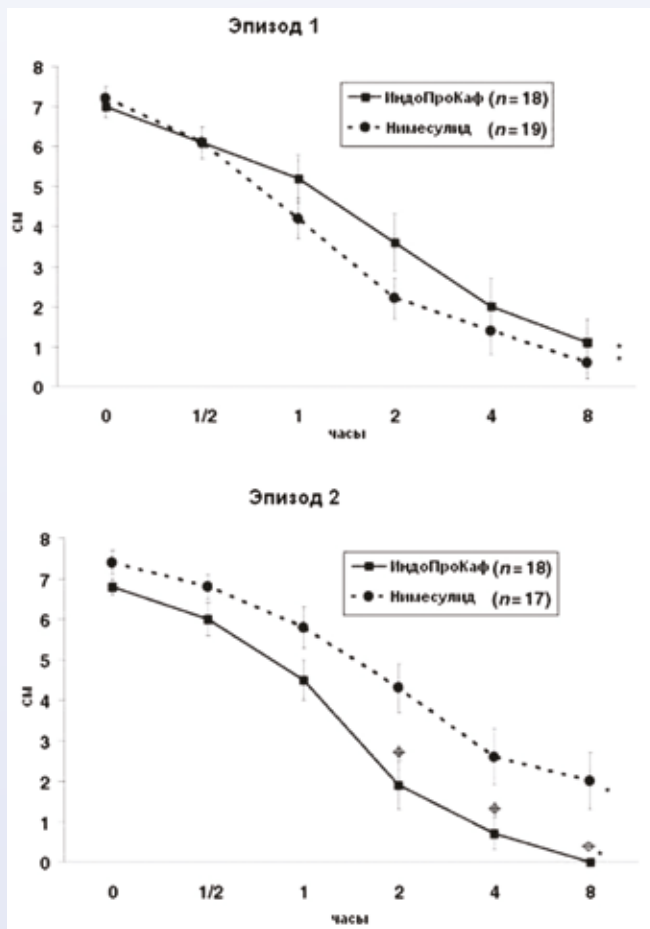


Рисунок 2. Изменение средних показателей интенсивности боли (среднее значение \pm CO); * $P < 0,05$ vs. исходный уровень, * $P < 0,05$ vs. нимесулид.

Таблица 3. Средние показатели по тяжести боли, разнице интенсивности головной боли (РИГБ), суммарной разнице интенсивности головной боли (СРИГБ), максимальной разнице интенсивности головной боли (МАКРИГБ) (обоих эпизодов ГБН совокупно) в каждой заданной временной точке

Параметр	ИндоПроКаф (N=36)	Нимесулид (N=36)
Тяжесть боли		
Исходно	6,9(1,1)	7,3(1,2)
30 минут	6,1(1,8)	6,4(1,6)
1 ч.	4,9(2,4)	5,0(2,1)
2 ч.	2,7(2,9)	3,2(2,6)
4 ч.	1,4(2,4)	2,0(2,8)
8 ч.	0,5(1,9)*	1,3(2,4)*
РИГБ		
30 минут	0,9(1,3)	0,9(1,3)
1 ч.	2,1(2,2)	2,3(2,0)
2 ч.	4,2(2,7)	4,1(2,6)
4 ч.	5,6(2,5)	5,3(2,1)
8 ч.	6,4(2,1)**	6,0(2,4)**
СРИГБ		
1 ч.	2,9(3,4)	3,2(3,1)
2 ч.	7,1(5,5)	7,3(5,5)
4 ч.	12,7(7,4)	12,6(7,6)
8 ч.	19,4(8,5)***	19,1(9,1)***
МАКРИГБ		
1 ч.	2,2(2,1)	2,3(2,0)
2 ч.	4,2(2,6)	4,1(2,7)
4 ч.	5,6(2,4)	5,5(2,6)
8 ч.	6,2(2,3)***	6,0(2,4)***

Значения выражены в средних числах (CO).

* $P < 0,001$ vs. исходный уровень; ** $P < 0,001$ vs. 30 мин., *** $P < 0,001$ vs. 1 ч.

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: ГОЛОВНАЯ БОЛЬ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Таблица 4. Время до облегчения боли

Время до наступления боли (ч)	Среднее значение±СО	ДИ 95%	Логранг. критерий	P-значение
≥50%, эпизод 1 ИндоПроКаф (N=18) Нимесулид (N=19)	4,06±0,72 2,47±0,48	2,64–5,47 1,54–3,41	1,62	0,20
≥50%, эпизод 2 ИндоПроКаф (N=18) Нимесулид (N=17)	2,28±0,39 4,82±0,73	1,50–3,05 3,40–6,25	8,37	0,01
100%, эпизод 1 ИндоПроКаф (N=18) Нимесулид (N=19)	5,88±0,69 5,21±0,60	4,53–7,24 4,04–6,39	0,71	0,40
100%, эпизод 2 ИндоПроКаф (N=18) Нимесулид (N=17)	4,00±0,66 5,91±0,59	2,71–5,29 4,76–7,06	6,92	0,01

Таблица 5. Средние показатели по облегчению головной боли (ОГБ), суммарном облегчении головной боли (СОГБ) и максимальном облегчении головной боли (МАКОГБ) (обоих эпизодов ГБН совокупно) в каждой заданной временной точке

Параметр	ИндоПроКаф (N=36)	Нимесулид (N=36)
ОГБ		
30 минут	0,8(1,0)	0,6(0,9)
1 ч.	1,3(1,2)	1,5(1,2)
2 ч.	2,4(1,3)	2,4(1,3)
4 ч.	3,3(1,1)	3,1(1,2)
8 ч.	3,8(0,8)*	3,5(1,2)*
СОГБ		
1 ч.	2,1(2,0)	2,1(2,0)
2 ч.	4,6(3,1)	4,5(3,1)
4 ч.	7,9(3,9)	7,5(4,0)
8 ч.	11,9(4,2)**	11,3(4,4)**
СРИГБ		
1 ч.	2,9(3,4)	3,2(3,1)
2 ч.	7,1(5,5)	7,3(5,5)
4 ч.	12,7(7,4)	12,6(7,6)
8 ч.	19,4(8,5)***	19,1(9,1)***
МАКОГБ		
1 ч.	1,4(1,1)	1,5(1,2)
2 ч.	2,4(1,3)	2,4(1,2)
4 ч.	3,3(1,1)	3,1(1,1)
8 ч.	3,7(1,0)**	3,5(1,1)**

Значения выражены в средних числах (СО).

*P<0,001 vs. 30 мин., **P<0,001 vs. 1 ч.

0,02–1,52), через 4 часа (ОГБ 3,6 vs. 2,9, ДИ 95% 0,07–1,39; МАКОГБ 3,6 vs. 2,9, ДИ 95% 0,04–1,30) и через 8 часов (ОГБ 4,0 vs. 3,1, ДИ 95% 0,15–1,61; МАКОГБ 4,0 vs. 3,3, ДИ 95% 0,17–1,25), тогда как разница в показателях СОГБ статистически значимой оказалась только при оценке через 8 часов (СОГБ 12,8 vs. 9,7, ДИ 95% 0,45–5,69).

Безопасность

Оба препарата в целом хорошо переносились, серьезных побочных реакций за время проведения исследования не отмечено. Всего пятеро (10%) из 50 пациентов сообщили о побочных реакциях: трое пациентов – на фоне приема «ИндоПроКафа» (гастрит, головокружение, беспокойство) и двое

пациентов – после приема нимесулида (боль в желудке, риноконъюнктивит). Клинически значимых патологических изменений в лабораторных показателях не отмечено. Что касается печеночных проб, клинически значимых патологических отклонений не отмечено ни в одной из лечебных групп.



Обсуждение

Целью этого рандомизированного многоцентрового двойного слепого клинического исследования в параллельных группах было сравнить эффективность «ИндоПроКафа» и нимесулида при лечении эпизодической головной боли напряжения.

Что касается оценки первичного параметра эффективности, больший процент эпизодов ГБН с полным обезболиванием через 2 часа получен после приема «ИндоПроКафа», по сравнению с нимесулидом (33% vs. 15%), однако статистически значимая разница была отмечена только при лечении второго эпизода ГБН (45% vs. 10%). Возможным объяснением отсутствия существенной разницы в межгрупповых показателях обезболивающего эффекта через 2 часа после приема дозы при первом эпизоде ГБН может быть разница во времени приема препарата. При первом эпизоде ГБН в группе нимесулида 55% пациентов приняли исследуемый препарат в течение 30 минут с момента развития головной боли и 45% – более чем через 30 минут. В противовес этому, в группе «ИндоПроКафа» только 35% пациентов приняли исследуемый препарат в течение 30 минут от появления головной боли, тогда как 65% пациентов приняли лекарство позже чем через 30 минут. Подобная разница не была зафиксирована при лечении второго эпизода ГБН, когда в обеих лечебных группах 45% пациентов приняли исследуемый препарат в течение 30 минут с момента появления головной боли и 55% – более чем через 30 минут от появления головной боли. Эти результаты могут указывать на то, что такие препараты лучше принимать как можно раньше: однако исследование также показывает, что оба препарата сохраняют свою клиническую эффективность независимо от времени их приема с момента появления головной боли.

Общий процент показателей обезболивающего эффекта через 2 часа после приема дозы препарата, полученный в данном исследовании для «ИндоПроКафа» (33%), имеет клиническое значение, что позволяет провести параллель с эффектом суматриптана, золотого стандарта в неотложном лечении мигрени, и других препаратов из группы триптанов (Ferrari et al., 2002). Результаты по обезболивающему эффекту редко встречаются в опубликованных материалах по ГБН, хотя этот параметр считается одним из самых важных (Комитет по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995). Недавно опубликованные результаты одного клинического исследования (Prior et al., 2002) показали, что процент обезболивающего эффекта через 2 часа после приема напроксена и парацетамола (32% и 37%, соответственно) схож с показателями, полученными по «ИндоПроКафу».

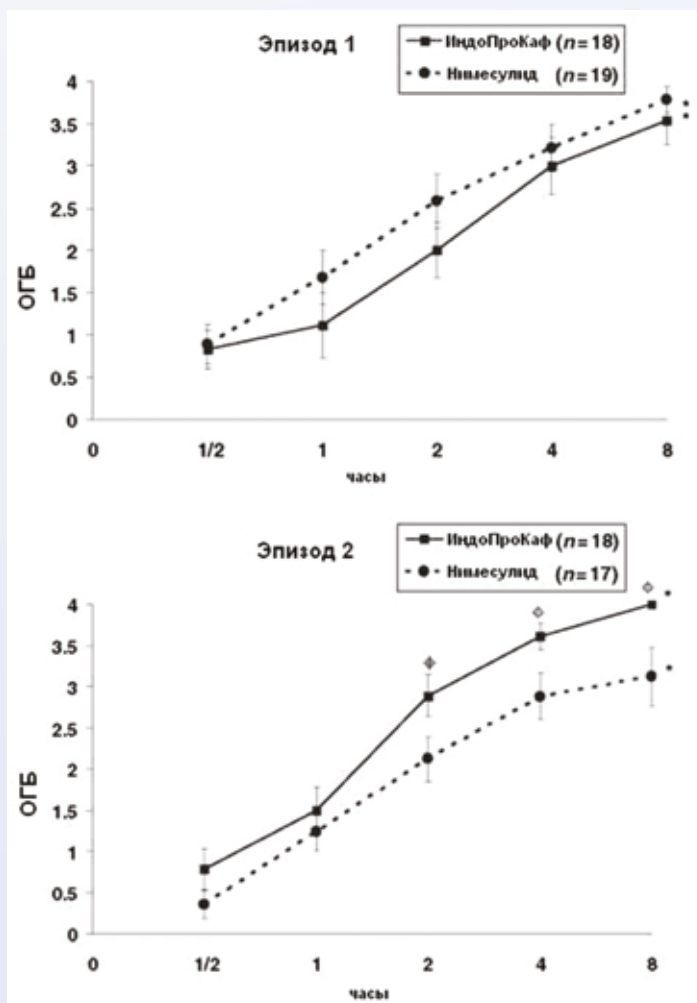


Рисунок 3. Изменение средних показателей ОГБ (среднее значение \pm CO); * $P < 0,001$ vs. исходный уровень, * $P < 0,05$ vs. нимесулид

«ИндоПроКаф» и нимесулид вызывали клинически и статистически значимые улучшения в показателях тяжести боли и ОГБ (а также всех иных производных параметров) во временной динамике ($P < 0,001$ для каждой группы vs. исходный уровень), однако без статистически значимой разницы между обоими видами лечения. При высокой внутренней последовательности все вторичные конечные точки отражают превосходство «ИндоПроКафа» над нимесулидом при лечении второго эпизода ГБН. При сравнении с другими препаратами (ацетилсалициловая кислота 500 или 1000 мг, парацетамол 1000 мг или метамизол 1000 мг) (Martínez-Martín et al., 2001; Steiner et al., 2003), улуч-

шения в упомянутых выше параметрах, полученные в данном исследовании, оказываются такими же или даже выше. «ИндоПроКаф» демонстрировал тенденцию к более раннему началу действия, чем нимесулид, что видно из показателя времени до облегчения боли.

Кроме того, в этом исследовании оценивалась повторяемость эффекта у пациента. Больший процент пациентов отметил облегчение болевого синдрома на уровне от 50% до 100% через 2 часа после приема «ИндоПроКафа», по сравнению с нимесулидом, в двух из двух пролеченных эпизодах ГБН. Частота применения препарата неотложной помощи через 2 часа после приема исследуемого препарата, ко-



торая считалась маркером терапевтической неудачи, была схожей или даже ниже, чем при исследовании других препаратов (Martínez-Martín et al., 2001; Prior et al., 2002).

Как «ИндоПроКаф», так и нимесулид демонстрировали хороший профиль переносимости. Частота развития побочных реакций была схожей или ниже, чем при приеме других препаратов, широко применяемых при лечении эпизодической ГБН (Prior et al., 2002; Steiner et al., 2003). Следует подчеркнуть, что с недавних пор в нескольких европейских странах на данный момент приостановлены продажи нимесулида по причине беспокойств относительно печеночной токсичности, которая развивается по идиосинкратическому механизму и никак не связана с дозой препарата (анонимный источник, 2002b). Несмотря на широкое применение в Италии «ИндоПроКафа» и нимесулида при лечении головной боли, это первое контролируемое исследование по эпизодической ГБН (HIS, 1988).

Шкала ВАШ и категориальная шкала, которую использовали пациенты при регистрации в своих дневниках тяжести боли и показателей ОГБ, рекомендованы в руководстве по проведению клинических испытаний медикаментозного лечения ГБН (Комитет по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995) и применялись в недавно опубликованных клинических исследованиях (Martínez-Martín et al., 2001). Все наиболее важные параметры эффективности, указанные в упомянутом выше руководстве по проведению клинических испытаний медикаментозного лечения ГБН (Комитет по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995) (включая выбор первичного параметра эффективности) изучались в ходе данного исследования. В выборки для анализа эффективности включались данные только по пациентам с эпизодами ГБН с исходным значением по ВАШ ≥ 5 см, чтобы подвергнуть исследованию эпизоды ГБН только как минимум умеренной интенсивности (Комитет

по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995).

Отсутствие группы плацебо вызывает систематическую погрешность при оценке результатов исследования. Нимесулид и «ИндоПроКаф» широко применяются при лечении головной боли в Италии и являются при этом двумя из пяти препаратов, которые чаще других принимают пациенты, обращающиеся за помощью в центры по борьбе с головной болью (Ferrari et al., 2004).

Примененная в данном исследовании доза «ИндоПроКафа» (две таблетки, каждая из которых содержит индометацина 25 мг, прохлорперазина 2 мг и кофеина 75 мг) официально рекомендована к применению в Италии. Доза нимесулида (100 мг), которая рекомендована в Италии как однократная пероральная доза, была выбрана из расчета, что лечение эпизодической ГБН будет неотложным. Следует подчеркнуть, что дозировки индометацина, нимесулида и прохлорперазина, которые используются при лечении головной боли, значительно ниже стандартно применяемых доз в препаратах из группы НПВП (индометацина по 75–200 мг/день, нимесулида по 200–400 мг/день) и противорвотных средствах (прохлорперазин по 50 мг/день). На *in vivo* моделях мигрени три действующих вещества «ИндоПроКафа» устраняли гиперальгезию при дозировке в 10 раз меньшей, чем каждый из соответствующих обезболивающих агентов по отдельности (Galeotti et al., 2002). В добавление к этому, следует отметить, что механизм действия при лечении головной боли у индометацина и нимесулида несколько иной. В отличие от прочих НПВП, индометацин, как было показано на *in vivo* моделях мигрени, способен купировать гиперальгезию, вызванную отменой морфина, а также гиперальгезию, вызванную каиновой кислотой (Galeotti et al., 2002; Ghelardini et al., 2004).

Известно, что многие пациенты страдают как от ГБН, так и от мигрени, и часто совсем не просто дифференцировать между собой эти виды головной боли (Rasmussen

et al., 1992; Комитет по проведению клинических испытаний Международного общества по борьбе с головной болью, 1995). В частности, как подчеркивается во втором издании по Международной классификации ассоциированных с головной болью нарушений (Подкомитет по классификации видов головной боли при Международном обществе по борьбе с головной болью, 2004), дифференцировать мигрень без ауры и нечастую эпизодическую ГБН может быть затруднительно. Новые данные, поступившие по результатам периода последующего наблюдения в Американском исследовании по изучению мигрени II, показали, что одновременное наличие иных видов головной боли, а также сопутствующих заболеваний значительно осложняют возможность выявить и диагностировать мигрень (Diamond, 2002). Неправильный диагноз ГБН вместо мигрени потенциально несет с собой серьезные последствия, поскольку лишает пациентов с инвалидизирующими головными болями возможности получить надлежащее лечение (Kaniecki, 2002). В одном недавно проведенном многоцентровом, рандомизированном, перекрестном клиническом исследовании (Di Monda et al., 2003) было показано, что фиксированная комбинация индометацина 25 мг, прохлорперазина 4 мг и кофеина 75 мг (в суппозиториях) намного эффективнее суматриптана 25 мг (в суппозиториях) и хорошо переносится при неотложном лечении приступов мигрени. Данные по эффективности «ИндоПроКафа» при лечении как мигрени, так и ГБН могут помочь тем пациентам, которые страдают от обоих видов боли.

В заключение, следует отметить, что результаты данного исследования, проанализированные согласно рекомендациям по проведению клинических испытаний медикаментозного лечения ГБН, показали, что «ИндоПроКаф» превосходит, но глобально статистически существенно не отличается по эффективности от нимесулида при лечении эпизодической ГБН. Оба препарата оказались очень эффективными и хорошо переносятся.

Оригинальный бетагистин

Бетасерк® 24 мг

Головокружение только от успехов!



Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения и болезни Меньера

Не обладает седативным эффектом

1 таблетка 24 мг 2 раза в сутки

Торговое название

Бетасерк®

Международное непатентованное название

Бетагистин

Лекарственная форма

Таблетки 24 мг

Состав

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

Показания к применению

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

- симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Способ применения и дозы

Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема.

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от клинического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает через две недели лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются только после нескольких месяцев лечения. Начало лечения в ранние сроки заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Детский возраст: в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности применения Бетасерка® у детей, не рекомендуется назначать препарат детям и подросткам младше 18 лет.

Побочные действия

Часто (от 1/100 до <1/10)

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата
- феохромоцитоме

Лекарственные взаимодействия

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. При совместном назначении Бетасерка® с антигистаминными препаратами теоретически возможно взаимодействие, которое повлияет на эффективность одного из препаратов.

Особые указания

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

Беременность и грудное вскармливание

Данных по безопасности применения Бетасерка® у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода и новорожденных неизвестен.

При беременности применение Бетасерка® возможно только в случае абсолютной необходимости. Неизвестно, выделяется ли бетагистин с грудным молоком. Исследование не проводилось. Пользу применения препарата у матери следует соотносить с преимуществами грудного вскармливания и потенциальным риском для ребенка.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Эбботт Хелсвеа САС, Франция
Рут де Бельвилль, Майяр 01400
Шатийон-сюр-Шаларон, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство компании «Эбботт Продактс ДжиЭмБиЭйч» в Республике Казахстан, Пр. Достык 117/6, Бизнес-центр «Хан Тенгри-2», 050059, г. Алматы, Республика Казахстан.
Тел.: +7 727 244 75 44, факс: +7 727 244 76 44,
E-mail: pvqa.kz@abbott.com
РК - ЛС-5-№018571 от 26.12.11 г.
Разрешение №3385 от 17.05.2012 г.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Абботт Лаборатории С.А.
Представительство в Республике Казахстан
050059, г. Алматы, ул. Достык 117/6,
Бизнес-центр «Хан Тенгри-2»
Тел.: +7 (727) 244 75 44,
Факс: +7 (727) 244 76 44

Abbott
A Promise for Life

PR-KZ-BET-13(11/13)

Показатели качества жизни и адаптации организма при хронических головных болях напряжения



Слюсарь Т.А., Сереброва Т.В., Зуева Г.А., Селянкина Ю.Н., Абраменко Ю.В.
ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины ФПДО, г. Тверь

В настоящее время проблема головных болей выходит на одно из ведущих мест, не менее 86–90% людей страдают от периодически возникающих головных болей [1]. Учитывая то, что головная боль снижает качество жизни и социальную адаптацию, данную патологию следует отнести к разряду важных общемедицинских и экономических проблем [2]. Известно, что при воздействии на организм раздражителей разной интенсивности в нем развиваются адаптационные реакции, которые формируются в центральной нервной системе и реализуются через лимбико-ретикулярный комплекс и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: реакция тренировки (РТ), реакция активации (РА) и хронический стресс (ХС). Каждой из этих реакций соответствует определенный уровень неспецифической резистентности организма. Наибольшему уровню резистентности соответствует РА, наименьшему – ХС [3].

Цель исследования

Анализ показателей качества жизни и адаптационных реакций организма при хронических головных болях напряжения (ХГБН).

Методы

Проведено комплексное обследование 123 человек (55 мужчин и 68 женщин в возрасте 27–54 лет, средний возраст $42,6 \pm 2,3$ года) с ХГБН, отвечающее критериям ГБН по классификации МКГБ (2003). Группой контроля служили 68 клинически здоровых лиц, сопоставимых с лицами, страдающими ХГБН, по полу и возрасту.

Для характеристики ХГБН применяли клинический протокол, разработанный в Российском центре вегетативной патологии. При оценке боли учитывали ее характер, локализацию, частоту и длительность, характер течения, симптомы, сопровождающие боль, факторы, способствующие возникновению

и облегчению ГБН. Использовали количественные методы оценки болевых ощущений: визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и Мак-Гилловский болевой опросник (Mc Gill Pat Questionnaire – MPQ), модифицированный вариант [4]. Рассчитывали индекс числа выбранных дескрипторов (Number of Words Chosen – NWC) и ранговый индекс боли (Pain Rating Index – PRI) по всем шкалам в целом (NWC-T и PRI-T) и отдельно для каждой шкалы (сенсорной – PRI-S и NWC-S, аффективной – PRI-A и NWC-A, эвалюативной – PRI-E и NWC-E).

Оценку качества жизни проводили путем применения опросника SF-36. Оценивали показатели: General Health (GH) – общее здоровье (субъективная оценка обследуемым общего состояния своего здоровья в настоящее время); Physical Functioning (PF) – физическое функционирование (субъективная оценка обследуемым объема своей повсед-

невной физической нагрузки: самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице и т.п.); Role-Physical (RP) – ролевое физическое функционирование (влияние физического состояния на ролевое функционирование: работу, выполнение будничной деятельности; субъективная оценка степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последние 4 недели); Role-Emotional (RE) – ролевое эмоциональное функционирование (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование); Social Functioning (SF) – социальное функционирование (субъективная оценка уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе за последние 4 недели, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность); Bodily Pain (BP) – шкала боли (роль болевых ощущение-



ний в ограничении повседневной деятельности за последние 4 недели, интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома); Vitality (VT) – жизнеспособность (субъективная оценка своего жизненного тонуса за последние 4 недели); Mental Health (MH) – психологическое здоровье (самооценка психического здоровья, характеризует настроение: наличие депрессии, тревоги и др. за последние 4 недели).

Тип адаптационных реакций определяли в лейкоцитарной формуле крови по процентному соотношению лимфоцитов (ЛФ) и сегментоядерных нейтрофилов (СН) с учетом представленности и других форменных элементов [5]. При дифференцировке адаптационных реакций выделяли следующие с учетом принятых количественных критериев [3, 5]: хронический стресс (ХС): ЛФ менее 20%, СН более 65%, ЛФ/СН менее 0,3; реакция тренировки (РТ): ЛФ 21–27%, СН 56–65%, ЛФ/СН 0,3–0,5; реакция спокойной активации (РСА): ЛФ 28–33%, СН 47–50%, ЛФ/СН 0,5–0,7; реакция повышенной активации (РПА): ЛФ 34–45%, СН менее 47%, ЛФ/СН более 0,7; «переактивация» (ПА): ЛФ более 45%, СН менее 47%, ЛФ/СН более 0,7. К благоприятным адаптационным реакциям относили РТ и РА (РСА и РПА), к неблагоприятным – ПА и ХС.

Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики и ковариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента для парных и непарных сравнений, критерия хи-квадрат, коэффициента корреляции Спирмена с применением стандартных программ SPSS 13.0 for Windows.

Результаты

Хроническая ГБН характеризовалась преобладанием двусторонних болей височно-лобной локализации, средней интенсивности (5–6 баллов по ВАШ), давящего, сжимающего характера. Основными провоцирующими ХГБН факторами являлись: эмоциональное напряже-

ние (85,6%), умственная нагрузка (79,4%), переутомление, неудобное положение головы во время работы за компьютером, плохой или недостаточный сон, перемена погоды.

Установлены различия профилей КЖ больных с ХГБН и относительно здоровых лиц: головная боль значительно снижала КЖ по всем показателям, в первую очередь это касалось физических и эмоциональных проблем, а также их роли в ограничении жизнедеятельности и социальной активности пациентов. При анализе КЖ у больных с ХГБН выявлено, что 59,3% больных испытывали ограничение в выполнении привычной для них работы, они выполняли меньше, чем хотели. Несмотря на снижение физической активности, наличие болевого синдрома, отсутствие желания к энергичным действиям, большая часть больных (более 60%) могла беспрепятственно общаться с родственниками, друзьями, имела высокую социальную активность. Оценка психологических шкал выявила эмоциональные проблемы у 80,2% больных с ХГБН, их склонность к депрессивным состояниям.

При анализе лейкограмм установлено, что у больных с ХГБН и в контрольной группе преобладали благоприятные типы адаптационных реакций (соответственно у 68,6 и 95,9%), однако их частота была достоверно ниже у больных с ХГБН. Представленность реакции активации (РА) была достоверно выше, чем реакции тренировки (РТ) в обеих группах обследованных (у 49,0% больных с ГБН и у 78,3% в контроле). Неблагоприятные адаптационные реакции (ПА и ХС) достоверно чаще регистрировались у больных с ХГБН (31,4% при 4,1 % в контроле; $p < 0,01$). Реакция ПА в 4 раза чаще выявлялась у больных с ХГБН (18,6%, в контроле у 4,1%, $p < 0,01$). Реакция ХС наблюдалась только у больных с ХГБН (у 12,8%). Таким образом, неудовлетворительная адаптация у больных с ХГБН определялась достоверно чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы.

Сопоставление величины соотношения ЛФ/СН, характеризующего тип адаптационных реакций,

с клиническими особенностями ХГБН выявило наиболее низкие значения этого показателя (характерные для хронического стресса) у больных с высоким уровнем психосоциального стресса ($r = -0,89$) и низким уровнем эмоционально-социальной поддержки ($r = 0,78$) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Преобладающим типом неблагоприятных адаптационных реакций у больных с ХГБН является переактивация, реже хронический стресс. Обнаружена определенная зависимость основного показателя адаптационных реакций (соотношения ЛФ/СН) от клинических особенностей ХГБН. Изменения системы крови позволяют анализировать тонкие механизмы адаптогенеза [6]. Система лимфоцитов чутко реагирует на меняющиеся условия среды [3]. Дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса может приводить к расстройству нейрогуморальной регуляции системы крови через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [7], а также в связи с активацией процессов ПОЛ, продукты которого влияют на количество и функцию клеток крови через циклические нуклеотиды [3].

Формирование неблагоприятных адаптационных реакций у больных с ХГБН, вероятно, связано с воздействием психогенных факторов, о чем свидетельствует наличие у них тесных корреляций между коэффициентом ЛФ/СН, с одной стороны, и высоким уровнем психосоциального стресса и низким уровнем эмоционально-социальной поддержки – с другой.

Заключение

Таким образом, у больных с ХГБН наблюдается снижение качества жизни по всем показателям и формирование гомеостатических реакций крови, указывающих на снижение уровня адаптации и неспецифической резистентности организма.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 2, suppl. (neurology).

Общемединские аспекты применения мелоксикама (Мовалис®) в клинической практике: эффективность и безопасность



Научный центр неврологии
Российской академии медицинских наук

Чичасова Н.В.
ФГБУ «НИИР» РАМН, г. Москва

Представлены результаты рандомизированных клинических исследований и использования мелоксикама в реальной клинической практике у больных с факторами риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Показаны преимущества мелоксикама в отношении безопасности при равной эффективности по сравнению с неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами, высокая безопасность в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, не уступающая таковой целекоксиба. Представлены данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие об отсутствии у мелоксикама негативного влияния на хрящ.

Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) чрезвычайно высока, что объясняется широким распространением заболеваний, связанных с развитием острой или хронической боли, острого или хронического воспаления. Миллионы людей страдают от боли в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрозе (ОА) – самых частых артрологических заболеваниях, боль в периферических тканях и мышцах сопровождает многие заболевания либо возникает как самостоятельное страдание. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин и в старших возрастных группах [1].

Подбор НПВП должен осуществляться с учетом многих факторов:

- генеза развития боли и/или

воспаления;

- возраста пациентов (частота ОА и боли в спине нарастают с возрастом; (рис. 1) [2];
- наличия сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии;
- выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта;
- возможности отрицательного влияния на органы и системы, гомеостаз хряща [3];
- безопасности, в том числе при длительном использовании.

Проблема коморбидности всегда остро стоит перед клиницистом. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь ОА. Например, в исследовании случай – контроль [4], проведенном в Великобритании, при сравнении частоты развития комор-

бидности у 11 375 больных ОА по сравнению с 11 780 лицами без ОА выявлено увеличение при ОА частоты: ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебитов в 1,8 раза, грыжи диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. В табл. 1 приведены данные разных авторов [5–9] о частоте выявления сопутствующей патологии у больных ОА. Как видно из табл. 1, наиболее частой сопутствующей патологией являются артериальная гипертензия (АГ), ИБС и сахарный диабет (СД). С одной стороны, они являются общеизвестными факторами риска непереносимости НПВП, с другой – прием НПВП ухудшает течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [10–13]. Нарастание частоты НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо из-

вестно. Меньше приводится данных о том, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и в 2 раза – риск госпитализации по поводу ЗСН [12, 13], а у лиц с ЗСН прием НПВП повышает риск ее нарастания в 10,5 раза [12].

Препарат Мовалис® (мелоксикам) был первым селективным ингибитором циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2), внедренным в клиническую практику. За более чем полтора десятилетия его использования накоплены результаты многих исследований и значительный клинический опыт. Мовалис® – производное эноловой кислоты с большим периодом полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 5–6 ч., время полувыведения составляет 20–24 ч., поэтому его назначают 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мовалис®, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ2, например «коксибов», связывается с верхней, а не с боковой частью канала ЦОГ2, как, например, целекоксиб. Эффективность Мовалиса® при лечении больных ОА сопоставима с таковой неселективных НПВП – нНПВП (диклофенак, пироксикам) [14], а переносимость намного лучше [15]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% концентрации в плазме [16]. Препарат продемонстрировал равную эффективность с нНПВП и при РА, и при анкилозирующем спондилоартрите [17–19]. Противовоспалительный эффект мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг эквивалентен действию диклофенака в дозе 100–150 мг, напроксена в дозе 750 мг и пироксикама в дозе 20 мг у пациентов с РА или ОА. Интересно, что одними из первых симптомов, на которые мелоксикам оказывает благоприятное влияние при РА, являются подвижность суставов и боль (скованность) в утренние часы.

Сравнение данных о переносимости мелоксикама и других НПВП,

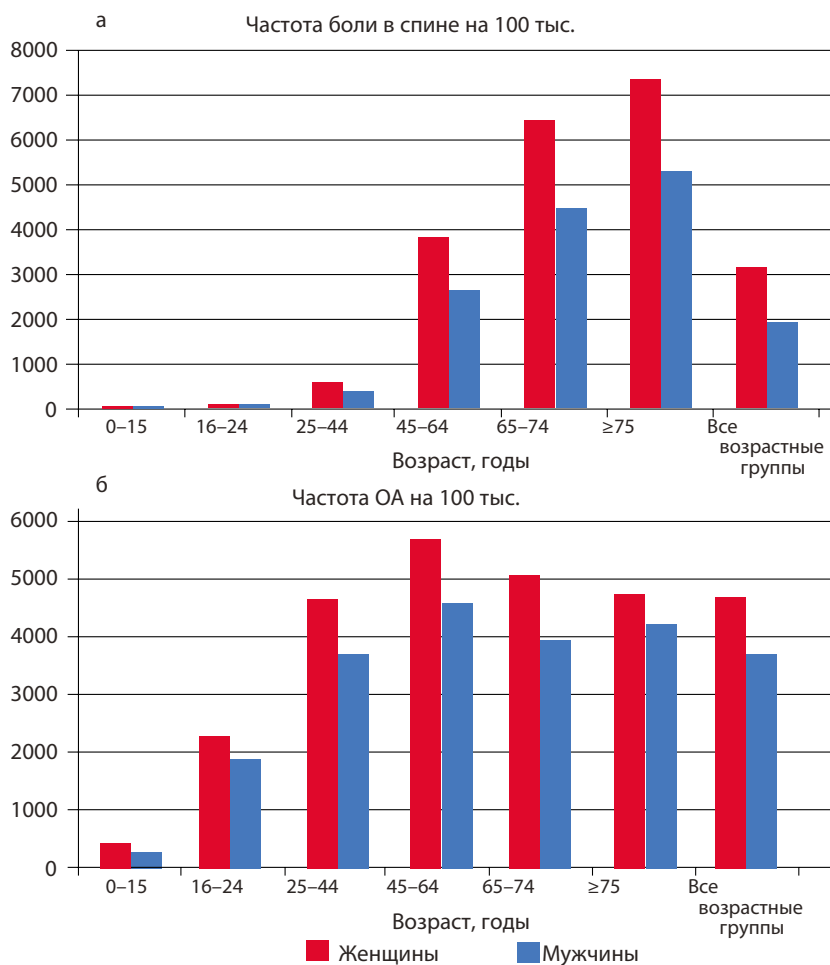


Рисунок 1. Частота боли в спине (а) и ОА (б) у пациентов различного возраста [2]

в том числе селективных (сНПВП), подтверждает благоприятный профиль безопасности этого препарата.

Наиболее часто осложнения терапии НПВП развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [20], кроме того, использование НПВП именно у больных с воспалительными заболеваниями суставов чаще всего сопряжено с ЖКТ-осложнениями [21]. Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) хорошо известны. К ним относятся:

- пожилой возраст (>65 лет);
- «язвенный» анамнез;
- ЖКК в анамнезе;
- тяжелое поражение печени, почек со снижением их функции;
- сопутствующие кардиоваскулярные заболевания;
- прием аспирина, антикоагулянтов, глюкокортикоидов (ГК).

Частота ЖКК при приеме НПВП в зависимости от числа факторов риска приведена в табл. 2 [22].

По современным представлениям, наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных проявлений НПВП – показание для использования селективных ингибиторов ЦОГ2 или нНПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы. При наличии нескольких факторов риска выбор врача с учетом данных, приведенных в табл. 2, однозначно должен быть сделан в пользу назначения сНПВП.

Таким образом, выбор НПВП зависит от риска развития осложнений, возраста пациента, нозологической формы. Так, при ОА, т.е. у пациентов преимущественно пожилого возраста, крайне нежелательно применять классические НПВП, особенно с большим периодом полураспада, в первую очередь пироксикам.

Таблица 1. Частота коморбидных состояний у больных ОА (в %)

Авторы	АГ	ИБС	Остеопороз	СД	Заболевания ЖКТ	Заболевания легких	Эндокринные и метаболические заболевания
Р. Caporali и соавт., 2005 [5]	52	6	21	15	5 (язва желудка)	12	Н/д
А.Л. Верткин и соавт., 2008 [7]	58	22,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
А.Л. Верткин и соавт., 2007 [6]	80–87	43–50	Н/д	27–30	Н/д	10–13	Н/д
Т. Rosemann и соавт., 2007 [8]	55	32	Н/д	17	22 (гастрит, язва ЖКТ)	10	Н/д
G.M. van Dijk и соавт., 2008 [9]	54	26	Н/д	Н/д	35 (верхние отделы) и 30,5 (нижние отделы)	29	46

Примечание. Н/д – недостоверно

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [23, 24] показана высокая безопасность мелоксикама. Проведенный мета-анализ 10 опубликованных исследований [25] подтвердил преимущества мелоксикама перед стандартными НПВП (диклофенак, пироксикам и напроксен) (рис. 2): снижение риска развития осложнений со стороны ЖКТ примерно на 36%; уменьшение риска отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ приблизительно на 41%; снижение риска развития осложненных перфорацией или кровотечением язв ЖКТ – около 48%; уменьшение риска диспепсии – около 27%.

Однако в реальной клинической практике, когда проводится лечение пациентов самого разного возраста с сопутствующими, подчас тяжелыми заболеваниями, получающих различные медикаменты, перед врачом стоит сложная задача выбора. Место мелоксикама при лечении 13 307 больных с патологией суставов в обычной врачебной практике в Германии оценено по мнению 2155 врачей в исследовании Н. Zeidler и соавт. [26]. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получали другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение было неэффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. Врачи, участвовавшие в этом открытом исследовании без включения дополнительного контроля, в конце наблюдения оценили эффективность мелоксикама как хорошую или очень хорошую у 85% пациентов, как удовлетворительную – у

Таблица 2. Частота ЖКК в зависимости от числа факторов риска [22] (в %)

Число факторов риска	ЖКК
0	0,8
1	2,0
2	8,6
3	18

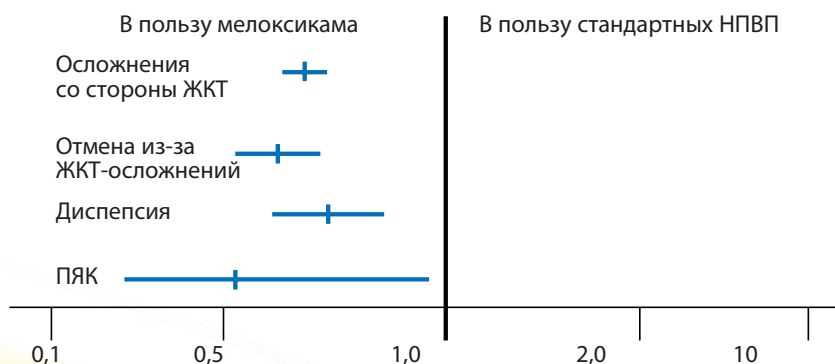


Рисунок 2. Мелоксикам: заключение по результатам мета-анализа [25]

12% и как плохую – у 2%. Снижение уровня боли, вызванной нагрузкой, отмечалось у 84% пациентов, боли в покое – у 71%, уменьшение ограничений функциональной активности – у 69%, выраженности воспалительного процесса – у 64%. В этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене мелоксикама при приеме 7,5 мг/сут., составила 0,7% и 15 мг/сут. – 0,6%; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших 7,5 мг/сут. мелоксикама, и еще у 2 из 4448 больных при дозе 15 мг/сут. Частота развития неблагоприятных реакций при лечении мелоксикамом

в реальной клинической практике представлена в табл. 3. Напомним, что применение НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв – примерно в 0,4% случаев [27].

Интересны данные о сравнении частоты осложнений со стороны ЖКТ при применении целекоксиба и мелоксикама [28]. Авторы проанализировали частоту развития пептических язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных, на фоне назначения врачами общей практики мелоксикама 19 087 больным (декабрь 1996 г. – март 1997 г.) или целекоксиба (май – декабрь 2000 г.) 17 458

Таблица 3. Нежелательные реакции при приеме мелоксикама*

Показатель	Доза мелоксикама, мг/сут				
	7,5, n (%)	15, n (%)	22,5, n (%)	другая**, n (%)	итого, n (%)
Всего получали лечение	8652 (65,0)	4448 (33,4)	17 (0,1)	190 (1,4)	13307 (100)
Все нежелательные реакции	86 (1,0)	36 (0,8)	–	7 (3,7)	129 (1,0)
ЖКТ-осложнения:	72 (0,8)	24 (0,5)	–	5 (2,6)	101 (0,8)
диспепсия	28 (0,3)	9 (0,2)	–	–	37 (0,3)
тошнота	13 (0,2)	7 (0,2)	–	–	20 (0,2)
боль в животе	13 (0,2)	2***	–	4 (2,1)	19 (0,1)
гастрит	10 (0,1)	6 (0,1)	–	–	16 (0,1)
диарея	10 (0,1)	2***	–	–	12 (0,1)
Головокружение	7 (0,1)	1***	–	–	8 (0,1)
Головная боль	4***	1***	–	1 (0,5)	6***
ПЯК	2***	2***	–	1***	5***
Поражение почек	2***	1***	–	1***	4***
Зуд	2***	1***	–	–	3***
Эритематозная сыпь	1***	2***	–	–	3***
Периферические отеки	–	2***	–	–	2***
Припухлость лица	2***	–	–	–	2***
Экзема	–	1***	–	–	1***
Аллергические реакции	1***	–	–	–	1***

Примечание. ПЯК – перфорация, язвообразование и кровотечение. * – все часто наблюдавшиеся нежелательные реакции на прием препарата (более 5 раз), а также типичные нежелательные реакции при приеме НПВП; ** – изменение дозы (увеличение, уменьшение), более сложная система дозирования (прием препарата 2 раза в день или по требованию), информация о дозе отсутствовала или была противоречивой, а также 2 пациента, получавшие 45 мг/сут мелоксикама (по крайней мере некоторое время); *** – <0,1%.

больным. Длительность наблюдения составила минимум 6 мес. с момента назначения препарата, оценивали по опросникам факторы риска ЖКТ-повреждений, анамнез заболеваний ЖКТ.

Пептические язвы отмечены у 1054 (6%) больных, получавших целекоксиб, и у 1376 (7,2%), леченных мелоксикамом, а осложненные язвы (кровотечение/перфорация) – у 42 (0,2%) и 67 (0,4%) соответственно. Несмотря на некоторое преимущество целекоксиба, результаты, полученные в двух группах терапии, различались незначительно.

В последние годы активно обсуждалась проблема кардиобезопасности селективных ингибиторов ЦОГ2, в том числе целекоксиба. Имеется ли реальный риск кардиоваскулярных осложнений при назначении сНПВП? Какие же препараты предпочтительнее у лиц, имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений или уже страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы?

Подводя итоги обсуждения данных клинических исследований и лечения больных с воспалительными заболеваниями, можно заключить:

- наиболее часто побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы связаны с блокадой ЦОГ1 (повышение АД, задержка жидкости, уменьшение эффекта антигипертензивных препаратов) [22];
- побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы гораздо чаще встречаются у больных с заболеваниями сердца и сосудов;
- у лиц с риском тромбозов НПВП должны применяться в комбинации с дезагрегантами;
- потенциально опасными могут считаться только сверхвысокие дозы селективных ингибиторов ЦОГ2 при длительном непрерывном приеме в группах риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Действительно, данные о более высоком, чем в группе плацебокон-

троля, риске кардиоваскулярных осложнений целекоксиба, полученные в поисковом исследовании профилактики колоректального рака постоянным приемом 400–800 мг/сут. целекоксиба в течение нескольких лет, и данные исследования VIGOR [29], показавшие более высокую частоту кардиоваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба по сравнению с напроксеном, вызвали настороженность врачей в отношении назначения сНПВП пациентам с кардиоваскулярными заболеваниями (напомним, что такие заболевания имеют более 50% больных, нуждающихся в НПВП). Однако данные параллельно проводимых контролируемых исследований возможностей целекоксиба в профилактике семейного аденоматозного полипоза (по сравнению с плацебо) и болезни Альцгеймера (по сравнению с плацебо и напроксеном) показали отсутствие увеличения кардиоваскулярного риска на фоне применения целекоксиба. Более того, этот риск был в 2 раза увеличен при

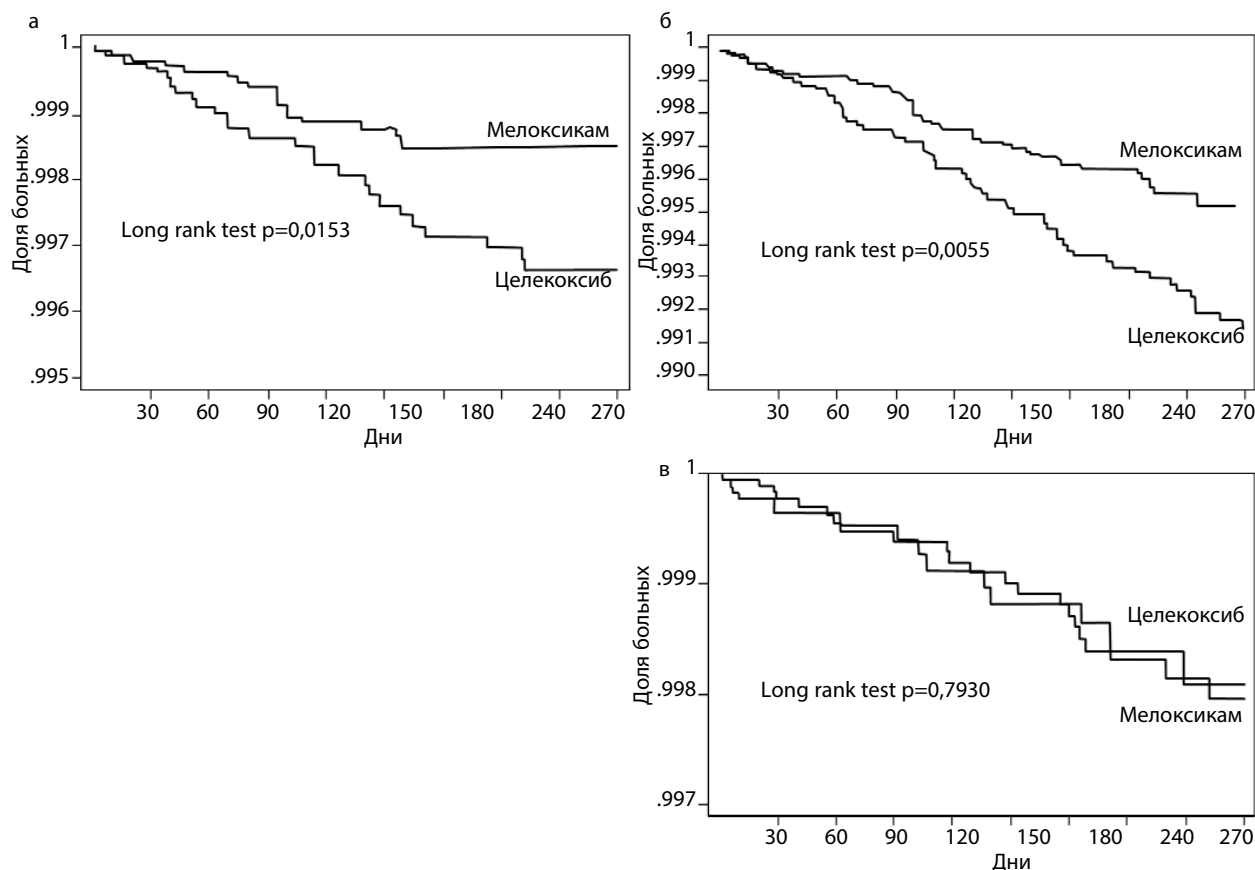


Рисунок 3. Анализ риска кардиоваскулярных (а), цереброваскулярных (б) и периферических венозных тромбозмболических явлений (в) по Каплану–Мейеру

использовании нНПВП напроксена (440 мг/сут. – крайне низкая доза.). Также детальный анализ данных исследования VIGOR показал сопоставимость больных в группах по кардиоваскулярному анамнезу, так как основной целью сравнительного исследования была оценка ЖКТ-переносимости препаратов. Тем не менее известно, что рофекоксиб в дозе >12,5 мг значительно увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений, что послужило основанием для запрета на использование этого препарата. Было проведено сравнительное когортное исследование частоты тромботических осложнений при назначении мелоксикама (n=19 087; декабрь 1996 г. – март 1997 г.), рофекоксиба (n=15 268; июль – ноябрь 1999 г.) [30] и целекоксиба (n=17 458; май – декабрь 2000 г.) [31]. При стратификации больных в группах по полу и возрасту получен более высокий риск цереброваскулярных осложнений при назначении рофекоксиба по сравнению с мелоксикамом (1,68; 95% ДИ 1,15–1,46) и отсутствие различий по кардиоваскулярным тромбозмболическим осложнени-

ям. У целекоксиба также определен более высокий риск цереброваскулярных событий (ОР=1,66; 95% ДИ 1,10–2,51), чем у мелоксикама, без явных различий риска развития кардиоваскулярных или периферических тромботических и тромбозмболических явлений (рис. 3).

Оценка течения сопутствующей патологии у 27 039 больных показала, что мелоксикам не ухудшает течение АГ, отеков, ИБС, не увеличивает частоту ИМ или тромботических явлений [32].

В соответствии с современными рекомендациями у больных с риском кардиоваскулярных осложнений применение сНПВП должно сочетаться с приемом низких доз аспирина. Примечательно, что одновременное назначение мелоксикама и аспирина не влияло на дезагрегантное действие последнего [33] (рис. 4).

Было проведено пилотное исследование, в котором сравнивали гепарин, аспирин + плацебо (1-я группа) или + мелоксикам 15 мг внутривенно, затем перорально (2-я группа) в лечении больных нестабильной стенокардией без изменения сегмен-

та ST. Отмечено, что рецидивы стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) регистрировались достоверно реже (15%) при присоединении к терапии мелоксикама (p=0,007) по сравнению с лечением только гепарином и аспирином (38,3%) [34]. Эти данные свидетельствуют об относительной безопасности мелоксикама у больных с риском кардиоваскулярных осложнений, хотя эти больные нуждаются в тщательном мониторинге.

Риск развития острого ИМ при использовании сНПВП и нНПВП оценен в трех популяциях в трех странах (Великобритания, Канада и США) [35]. Цель исследования – определение риска развития ИМ у пациентов, принимающих ингибиторы ЦОГ2, мелоксикам и другие НПВП, по сравнению с диклофенаком; проверка сопоставимости данных по трем популяциям. Всего проанализировано 60 473 случая лечения НПВП и 248 768 случаев контроля. Были получены следующие результаты:

- в одной когорте терапия мелоксикамом была связана со снижением риска развития

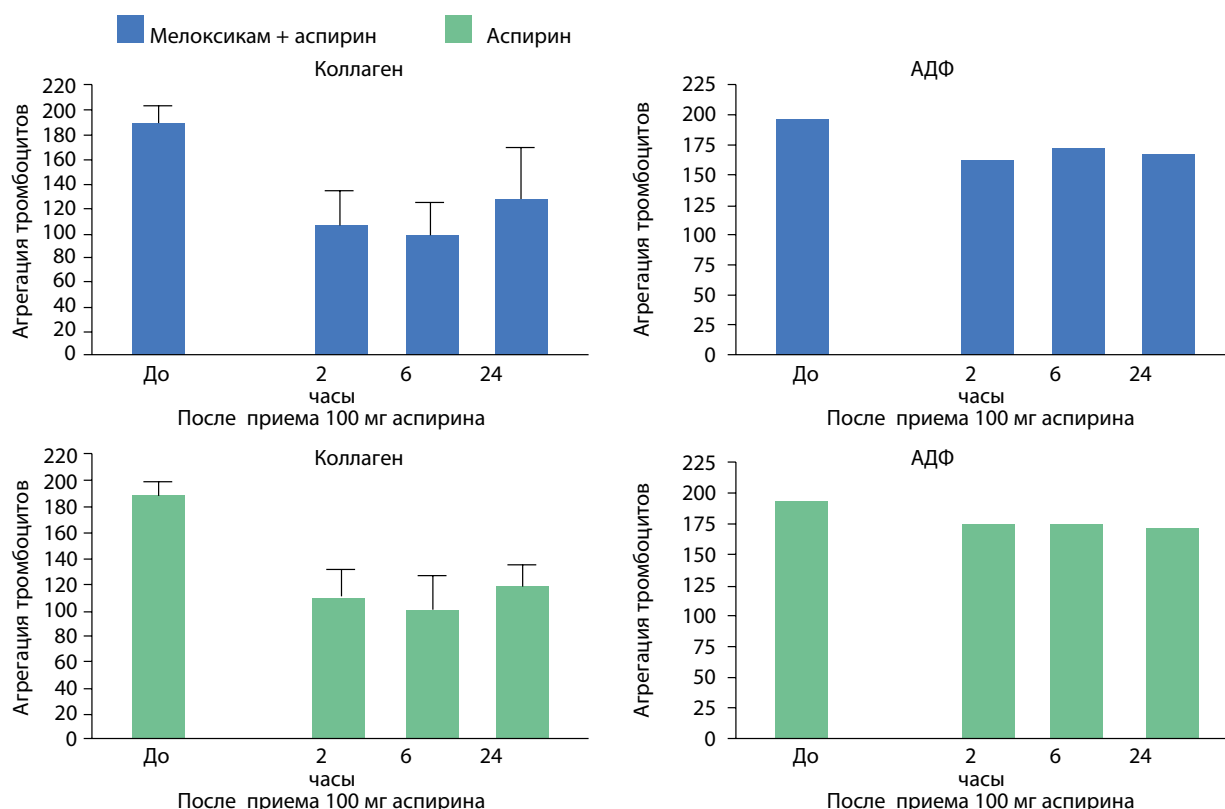


Рисунок 4. Сравнение влияния мелоксикам + аспирин и аспирина на коллаген- и аденозиндифосфатом (АДФ) индуцируемую агрегацию тромбоцитов

- ИМ, и в двух – не установлено какого-либо эффекта (хотя относительный риск в обоих исследованиях был снижен);
- в одной когорте лечение напроксеном было связано со снижением риска развития ИМ, а в двух – риск был несколько повышен;
- в двух когортах риск развития ИМ при приеме рофекоксиба был несколько выше, чем при приеме диклофенака;
- в одной когорте обнаружено небольшое увеличение риска для ибупрофена по сравнению с диклофенаком;
- не отмечено различий между целекоксибом и диклофенаком;
- в GPRD (Великобритания) не обнаружено значительных различий, хотя относительный риск для мелоксикама был <1,0, а для напроксена – несколько повышен;
- в RAMQ (Канада) обнаружены небольшое статистически значимое увеличение риска при приеме рофекоксиба и снижение риска при приеме мелоксикама и напроксена;

■ в VA (США) выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение риска для рофекоксиба, напроксена и ибупрофена и снижение риска для мелоксикама.

Риск развития ИМ у пациентов, принимающих рецептурные НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб), по сравнению с пациентами, использующими диклофенак, представлен в табл. 4.

Под влиянием нНПВП происходит снижение уровня простагландинов почек, что приводит к нарушению экскреции натрия, задержке жидкости, развитию АГ или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторингирования и коррекции дозы β-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков [11]. Как показали результаты патологоанатомических исследований, у 60–100% больных РА, которые годами принимают полноценные терапевтические дозы нНПВП, отмечается интерстициальный нефрит. Возможно развитие

острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [36]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 г. пациентам старше 65 лет, выявляли побочные эффекты НПВП при условии их приема 6 мес. и более. Больных, получавших одновременно два НПВП, из исследования исключали. Из 183 446 пациентов (средний возраст – 78 лет) ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена у 870. Наиболее часто больные этой группы получали целекоксиб – его принимал каждый 3-й пациент. В табл. 5 приведены относительный риск и 95% доверительный интервал развития ОПН при приеме различных НПВП по сравнению с целекоксибом. Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50 и 100% получено для ибупрофена и индометацина соответственно. Из табл. 5 видно, что мелоксикам имеет наименьший риск развития ОПН среди проанализированных сНПВП и нНПВП.

Известно, что все нНПВП усугубляют течение ОА, негативно влияя

на процессы синтеза матрикса хряща [3], что можно видеть по отрицательной динамике ширины суставной щели [37] при лечении боли и синовита у больных ОА. В этом плане интересны данные исследований отечественных авторов. Клиническое 18-месячное исследование влияния ацетаминифена (Ац), глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и Мовалиса® (М) на симптомы и течение ОА коленных суставов у 80 больных показало [38]:

- наличие анальгетического действия у всех препаратов;
- достоверное противовоспалительное действие ГС, ХС, М, подтвержденное динамикой индексов WOMAC, Lequesne, результатами УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии;
- замедление прогрессирования ОА коленных суставов при применении ГС, ХС и М, зафиксированное при оценке ширины суставной щели и по уменьшению хондропатии (по данным МРТ и артроскопии; рис. 5), при сохранении прогрессирующего сужения суставной щели при применении Ац.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии мелоксикама на некоторые патогенетические звенья ОА. Оценка действия диклофенака и мелоксикама на содержание индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [39] показала, что мелоксикам достоверно снижал в хряще количество клеток, содержащих iNOS (рис. 6), в то время как у диклофенака такого феномена не зарегистрировано (рис. 7). Также зафиксировано уменьшение апоптоза хондроцитов под влиянием мелоксикама (рис. 8). Таким образом, клинические и экспериментальные данные подтверждают отсутствие у мелоксикама (Мовалис®) отрицательного влияния на хрящ. «Хрящ-сберегающий» эффект мелоксикама нуждается в дальнейших исследованиях.

Таким образом, результаты РКИ и пострегистрационных исследований мелоксикама позволяют сделать следующие выводы:

Таблица 4. Риск развития ИМ у пациентов, принимающих рецептурные НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб) и использующих диклофенак [34]

Исследование	Случай	Контроль	Скорректированный ОР	ДИ
GPRD (Великобритания):				
диклофенак	438	1306	1,00	–
мелоксикам	53	158	0,46	0,15–1,48
целекоксиб	87	252	0,95	0,34–2,66
рофекоксиб	85	302	0,91	0,35–2,33
RAMQ (Канада):				
диклофенак	885	3111	1,00	–
мелоксикам	79	424	0,63	0,49–0,81
целекоксиб	2401	8577	0,99	0,90–1,08
рофекоксиб	1862	6086	1,11	1,01–1,21
VA (США):				
диклофенак	432	2227	1,00	–
мелоксикам	37	133	0,81	0,50–1,32
целекоксиб	479	2119	1,01	0,88–1,16
рофекоксиб	435	1601	1,23	1,06–1,4

Таблица 5. Ассоциация между ОПН и приемом НПВП (ОР и 95% ДИ) [33]

Препарат	Конечная точка: ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	Конечная точка: все случаи ОПН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

- выявлена отчетливая анальгетическая и противовоспалительная активность мелоксикама при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при остром болевом синдроме (люмбаго-ишиалгия);
- в реальной клинической практике при лечении многих тысяч больных подтверждена хорошая ЖКТ-переносимость препарата, ранее выявленная в двойных слепых контролируемых исследованиях;

- широкомасштабные фармако-эпидемиологические исследования подтверждают низкий риск тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ, ранее установленный в контролируемых клинических испытаниях и в процессе мета-анализа;
- не отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной токсичности при приеме мелоксикама.

Эти данные согласуются с результатами исследования IMPROVE [40], в котором оценивали «терапевтический успех» мелоксикама при

ОА. Для оценки «терапевтического успеха» использовали следующие параметры (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам получали 662 больных, другие НПВП – 647. Конечной точки достигли 67% больных из группы, принимавшей мелоксикам, и 45% из группы сравнения ($p < 0,0005$). Отмена лечения из-за побочных реакций зафиксирована соответственно у 12 и 20% больных, из-за отсутствия эффекта – у 16 и 28%. Приверженность пациентов приему мелоксикама свидетельствует о его высокой эффективности. Общий «терапевтический успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП представлен на рис. 9.

Через некоторое время после появления таблеток Мовалис® в практику внедрены парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения и суспензия. Поскольку при значительном времени полувыведения препарата его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови только на 3–4-й день, для быстрого купирования выраженной или острой боли разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что при внутримышечном введении мелоксикама происходит более быстрая абсорбция препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 ч. после внутримышечного введения по сравнению с 5–6 ч. после перорального применения [41]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30–50 мин. после инъекции.

Преимущество внутримышечной формы мелоксикама по сравнению с таблетированной продемонстрировано при РА [42, 43], ОА [43], люмбаишиалгическом синдроме [44]. Российское многоцентровое исследование эффективности внутримышечной формы мелоксикама при лечении 670 больных с патологией суставов (ОА – 384 больных и РА – 286) показало (рис. 10), что эффект при внутримышечном вве-

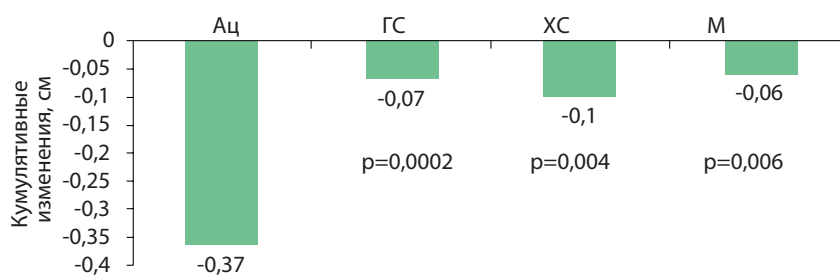


Рисунок 5. Кумулятивное сужение суставной щели через 18 мес лечения [38]

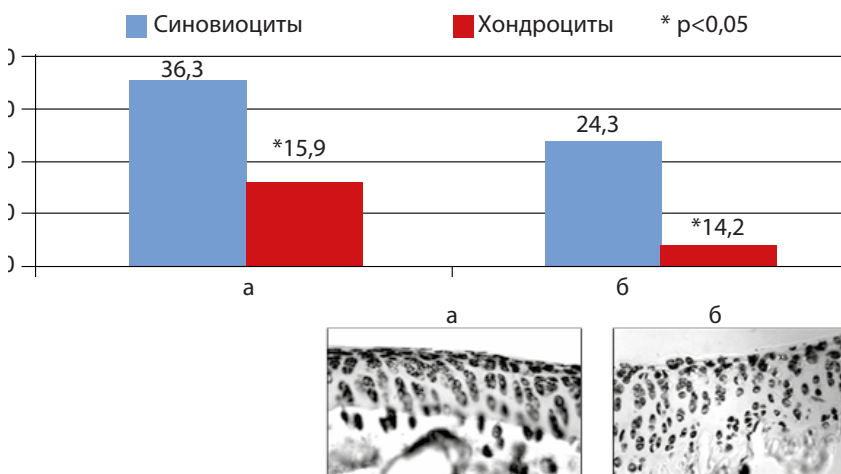


Рисунок 6. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще при ОА до (а) и после (б) лечения мелоксикамом

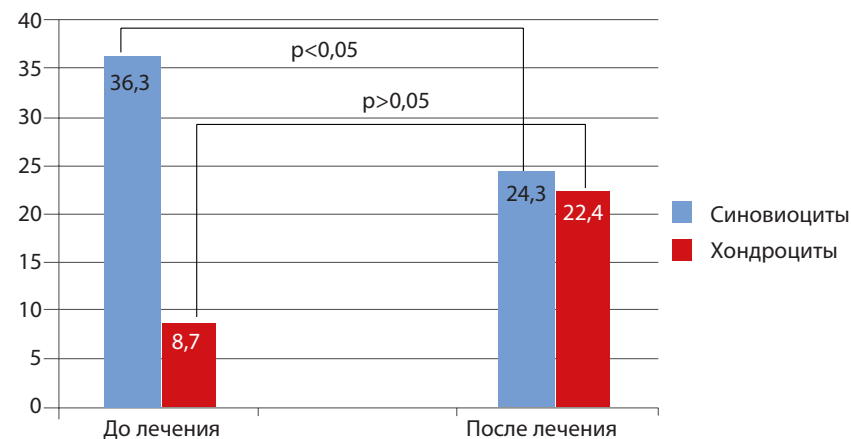


Рисунок 7. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще при ОА до и после лечения диклофенаком

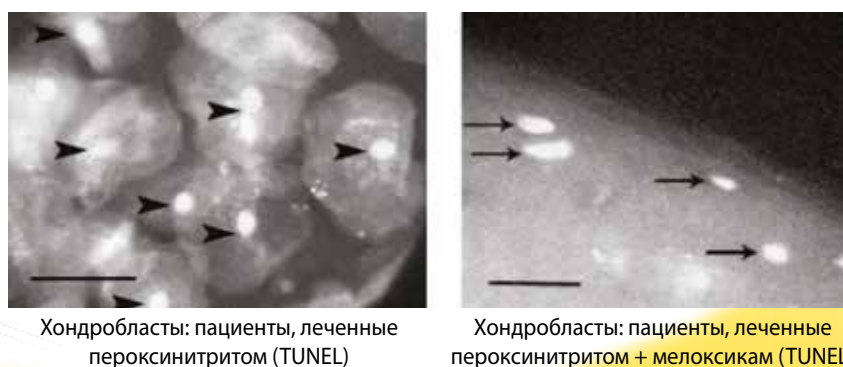


Рисунок 8. Влияние мелоксикама на апоптоз хондроцитов при ОА

дении мелоксикама развивается у большинства больных уже в течение первого часа после первой инъекции. Далее анальгетический эффект увеличивается в течение первых 3 дней и продолжает нарастать при переходе на пероральную форму.

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама – внутримышечные инъекции в течение 3 дней и последующий переход на таблетированную форму – может быть особенно полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов, спондилоартрита и других причин боли в спине.

В настоящее время на российском рынке появилась еще одна из форм Мовалиса® – суспензия. Особенности данной формы являются сходство фармакокинетических параметров с таковыми при внутримышечном введении (максимальная плазменная концентрация в плазме достигается уже через 2 ч. после приема суспензии по сравнению с 5–6 ч. после приема таблеток), а также возможность применения начиная с 2-летнего возраста (у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА). Высокая эффективность новой формы Мовалиса®, а также благоприятный профиль безопасности подтверждены в крупном РКИ с участием более 225 детей [45]. Результаты исследования позволили сделать вывод о возможности успешного применения Мовалиса® как для краткосрочного, так и для длительного лечения ЮРА. Отдельно отмечено удобство приема препарата 1 раз в день.

Анкетирование российских врачей и пациентов в рамках международного исследования PMS: неинтервенционное, наблюдательное 4-недельное исследование пациентов с болью при ОА или РА, посещающих врачей общей практики или ревматологов в Хорватии; Чешской Республике; Эстонии; Словакии; России (использовался Мовалис® в таблетках или в виде раствора для внутримышечного введения), позволило сформулировать основные результаты данного исследования при приеме Мовалиса®:

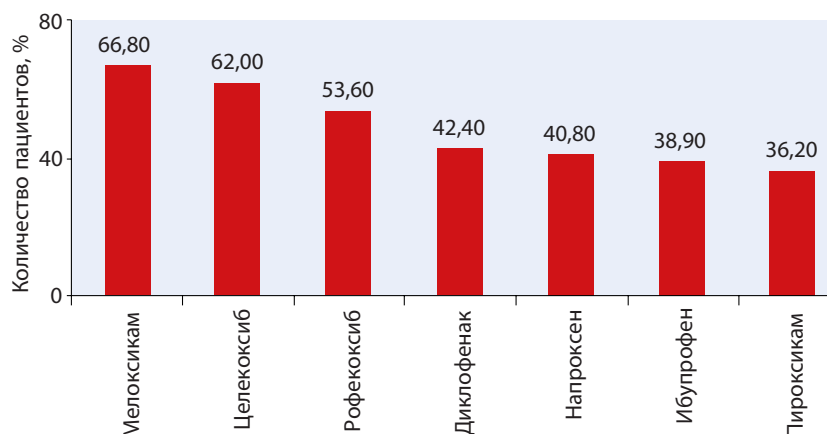


Рисунок 9. Терапевтический успех мелоксикама по сравнению с другими НПВП [40]

Симптом	Этап лечения			
	1	2	3	4
Боль в покое	5,3 2,2	3,6 2,1*	2,3 1,8*	1,1 1,5*
Боль при движении	7,0 1,8	4,9 2,1*	3,3 1,9*	2,0 1,6*
Выраженность синовита	3,6 2,5	3,3 2,4*	2,1 1,9*	0,7 1,2*
Нарушение функции	5,2 2,3	4,0 2,2*	2,7 1,9*	1,5 1,6*

*p<0,001

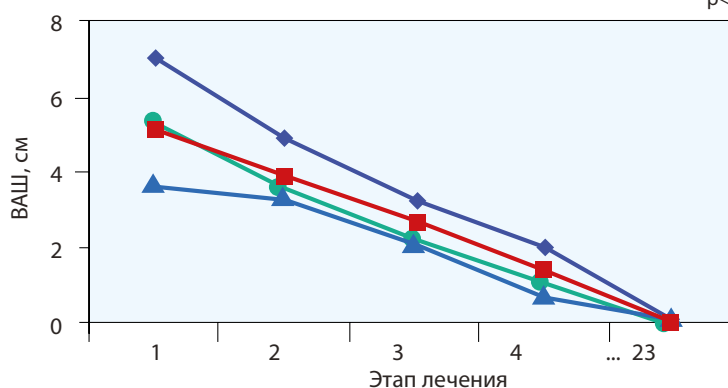


Рисунок 10. Динамика клинических симптомов у больных на фоне внутримышечного введения мелоксикама ($M \pm SD$) [43].

1 – до лечения; 2 – через 1 ч после 1-й инъекции; 3 – через 1 ч после 3-й инъекции; 4 – после курса лечения

- улучшение физического благополучия (PCS) по оценке с помощью опросника SF-12v2™;
- улучшение психического благополучия (MCS) по оценке с помощью опросника SF-12v2™;
- уменьшение интенсивности боли по ВАШ;
- хорошая или более высокая эффективность по оценке 87% российских пациентов;
- хорошая или более высокая эффективность по оценке 87% российских врачей;
- характеристика нежелательных

явлений, сходная с таковой в предыдущих исследованиях Мовалиса®.

Таким образом, данные литературы и клинический опыт применения Мовалиса® свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности при лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также острых болевых синдромов при дорсалгиях различного генеза.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Современная ревматология», 4/2012, с.76-85

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

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие-2012»
в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».**

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



ИЗДАНИЯ 2014 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)

КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)

УРОЛОГИЯ. НЕФРОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ДЕРМАТОЛОГИЯ. ВЕНЕРОЛОГИЯ. КОСМЕТОЛОГИЯ (1 журнал/год)

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

Применение метода стимуляционной электромиографии – декремент–теста для определения нарушения нервно–мышечной передачи



Ярошенко Т.Ф.

Медицинский центр «Доверие», г. Актобе

Описанная впервые под названием бульбарного паралича миастения является относительно редким заболеванием: 0,5–5 случаев на 100 тысяч населения, дебют чаще всего приходится на 3–4-е десятилетие жизни [1].

Основным клиническим проявлением миастении является патологическая мышечная утомляемость (усиление проявлений миастении после физической нагрузки и уменьшение их после отдыха) [2].

Несмотря на относительно небольшой срок, прошедший со времени описания миастении как отдельной нозологической формы, достигнуты существенные успехи в изучении ее клиники и механизмов развития, в частности, нарушений функции холинорецепторов постсинаптической мембраны, обусловленных наследуемыми или приобретенными иммунологическими расстройствами. Миастения является аутоиммунным заболеванием, основой клинических проявлений которого является нарушение функции поперечно-полосатой мускулатуры, приводящей к затруднению или невозможности выполнения определенных движений [3].

Для мышечной слабости при миастении характерно:

- преимущественное поражение отдельных мышечных групп;
- несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов;
- увеличение выраженности симптомов после физической нагрузки и уменьшение после отдыха;
- уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных препаратов.

Миастения – аутоиммунное заболевание нервно-мышечных синапсов, для которого характерно чередование эксацербаций и ремиссий. В отдельные периоды ухудшения течения миастении могут возникать внезапные нарушения витальных функций, называемые «кризами». Эти состояния,

по данным различных авторов, наблюдаются у 30–40% больных и являются наиболее тяжелыми проявлениями миастении, поскольку до сих пор остаются основной причиной фатальных исходов при этом заболевании [4]. Многообразие клинических форм миастении, и ее частая сочетаемость с тиреозитом, опухолями, полимиозитом и другими аутоиммунными процессами, широкие вариации эффективности применения одних и тех же вмешательств у различных больных приводят исследователей к мысли о том, что миастения – неоднородное заболевание [5].

Нарушение нервно-мышечной передачи, кроме миастении, миастенического синдрома и ботулизма, выявляется еще при ряде заболеваний: рассеянный склероз,

миотония, боковой амиотрофический склероз, полиомиелит и другие заболевания периферического мотонейрона. Заболевания с поражением периферического мотонейрона характеризуются снижением надежности нервно-мышечной передачи, как правило, за счет снижения синтеза и мобилизации медиатора [8].

Диагноз миастении часто удается поставить на основании данных анамнеза и результатов клинического обследования больных. Вместе с тем, даже в типичных случаях развития и течения заболевания диагноз необходимо подтвердить объективными методами изучения состояния нервно-мышечной передачи. Важным фактором, подтверждающим диагноз миастении, является положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов, однако наиболее существенная роль в диагностике миастении и миастенических синдромов принадлежит электромиографическим методам изучения состояния нервно-мышечной передачи, а именно декремент-тесту – методу ритмической стимуляции.

Многообразие миастении и других заболеваний нервно-мышечного синапса, избирательность и неравномерность вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп не предполагает понятия «стандартная для исследования мышца». Нельзя при криано-бульбарной форме миастении исследовать клинически непораженную дельтовидную мышцу, а при отсутствии нарушения нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза, которая относится к мимической, а не к экстраокулярной мускулатуре – исключить глазную форму миастении – это приведет к диагностическим ошибкам [6]. Нецелесообразно исследовать клинически интактную мышцу, важно уметь правильно выбрать мышцу и владеть методикой ее тестирования.

Цель исследования – изучение возможности метода ритмической стимуляции – декремент-теста в

Таблица 1. Анализ выявляемости положительного декремент-теста в зависимости от диагноза при направлении

Диагноз при направлении	Количество больных	Положительный декремент-тест
Скелетная форма миастении	5	4
Генерализованная форма миастении	8	7
Глазная форма миастении	13	10
Всего с диагнозом миастения	26	21
Другие диагнозы (полиневропатия)	6	1
Всего больных с диагнозом миастения и другими диагнозами	32	22

Таблица 2. Анализ выявляемости феноменов постактивационного облегчения (ПАО) и постактивационного истощения (ПАИ) при проведении декремент-теста с нагрузочными пробами (максимальное произвольное мышечное усилие в течение 10 сек)

Всего обследовано больных на декремент-тест	Декремент-тест положительный	Феномен постактивационного облегчения (ПАО)	Феномен постактивационного истощения (ПАИ)
32	22	6	9

проверке надежности нервно-мышечной передачи, как основного метода в диагностике миастении.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в течение 2 лет. За этот период обследовано 32 больных, которые были направлены неврологами консультативно-диагностических поликлиник и (реже) неврологами отделений. Возраст больных варьировал от 20 до 68 лет. Обследовано 11 мужчин и 21 женщина. 26 больных было направлено на стимуляционную электромиографию с другими диагнозами (чаще это подозрение на полиневропатию, реже радикуломиелию). Поскольку у этих больных были жалобы на слабость, быструю утомляемость, а патологии со стороны периферического нервного аппарата не было выявлено, им был проведен декремент-тест для исключения диагноза миастении. Обследование проводилось на аппарате «Нейрон-Спектр 4 ВП» фирмы Нейрософт.

Методика исследования

На тестируемые мышцы накладываются электроды, воздействие

оказывается на нерв в дистальной точке ритмическими супрамаксимальными стимулами низкой частоты (3 Гц) или стимулами высокой частоты (50 Гц). Стимулы следуют друг за другом через каждые 10 сек. – по 5 стимулов в каждой серии, каждый стимул вызывает появление М-ответа (ответа мышц). Измеряется амплитуда и площадь М-ответа от первого стимула к пятому (в процентах). В аппарате «Нейрон-Спектр 4 ВП» это проводится автоматически.

В норме при межимпульсном интервале 0,33 сек. в ответ на второй стимул количество медиатора, выделяемого пресинаптической мембраной, снижается на 20%. Далее включаются компенсаторные механизмы и ацетилхолин быстрее подходит к пресинаптической мембране. При миастении часть мышечных волокон не включается в сокращение уже при втором стимуле, при третьем стимуле количество несократившихся мышечных волокон возрастает [7]. Наблюдается проградентное падение амплитуды М-ответа. Падение амплитуды М-ответа от стимула к стимулу, выраженное в процентах, называется декрементом. Патологической считается вели-

чина декремента, превышающая 10%. При миастении величина декремента коррелирует (соответствует) со степенью клинического поражения мышцы [6]. При синдроме Ламберта-Итона и ботулизме величина не коррелирует со степенью снижения мышечной силы.

Для больных миастенией характерны феномены: постактивационное облегчение (ПАО) и постактивационное истощение (ПАИ).

При миастении феномен ПАО не превышает $\pm 150\%$. Увеличение этого показателя требует дифференциации с миастеническим синдромом Ламберта-Итона или ботулизмом. Наличие феномена ПАИ характерно только для больных миастенией.

Традиционным в диагностике миастении является исследование состояния нервно-мышечной передачи сериями импульсов низкой частоты. Применение импульсов высокой частоты (50 Гц) – проба с тетанизацией, является важным методом распознавания нарушения нервно-мышечной передачи, но весьма болезненным и опасным (есть риск вовлечения в процесс блуждающего нерва).

Выбор тестируемых мышц: чаще всего обследовались мышцы – круговая мышца глаза, дельтовидная мышца и мышца, отводящая большой палец кисти.

Результаты исследований и их обсуждение

Декремент-тест на наличие патологии нервно-мышечной передачи был проведен 32 больным. Из них 26 больных были направлены с диагнозом миастения и 6 больных с другими диагнозами (полиневропатия).

У 5 больных, направленных со скелетной формой миастении, был выявлен положительный декремент-тест в 4 случаях.

У 8 больных, направленных с генерализованной формой миастении, был выявлен положительный декремент-тест в 7 случаях.

С глазной формой миастении было обследовано 13 больных, причем у 10 больных клинически был обозначен двусторонний птоз и у 3 больных – односторонний птоз. Из 10 больных с двусторонним птозом декремент-тест превысил норму в 8 случаях. Из 3 больных с односторонним птозом декремент-тест превысил норму в 2 случаях. У 1 больного с односторонним птозом декремент-тест был отрицательным, а методом стимуляционной электромиографии была выявлена полиневропатия, причем было выявлено не только поражение нерва, идущего к круговой мышце глаза, но и множественное поражение нервов верхних и нижних конечностей, т.е. была

выявлена патология нервов не на синаптическом уровне. Из 6 больных, которые были направлены на обследование по поводу полиневропатии, в 1 случае был выявлен положительный декремент-тест.

Феномен ПАО у больных миастенией не превышает $\pm 150\%$. При этом для миастении характерно уменьшение (даже исчезновение) декремента М-ответа при стимуляции 3 имп/сек. в период ПАО. Феномен ПАИ типичен только для больных миастенией.

Выводы

Методу ритмической стимуляции принадлежит существенная роль в диагностике нарушений нервно-мышечной передачи.

Основными ЭМГ-критериями синаптических поражений периферического нейромоторного аппарата являются:

- декремент амплитуды (площади) М-ответа при низкочастотной стимуляции;
- наличие феноменов ПАО и ПАИ;
- уменьшение выраженности или исчезновение электрофизиологических феноменов в мышцах больных миастенией после коррекции двигательных расстройств введением адекватной дозы антихолинэстеразных препаратов.

Список литературы:

1. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. – Москва: «Медицина». – 1982. – с.352.
2. Карганов М.Ю., Ковалева О.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Пивоваров В.В., Ланда С.Б. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического исследования и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении и миастенических синдромах. Неврологический журнал. Москва: «Медицина» – том 8, S1. – 2003. – с.26.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – Москва: «Медицина». – 1996. – с.224
4. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М., Рябинкина Ю.В., Пирогова В.Н., Гуркина Г.Т., Закутняя В.Н., Сергеев Д.В., Кистенев Л.Б., Хорошун А.А., Савицкая Н.Г., Рудниченко В.А., Ретинская И.Г., Павлов Э.В. Причины. Факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. Неврологический журнал. – Москва: «Медицина» – том 18, 2 – 2013. – с.11–13.
5. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. – Ленинград: «Наука». – 1990. – с.187.
6. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа». – 2008. – с.36–39.
7. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. – Иваново: «Лань». – 2003. – с.95,98.
8. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электромиографии. Руководство для врачей. – Санкт-Петербург: «Лань». – 2001. – с.244.

Поясничная боль – повышение эффективности терапии



Камчатнов П.Р.¹, Умарова Х.Я.²

¹ЧБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²Медицинский факультет ФГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», г. Грозный

Поясничная боль – исключительно распространенный синдром, ассоциированный со значительными материальными затратами, высокой частотой рецидивов, риском формирования хронической боли. При ведении пациента с поясничной болью необходимо исключить потенциальные причины вторичного характера болевого синдрома, включая травмы, новообразования, локальные инфекционные поражения, соматические заболевания. Хорошим обезболивающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики, применение которых в ряде случаев сопряжено с развитием побочных эффектов. Одновременное применение с ними препарата Мильгамма – комплекса нейротропных витаминов группы В – обеспечивает повышение противоболевого эффекта, снижение потребности в применении анальгетических препаратов, сокращение сроков лечения и увеличение продолжительности ремиссии.

Введение

На сегодняшний день болевые синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника, являются одной из наиболее распространенных причин временной утраты трудоспособности. Наиболее часто боль локализована в нижней части спины (в пояснице), что позволяет рассматривать данный синдром как поясничную боль (ПБ). Данный синдром характеризуется исключительно широкой распространенностью в популяции. Считается, что эпизоды ПБ различной степени выраженности переносят до 80% взрослого населения планеты, при том что на протяжении последующих 12 мес. у 2/3 пациентов имеет место рецидив боли, причем у 15% боль носит интенсивный характер [1].

Согласно данным эпидемиологических исследований, ПБ наряду с острыми респираторными инфекциями является наиболее частой причиной временной утраты трудоспособности [2]. Ведение

больных с суставно-мышечной патологией, в частности с ПБ, связано со значительными материальными издержками, источниками которых являются расходы на стационарное и амбулаторное лечение, невозможность в полном объеме выполнять трудовые обязанности, необходимость перехода на работу в облегченных условиях. Установлено также, что дегенеративные поражения суставов позвоночника и расположенных вблизи мягких тканей, лежащие в основе ПБ, ассоциированы с широким спектром соматических заболеваний, что также повышает расходы на лечение [3]. В результате анализа фармакоэкономических характеристик ПБ было установлено, что значительное число таких больных по ряду причин не обращаются за квалифицированной медицинской помощью, изыскивая возможности самостоятельного купирования болевого синдрома, основываясь на рекомендациях среднего медицинского персонала, советах родственников

и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции [4].

Причины и клиническая характеристика поясничной боли

Широкая распространенность ПБ в значительной степени обусловлена структурно-функциональными особенностями биомеханики поясничного отдела позвоночника. Для позвоночника характерны значительный объем движений в межпозвонковых суставах, осуществление движений в различных плоскостях, значительные физические нагрузки, направленные по длинной оси позвоночника, ведущие к травматизации суставных поверхностей. Помимо дегенеративно-дистрофических изменений в позвонках и межпозвонковых дисках (остеоартроз, спондилез, остеохондроз и их сочетание), в формировании ПБ важную роль играют изменения сухожильно-связочного аппарата с постепенно развивающейся гипер-

трофией связок, расположенных в спинальном канале, и мышечный спазм с выраженным нарушением осанки и формированием аномального двигательного стереотипа.

Важной причиной ПБ является грыжа межпозвонкового диска. Сама по себе перестройка ткани межпозвонковых дисков с развитием остеохондроза не является причиной возникновения боли, а представляет собой комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с возрастом. В то же время серьезным итогом данного процесса может явиться разрыв волокон фиброзного кольца и формирование грыжи межпозвонкового диска, образованного тканью пульпозного ядра [5]. Грыжа крупных размеров, располагающаяся в просвете канала, через который выходит спинальный корешок, может вызывать его компрессию, приводя к прогрессирующему нарушению функции нерва. В то же время при некоторых анатомических особенностях костного канала и расположения грыжи может не наблюдаться компрессии невралных структур, и даже грыжа крупных размеров может протекать бессимптомно [6].

Наиболее характерное клиническое проявление ПБ – локальная боль в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными складками. Как правило, имеет место четкая зависимость между выраженностью боли и характером и интенсивностью физической нагрузки, испытываемой индивидуумом. Также имеется четкая связь между наличием боли и положением тела – болевые ощущения обычно возникают в определенной позе и нарастают при движении (сгибание, ротация), повышенной нагрузке (подъем и перенос тяжестей), длительном пребывании в вынужденном положении [7]. Наряду с этим у большинства пациентов в определенном положении, например лежа на боку с согнутыми в коленных суставах ногами, отмечается уменьшение выраженности боли.

В том случае, если имеется компрессия спинального корешка грыжей межпозвонкового диска (радикулярный, или корешковый, синдром), как правило, происходит иррадиация боли в зону иннервации пораженного корешка. В данной ситуации боль носит характер нейропатической – она возникает вне связи с раздражением ноцицепторов, носит простреливающий, жгучий, тянущий характер, сопровождается парестезиями, дизестезией, аллодинией в соответствующей области, как правило, плохо купируется приемом противоболевых препаратов [8]. Течение болевого синдрома в данной ситуации имеет более продолжительный характер, возможны длительные обострения, нередко возникает вопрос о целесообразности оперативного лечения. Необходимо отметить, что ведение пациента с нейропатическим корешковым болевым синдромом требует специфических терапевтических подходов, отличающихся от таковых при купировании боли ноцицептивной [9].

Серьезную проблему представляет хронизация ПБ, когда боль утрачивает свои защитные функции, приобретая характер самостоятельного заболевания. В данной ситуации существенно снижается эффективность проводимых лечебных мероприятий, требуются дополнительные материальные затраты на лечение, повышается риск стойкой утраты трудоспособности [10]. Риск формирования хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожных, депрессивных нарушений, рядом психосоциальных факторов [11]. Некоторые индивидуальные особенности личности пациента – повышенная личностная или ситуационно обусловленная тревожность, избыточное чувство ответственности, ощущение беспомощности, катастрофизация испытываемых ощущений – способны играть важную роль в формировании, станов-

лении и поддержании болевого скелетно-мышечного синдрома, в частности ПБ.

Методы диагностики поясничной боли

В основе диагностики ПБ лежит сбор и оценка анамнестических сведений, а также изучение клинической картины заболевания. Болевой синдром может носить вторичный характер и быть обусловленным многообразными причинами – травматическим повреждением позвонков, дисков и связочного аппарата позвоночника, первичными или метастатическими поражениями позвонков или мозговых оболочек, локальными инфекционными процессами (спондилит, эпидурит и пр.). В связи с этим правильный сбор анамнеза, выявление предшествующих заболеваний способно обеспечить верное направление диагностического поиска. Так, риск выявления травматического поражения позвонков возрастает у пациентов с указаниями на перенесенную в недалеком прошлом травму. Он окажется значительно более высоким у пациентов с остеопорозом, обусловленным гормональной перестройкой организма, регулярным применением кортикостероидов. Вероятность локальных инфекционных поражений значительно повышена у пациентов, перенесших септическое состояние, при нарушениях иммунитета (в частности, СПИД), при проведении частых внутривенных введений лекарственных препаратов, у больных с хроническими специфическими инфекциями (в первую очередь – туберкулезом) [12]. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных имитировать ПБ, – заболеваний органов малого таза, почек, мочевыводящих путей. Следует подчеркнуть, что недооценка результатов клинического осмотра может явиться основанием для неверного суждения о диагнозе и, соответственно, для выбора неверной терапевтической тактики.

Наиболее информативными диагностическими мероприятиями, позволяющими установить характер патологического процесса, уточнить локализацию и объем поражения межпозвонковых дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, являются магнитно-резонансная томография и рентгеновская компьютерная томография, что нашло свое отражение в большинстве клинических рекомендаций по ведению пациентов с ПБ [13]. Показаниями к проведению исследований являются нарастающий или некупируемый характер болевого синдрома, неврологический дефицит, обоснованные предположения о наличии новообразования или воспалительного поражения позвонков или мягких тканей, указания на перенесенную травму, планируемое оперативное лечение. Стандартная рентгенография костей позвоночника, в особенности с проведением функциональных проб, способна предоставить важную информацию о характере биомеханики позвоночника и, в частности, позволяет выявить спондилолистез – смещение позвонков относительно друг друга. Следует, однако, принимать во внимание низкую чувствительность рентгенографии в выявлении грыж межпозвонковых дисков, определении их размеров и локализации, а также недостаточные возможности для выявления локальных воспалительных поражений небольших размеров и новообразований позвоночника.

Подходы к ведению пациента с поясничной болью

Основными задачами ведения больного с ПБ являются купирование болевого синдрома, обеспечение возможности пациента переносить привычные профессиональные или бытовые нагрузки, в целом – повышение качества жизни и предупреждение хронизации боли. Устранение болевых ощущений в данной ситуации не следует рассматривать как самоцель. Задачей противоболевой терапии

является предоставление пациенту возможности самообслуживания и максимально полной социальной реадaptации. Спектр лечебных мероприятий у таких больных должен включать широкий комплекс немедикаментозных мероприятий (физиотерапия, рефлексотерапия, мануальная терапия, массаж и пр.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм (миорелаксантов), нормализующих обменные процессы в нервной ткани.

Наиболее часто с целью купирования ПБ используют анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несомненными и хорошо доказанными достоинствами указанных препаратов являются способность уменьшать в области поражения продукцию алгогенов – биологически активных веществ, стимулирующих и поддерживающих болевую импульсацию, угнетать процессы локального асептического воспаления, блокировать проведение болевых сигналов в вышележащие структуры нервной системы, в частности в задний рог спинного мозга.

Эффективность как НПВП, так и анальгетиков (простых и комбинированных) у пациентов с ПБ была неоднократно подтверждена в ходе рандомизированных клинических мультицентровых исследований и проведенных на их основе мета-анализов [7, 14]. Благодаря своей достаточной эффективности препараты указанных групп широко применяются для лечения пациентов с ПБ, что было зафиксировано в целом ряде международных и региональных (национальных) рекомендаций [15, 16]. Выбор конкретного препарата, режим применения, срок назначения определяется его эффективностью, которая может варьировать у различных пациентов. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальную переносимость терапии, характер и выраженность нежелательных побочных эффектов, а также наличие соматических заболеваний, спо-

собных ограничить возможность проведения полноценного курса терапии.

Несмотря на высокую эффективность НПВП, необходимо иметь в виду, что их применение, в особенности длительное, может быть ассоциировано со значительным повышением риска возникновения целого ряда нежелательных побочных эффектов, в первую очередь – гастроинтестинальных (язвы желудка или двенадцатиперстной кишки), а также со стороны сердечно-сосудистой системы (чаще всего – тромбозов и повышения системного артериального давления) [17, 18]. Вероятность гастроинтестинальных осложнений повышается при наличии факторов риска – язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, курения, необходимости одновременного применения других НПВП, препаратов ацетилсалициловой кислоты, кортикостероидов, в пожилом возрасте. Вероятность тромботических осложнений возрастает при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, в особенности при их длительном применении, а также у пациентов, в недавнем прошлом перенесших эпизод острой коронарной ишемии. Имеются данные о том, что необходимость одновременного с НПВП применения лекарственных препаратов по поводу других заболеваний (антигипертензивных, холестеринснижающих и пр.) связана с риском поражения почек, печени, причем риск возрастает при увеличении лекарственной нагрузки на организм [19].

Вследствие существования реальной угрозы развития осложнений применения НПВП требуется осторожность при назначении препаратов данной группы у пациентов с ПБ. Больного необходимо информировать о том, что сроки лечения должны ограничиваться периодом устранения болевого синдрома, профилактическое назначение или чрезмерно длительное применение НПВП нецелесообразно и несет намного больше потенциальной опасности, чем положительного эффекта. Необходимо строго при-

держиваться рекомендованных режимов приема препаратов – не превышать суточные терапевтические дозы, эффективность и безопасность которых подтверждена в результате клинических исследований. Не следует одновременно назначать несколько препаратов из группы НПВП. Больного следует также информировать о том, что вне зависимости от формы введения препарата (энтерально, парентерально, ректально) риск развития нежелательных побочных эффектов сохраняется. В этой ситуации действенным методом снижения ulcerогенного эффекта является одновременное с НПВП применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, назначение которых уменьшает риск развития язвенной болезни желудка, при том что эффективность проводимой противоболевой терапии не снижается.

Кроме того, с целью повышения эффективности и безопасности применения НПВП предлагаются и другие варианты комбинированной терапии. Так, при лечении пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника, в частности с ПБ, традиционно широко применяются препараты витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), эффективность которых установлена в ходе длительного применения.

Итогом многочисленных экспериментальных и клинических исследований было установление того факта, что витамины группы В тесно интегрированы в метаболизм нервной ткани и способствуют нормализации нарушенного обмена веществ, стимулируют в ней репаративные процессы в условиях повреждения, в значительной степени восстанавливают нарушенное проведение нервного импульса [20, 21]. Важной особенностью применения витаминов группы В является способность уменьшать интенсивность болевого синдрома, в частности при нейропатической боли [22, 23]. Указанные свойства

приобретают исключительную важность при структурных поражениях нервной ткани, что наблюдается при дискогенной радикулопатии. Следует также принимать во внимание, что дефицит некоторых витаминов, в частности цианокобаламина, наблюдается при его недостаточном поступлении в организм с пищей (например, у лиц, придерживающихся строгой вегетарианской диеты), у подростков и пожилых людей [24].

Поскольку в условиях экспериментального хронического болевого синдрома анальгетический эффект витаминов группы В, в первую очередь цианокобаламина, сопоставим с таковым у ряда препаратов, применяемых с целью устранения болевого синдрома различного генеза, неоднократно предпринимались попытки изучения возможности потенцирования ими противоболевого эффекта ряда лекарственных средств, в частности НПВП.

Убедительные результаты, подтверждающие предположение об эффективности витаминов группы В в рассматриваемой ситуации, были получены в ходе ряда клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины [25, 26]. Важным в практическом плане итогом этих работ явилось подтверждение снижения потребности пациентов с ПБ в приеме НПВП или дополнительном приеме анальгетиков. Кроме того, авторами указанных исследований было отмечено сокращение сроков лечения при одновременном применении НПВП и витаминов группы В.

Одним из комбинированных лекарственных препаратов, обеспечивающих достаточное поступление в организм комплекса витаминов группы В в отсутствие их взаимодействия как при энтеральном, так и при парентеральном введении, является Мильгамма. В результате проведенных клинических испытаний эффективности этого препарата у пациентов с ПБ установлено, что одновременное назначение

Мильгаммы и НПВП устраняет болевой синдром в более короткие сроки, чем монотерапия противоболевыми препаратами [27]. Было показано, что комбинированная терапия позволяет добиться снижения потребности в приеме НПВП, уменьшения суточных доз противоболевых препаратов, сокращения длительности их приема, а также достоверно снижает риск развития повторных обострений ПБ и увеличивает сроки ремиссии [28].

Помимо лекарственной формы комбинации витаминов группы В для парентерального применения – Мильгаммы, существует форма и для перорального применения – Мильгамма композитум. Отличительной ее особенностью является то, что в состав препарата введено производное тиамин – бенфотиамин, который вследствие устойчивости к тиаминазе – ферменту, разрушающему тиамин, в просвете кишечника не разлагается, легко усваивается и проникает в ткани при пероральном приеме. Помимо бенфотиамин в состав Мильгаммы композитум входит В6 – важный активатор синтеза нейромедиаторов серотонина и норадреналина.

В острой стадии заболевания целесообразно назначать Мильгамму по 2 мл внутримышечно ежедневно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. В последующем показано применение Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в сутки в течение 2–4 нед. Показаниями для пролонгированного курса лечения являются хронический характер болевого синдрома, наличие клинических признаков сдавления спинального корешка. В связи с отсутствием возможности накопления препарата в организме курс лечения может продолжаться столько, сколько этого требует состояние больного. Приведенный материал позволяет считать обоснованным применение препарата Мильгамма в комплексной терапии пациентов с ПБ.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», 1/2013, с.64–68.

МИЛЬГАММА

НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

B₆

Участвует в синтезе
ключевых нейромедиаторов.
Обеспечивает синаптическую
передачу.

B₁₂

Участвует в синтезе
миелиновой оболочки.
Обладает анальгетическим
действием.

B₁ бенфотиамин

Обеспечивает аксональный
транспорт.
Участвует в синтезе АТФ.
Патогенетическая
терапия.

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ СОСТАВ КАЖДОЙ ФОРМЫ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ
И ЗАЩИТЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН!**

- Блокирует 4 пути гипергликемического повреждения
- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Предотвращает развитие и прогрессирование диабетической полиневропатии
- Применяется в 27 странах мира

Ампулы с лидокаином

B1 - 100 мг
B6 - 100 мг
B12 - 1000 мкг



РК-ЛС-5-№ 015640-15.02.10

Таблетки

B1 бенфотиамин - 100 мг
B6 - 100 мг



РК-ЛС-5-№ 015607-15.01.10

Таблетки

B1 бенфотиамин - 300 мг



РК-ЛС-5-№ 018403-07.11.11



Вёрваг Фарма
Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99

Уридин и цитидин в головном мозге: их транспорт и утилизация

Мехмет Джансев (Mehmet Cansev)

Факультет головного мозга и когнитивных наук, Массачусетский технологический институт, Cambridge, MA 02139, USA (г. Кембридж, штат Массачусетс, США)

Факультет фармакологии и клинической фармакологии, Университетская медицинская школа, Gorukle, Bursa 16059, Turkey (г. Бурса, Турция)

Пиримидины цитидин (в виде ЦТФ) и уридин (который превращается в УТФ, а затем – в ЦТФ) играют важную роль в синтезе фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в головном мозге через путь Кеннеди. Их поглощение головным мозгом из кровотока инициируется нуклеозидными транспортерами, находящимися в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), и скорость, с которой происходит такое поглощение, является основным фактором, определяющим синтез фосфатида. Было описано два таких транспортера: низкоаффинная уравнительная система и высокоаффинная концентрирующая система. Маловероятным является то, что низкоаффинный транспортер вносит какой-либо значительный вклад в поглощение уридина или цитидина в головном мозге, кроме случая, когда плазменные концентрации этих соединений в экспериментальных условиях повышали в несколько раз. ЦНТ2-белки, являющиеся высокоаффинными транспортерами пуринов, таких как аденозин, а также уридин, были обнаружены в клетках, составляющих ГЭБ у крыс. Однако, до настоящего времени в этом месте не было обнаружено никаких других сопоставимых высокоаффинных белков-носителей, таких как ЦНТ1. Таким образом, уридин может в большей степени находиться в головном мозге, чем цитидин, и может представлять собой основной прекурсор в головном мозге как «утилизационного» пути пиримидиновых нуклеотидов, так и пути Кеннеди синтеза фосфатидов. Этот факт может объяснять действие источников цитидина и уридина при нейродегенеративных заболеваниях.

Введение

Циркулирующие в кровотоке пиримидины уридин и цитидин, кроме того что они являются компонентами состава нуклеиновых кислот, могут выполнять функцию субстратов для утилизационного пути синтеза пиримидиновых нуклеотидов, так как прекурсоры цитидинтрифосфата (ЦТФ) необходимы в фосфатидилхолиновом (ФХ) и фосфатидилэтаноламиноновом (ФЭ) пути биосинтеза (Kennedy и Weiss, 1956), и так как прекурсоры УДФ (уридиндифосфат) и УТФ (уридинтрифосфат) активируют P2Y-рецепторы головного мозга (von Kugelgen, 2006), и это стимулирует синтез гликогена в головном мозге через УДФ-глюкозу (Brown, 2004). У человека преобладающим циркулирующим в кровотоке пиримидином является уридин (Wurtman и др., 2000); у крыс – это цитидин (Traut, 1994); эти вариации,

вероятно, отражают межвидовые различия в цитидиндезаминазе – ферменте, который осуществляет превращение цитидина в уридин в организме. Транспорт этих пиримидинов во внеклеточную жидкость головного мозга и затем – в нейроны и глиальные клетки является важным предварительным условием утилизации этих нуклеозидов в головном мозге. В этом обзоре описываются механизмы, которые, как в настоящее время считают, стимулируют их прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и затем – в клетки головного мозга. Также в нем рассматриваются биохимические последствия изменения содержания уридина и цитидина в головном мозге и связанные с этим терапевтические аспекты.

ЦДФ-холин – это промежуточное эндогенное соединение, которое вырабатывается на скорость-лимити-

рующей стадии биосинтеза ФХ через путь Кеннеди (Kennedy и Weiss, 1956) (рис. 1). Таким образом, ЦДФ-холин проходил обширные исследования на предмет его роли в нейроно-мембранном синтезе. Экзогенно получаемый ЦДФ-холин метаболизируется в цитидин и холин у крыс (Weiss, 1995), в то время как у человека он метаболизируется в уридин и холин (Wurtman и др., 2000). Следовательно, кроме холина, цитидин и уридин также привлекли к себе внимание как прекурсоры эндогенной выработки ЦДФ-холина. Еще не был показан эффективный механизм, стимулирующий поглощение головным мозгом циркулирующего цитидина. Когда меченный двумя изотопами ЦДФ-холин применяли перорально у крыс, максимальные концентрации радиоактивности, связанной с цитидином в мозге, достигались через 4-6 часов, и концентрации

меченного ЦДФ-холина были очень низкими по сравнению с концентрациями, обнаруживавшимися в печени (т.е. 0.2% против 60% от принятой дозы для головного мозга и печени, соответственно [Galletti и др., 1991]). Цитидин, при его интрацеребровентрикулярном (ИЦВ) применении, не проникал в головной мозг (Trovarelli и др., 1982), но происходило его поглощение обходным путем через транспорт через ГЭБ.

С другой стороны известно, что головной мозг может поглощать циркулирующий уридин. Это поглощение впервые было показано в начале 1970-х гг. (Hogans и др., 1971). Впоследствии, Cornford и Oldendorf (1975), используя метод однократной инъекции, показали, что аденин, аденозин, гуанозин, инозин и уридин способны проникать через ГЭБ у крыс, но не цитидин, тимидин и их соответствующие основания. В дальнейших исследованиях нуклеозидного транспорта было выдвинуто предположение о том, что нуклеозидные транспортеры можно классифицировать на основании их чувствительности к нуклеозидному аналогу S-(4-нитробензил)-6-тиоинозину (НБТИ) на две группы: НБТИ-чувствительные (es) или НБТИ-нечувствительные (ei) (Belt, 1983). Через несколько лет на основании результатов по совершенно отличному типу семейства нуклеозидных транспортеров в кишечных эпителиальных клетках крыс (Vijayalakshmi и Belt, 1988) была предложена новая классификация нуклеозидных транспортеров – т.е. семейства равновесных (Na^+ -независимых, низкоаффинных) и концентрационных (Na^+ -зависимых, высокоаффинных) транспортеров. Свойства и специфичность субстрата каждого семейства рассматриваются в таблице 1. Подробную информацию можно найти в других публикациях по этой теме (Baldwin и др., 2004; Gray и др., 2004; Kong и др., 2004; Podgorska и др., 2005).

Недавние исследования с использованием методов экспрессионного клонирования и обратной транскриптазы-PCR (RT-PCR) выявили экспрессию высокоаффинного нуклеозидного транспортера (ЦНТ2)

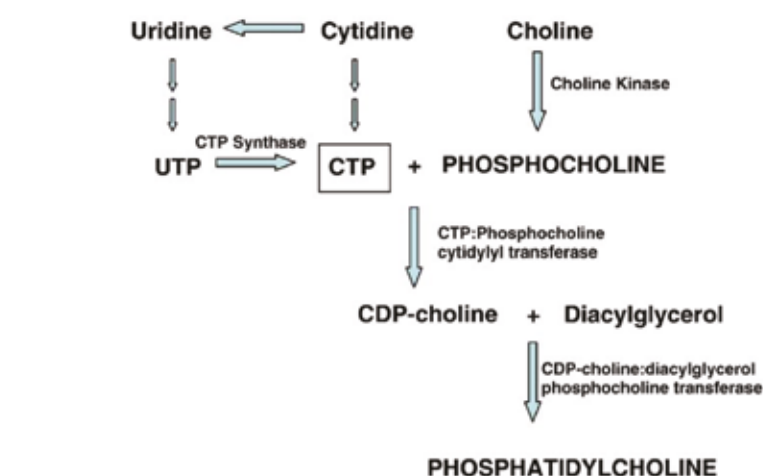


Рисунок 1. Биосинтез фосфатидилхолина (ФХ) через Путь Кеннеди.

У крыс, плазменный цитидин является основным циркулирующим пиримидином; однако, у песчанок и человека, первичным циркулирующим пиримидином является уридин. Только небольшие количества циркулирующего цитидина превращаются в ЦТФ в головном мозге, так как гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) крыс не имеет высокоаффинного транспортера для цитидина; уридин, в противоположность этому, легко проникает в головной мозг посредством высокоаффинного транспортера (ЦНТ2), захватывающего УТФ, который затем превращается в ЦТФ под действием ЦТФ-синтазы. Этот ЦТФ вступает в реакцию с фосфохолином с образованием эндогенного ЦДФ-холина, который затем объединяется с диацилглицерином (ДАГ) с образованием ФХ.

в ГЭБ крыс для пуриноподобного аденозина и пиримидинового уридина (Li и др., 2001; Redzic и др., 2005), но не для цитидина. Так как транспорт через ГЭБ является основным определяющим фактором для поглощения головным мозгом большинства циркулирующих соединений (Pardridge, 2001), эти недавно полученные результаты могут открыть новые перспективы в исследовании возможных видов действия источников цитидина или уридина на нейродегенеративные расстройства, такие, как болезнь Альцгеймера.

Транспорт цитидина и уридина через ГЭБ

Циркулирующий цитидин и уридин могут транспортироваться через ГЭБ равновесными транспортерами. Более того, также недавно было показано, что концентрационная система, как упоминалось ранее, стимулирует транспорт уридина через ГЭБ. Белки равновесного транспорта (ENT, семейство SLC29) проявляют характеристики низкоаффинного нуклеозидного транспорта со значениями K_m для их субстратов в высоком микромолярном диапазоне (100–800 μM ; Pastor-Anglada

и др., 1998). Два таких транспортера – ENT1 и ENT2 – были клонированы в ГЭБ крыс (Redzic и др., 2005) и мышей (Murakami и др., 2005). Как ENT1, так и ENT2 могут стимулировать транспорт цитидина и уридина через ГЭБ, если их плазменные концентрации (которые обычно находятся в низких микромолярных диапазонах [Traut, 1994]) повышаются в несколько раз, что осуществлялось в ходе экспериментальных манипуляций. Субстрат-селективные, Na^+ -зависимые, однонаправленные и высокоаффинные (со значениями K_m в низком микромолярном диапазоне [1–50 μM ; Pastor-Anglada и др., 1998]) концентрационные транспортные белки (ЦНТ, семейство SLC28) стимулируют транспорт нуклеозидов через клеточные мембраны в соответствии с градиентом концентраций и в диапазонах концентраций, которые схожи с их физиологическими плазменными концентрациями. Еще не было подтверждено ранее сделанное предположение о существовании нуклеозидного транспортера типа N2 (ЦНТ1) в ГЭБ морских свинок, выдвинутое на основании исследований, в которых использовался метод двусторонней местной

перфузии головного мозга (Thomas и Segal, 1997). Однако недавно проведенные исследования с использованием методов экспрессионного клонирования RT-PCR и иммуно-блоттинга ясно показали, что ЦНТ-белок – ЦНТ2, который транспортирует пуриноподобный аденозин, а также пиримидиновый уридин, имеет экспрессию в ГЭБ крыс *in vivo* (Li и др., 2001; Redzic и др., 2005). Хотя основным циркулирующим пиримидином у крыс является цитидин, и его плазменные концентрации в два-три раза выше концентраций уридина (Traut, 1994), все же имеющиеся данные по нуклеозидным транспортерам ГЭБ позволяют предполагать, что как минимум у крыс уридин транспортируется через ГЭБ более эффективно, чем цитидин. Это предположение поддерживается данными микродиализного исследования *in vivo*, в котором ориентировочные концентрации уридина во внеклеточной жидкости головного мозга крыс были в 7 раз выше концентраций цитидина (0,76 против 0,11 μM) (Dobolyi и др., 1998). Необходимо обратить внимание на то, что Redzic и др. предположили, что ЦНТ2, вероятно, находится в эндотелиальной мембране, соприкасающейся с интерстицием головного мозга, но не с кровью; и, на основании этого они сделали предположение о том, что основной функцией этого белка может быть удаление аденозина из интерстициальной жидкости головного мозга. Однако Li и др. (2001)

отмечали, что ЦНТ2, клонированный из фонда цДНК ГЭБ, проявлял свойства ранее определявшегося (Pardridge и др., 1994) натрий-зависимого, высокоаффинного, транспортера пути «кровь–головной мозг» для аденозина (и, следовательно, для уридина).

Вероятность того, что расхождение в результатах вышеуказанных исследований отражают методологические различия, требует дальнейшего прояснения. Однако, к настоящему моменту времени, не было представлено прямых доказательств *in vivo* по любому виду животных в отношении присутствия любого белка-концентрационного нуклеозидного транспортера в ГЭБ, отличного от ЦНТ2. Если рассматривать высокоаффинные транспортеры, то уридин может быть субстратом для всех трех основных ЦНТ (включая ЦНТ2, который выражен в ГЭБ); однако цитидин может транспортироваться только белками ЦНТ1 и ЦНТ3, функция которых далее не показывалась на уровне ГЭБ. Константы аффинности для цитидина и уридина с учетом их транспортеров (т.е. ENT1, ENT2 и ЦНТ1), полученные для различных тканей человека и грызунов, а также для различных линий клеток, обычно не имеют выраженных различий, и они немного ниже для уридина (Griffith и Jarvis, 1996; Ward и др., 2000; Ritzel и др., 2001; Smith и др., 2004), что указывает на возможное отсутствие благоприятных условий для транспорта цитидина

этими транспортерами при физиологических условиях. Более того, ЦНТ1 может иметь более высокую аффинность для уридина, так как в электрофизиологических исследованиях ооцитов *Xenopus*, в которых был выражен этот транспортный белок, уридин приводил к появлению в два-три раза более высоких значений электрического тока, чем цитидин (Lostao и др., 2000; Smith и др., 2004).

Эпителий хороидного сплетения (ХС) может быть еще одним «порталом для входа» соединений в головной мозг. В действительности, ранее проводившиеся исследования описывали такой вид транспорта нуклеозидов в головной мозг через эпителий ХС (Spector и Berlinger, 1982; Spector и Huntoon, 1983, 1984; Spector, 1985, 1986); более того, транспортные белки, такие как ENT1, ENT2 и ЦНТ3 (концентрационный высокоаффинный транспортер с широкой селективностью как к пуринам, так и пиримидинам [Gray и др., 2004]), как было недавно показано, локализуются в эпителиальных клетках ХС головного мозга у крыс (Anderson и др., 1999a,b; Redzic и др., 2005) и кроликов (Wu и др., 1992, 1994). Однако площадь поверхности человеческого ГЭБ в 1000 раз больше площади поверхности эпителия ХС (т.е., 21,6 m^2 против 0,021 m^2) [Pardridge, 2001]. Следовательно, ГЭБ вероятно является основным определяющим фактором поглощения головным мозгом пиримидинов, а также других соединений.

Таблица 1. Обзор нуклеозидного и нуклеосинового транспорта

Тип	Свойства	Белок	Субстрат(ы)
Равновесный (семейство SLC29)	-Низкая аффинность -Двунаправленность - Na^+ -независимая стимулируемая диффузия	ENT1	Пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды
		ENT2	Пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды и некоторые нуклеосинонания
		ENT3	Пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды и нуклеосинонания
		ENT4	Аденозин
Концентрационный (семейство SLC28)	-Высокая аффинность -Однонаправленность - Na^+ -зависимый активный транспорт	ЦНТ1	Пуриновые нуклеозиды и уридин
		ЦНТ2	Пиримидиновые нуклеозиды и аденозин
		ЦНТ3	Пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды, нуклеозидные аналоги

Транспорт цитидина и уридина из внеклеточной жидкости головного мозга в клетки

Поглощение уридина и цитидина из внеклеточной жидкости (ВКЖ) клетками головного мозга стимулируется представителями двух семейств нуклеозидных транспортеров. Как низкоаффинные, так и высокоаффинные нуклеозидные транспортные белки были выделены из цельных гомогенатов головного мозга крыс (Lu и др., 2004; Redzic и др., 2005). Было показано, что никакой из этих транспортеров не локализуется специфическим образом на отдельном виде клеток головного мозга (например, нейронов, глия). Имеющиеся данные указывают на схожую или немного более высокую аффинность для уридина, чем для цитидина, у отдельных видов нуклеозидных транспортеров (независимо от того, являются ли эти транспортные белки равновесными или концентрационными) в тканях, отличных от головного мозга, у различных видов животных (Griffith и Jarvis, 1996; Ward и др., 2000). Таким образом, более низкие концентрации в ВКЖ у уридина, чем у цитидина, могут быть достаточными для уридина для его поглощения клетками головного мозга с участием равновесных транспортеров, которые стимулируют диффузию нуклеозидов. Это предположение поддерживается результатами недавно проведенного исследования, в котором отмечалось более высокое внутриклеточное накопление уридина по сравнению с цитидином, проходившее с участием cENT1 и cENT2 – двух равновесных нуклеозидных транспортеров, клонированных из человеческих клеток эпителия толстой кишки и выраженных в линии клеток PK15, характеризующейся дефицитом нуклеозидных транспортеров (Ward и др., 2000). Однако, главным физиологическим механизмом, ответственным за пиримидиновое нуклеозидное поглощение в клетках, может быть концентрационная система, которая стимулирует активный транспорт этих нуклеозидов в соответствии с градиентом концентраций, так как в исследованиях было показано,

что концентрации цитидина и уридина в тканях (например, в печени, головном мозге) значительно выше концентраций в плазме у нескольких видов животных, включая мышей (Peters и др., 1987), крыс (Pillwein и др., 1987) и песчанок (Cansev и др., 2005). Если это действительно верно, то это значит, что уридин, опять же, может транспортироваться в клетки головного мозга более эффективно, чем цитидин, так как, в отличие от цитидина, транспорт уридина может опосредоваться более чем одним специфическим высокоаффинным транспортером, т.е. как ЦНТ1, так и ЦНТ2 (Gray и др., 2004). Более того, концентрации пиримидина в ВКЖ головного мозга, в основном, определяются транспортом через ГЭБ, и концентрации уридина в ВКЖ головного мозга крыс в 7 раз выше концентраций цитидина (Dobolyi и др., 1998). В общем, накопленные доказательства указывают на то, что поглощение уридина и цитидина в клетках головного мозга, после проникновения этих пиримидинов через ГЭБ и присутствия во внеклеточной жидкости головного мозга, происходит в пользу уридина.

Изменения в содержании цитидина и уридина в головном мозге

Был описан синтез пиримидина *de novo* в головном мозге крыс, хотя с меньшей скоростью, чем в печени (Bourget и Tremblay, 1972). До сих пор неизвестно – до какой степени концентрации пиримидина в головном мозге зависят от такого синтеза *de novo*; однако, был хорошо задокументирован тот факт, что циркулирующие цитидин и уридин важны для поддержания различных функций головного мозга, т.е. электрофизиологической активности и восстановления содержания углеводов и фосфолипидов (Geiger и Yamasaki, 1956; Benzi и др., 1984). Таким образом, для головного мозга необходимо, чтобы эти пиримидины захватывались из кровотока. Следовательно, их плазменные концентрации, а также их транспортные белки являются важными факторами в модулировании концентраций цитидина и уридина в головном мозге.

Поступающие с пищей пурины и пиримидины могут всасываться из желудочно-кишечной системы в кровотока (Sonoda и Tatibana, 1978). Было выдвинуто предположение о том, что печень является основной тканью, ответственной за регулирование плазменных концентраций пиримидинов. В действительности, у крыс было предположено, что перорально принимаемый уридин выводится после однократного прохождения, а вновь образуемый уридин высвобождается в кровоток через печень (Gasser и др., 1981). Однако у человека печень может и не быть основной катаболической тканью для пиримидинов; могут существовать несколько мест поглощения и разложения (Chan и др., 1988). Эритроциты также могут участвовать в модулировании тканевых концентраций пиримидинов, так как эти клетки, как отмечалось, захватывают оротовую кислоту, превращают ее в УДФ-глюкозу и высвобождают уридин и глюкозу в периферические ткани и головной мозг (Goetz и др., 1971).

Было показано, что пероральное применение цитидина или уридина повышает их соответствующие концентрации в плазме экспериментальных животных и человека (van Groeningenetal и др., 1991; Wurtman и др., 2000; Cansev и др., 2005; Cansev и Wurtman, 2005). Концентрации в головном мозге этих пиримидинов, в частности, уридина, также изменяются, когда допускают вариации плазменных концентраций в широком диапазоне после перорального (Cansevet и др., 2005) или системного (Peters и др., 1987) применения. У песчанок, вскоре после однократной пероральной дозы источника уридина, т.е. уридина монофосфата (УМФ; 1 ммоль/кг, дает приблизительно 300 мг/кг уридина), наблюдалось двукратное повышение плазменных концентраций уридина, что сопровождалось повышением содержания уридина в головном мозге на такую же величину (Cansev и др., 2005). У мышей интраперитонеальная (и/п) инъекция уридина (3500 мг/кг) вызывала повышение на три порядка по величине плазменного содержания уридина и 7-кратное повышение содержания уридина в

головном мозге (Peters и др., 1987). В одном и том же эксперименте, одинаковая доза цитидина приводила к 3- и 2-кратному повышению плазменных концентраций цитидина и уридина, соответственно. Инъекция цитидина приводила к дальнейшему повышению содержания цитидина в головном мозге с 42 ± 9 пмоль/мг «влажной массы» до 90 ± 32 пмоль/мг «влажной массы» (приблизительно в 2,1 раза) и содержания уридина в головном мозге с 0,1 пмоль/мг «влажной массы» до 2,1 пмоль/мг «влажной массы» (в 21 раз). 10-кратное превышение содержания уридина в головном мозге по отношению к содержанию цитидина в головном мозге после применения цитидина может быть вызвано плохим поглощением цитидина в головном мозге и превращением некоторой части принятого цитидина в уридин.

Межвидовые различия в активности цитидиндезаминазы – фермента, который превращает цитидин в уридин, также влияют на основной пиримидин в крови. Цитидин является основным циркулирующим пиримидином у крыс (Traut, 1994), но уридин является основным пиримидином у песчанок (Cansev и др., 2005), человека (Wurtman и др., 2000), кроликов (Spector, 1986) и морских свинок (Olivares и Verdys, 1988). Пероральное применение цитидина (в форме ЦДФ-холина) повышает плазменное содержание цитидина у крыс (Lopez-Coviella и др., 1995), но повышает, в основном, содержание уридина у человека (Wurtman и др., 2000) и песчанок (Cansev и Wurtman, 2005). Также было показано, что при применении цитидина в виде и/п инъекции высокой дозы у мышей его часть превращается в уридин как в крови, так и в головном мозге (Peters и др., 1987).

Хотя цитидин легко превращается в уридин у человека, все же применение источника уридина является более эффективным, чем источника цитидина для повышения плазменных концентраций уридина, и, следовательно, вероятно и концентраций уридина в головном мозге. Wurtman и Watkins (неопубликованное наблюдение) сравнивали действие пероральных цитидина (в форме

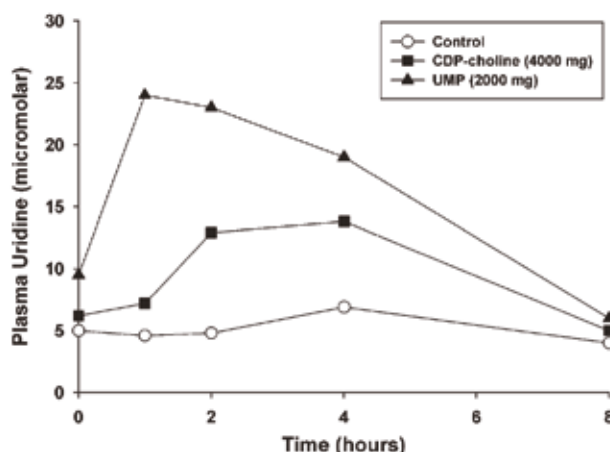


Рисунок 2. Действие пероральных УМФ или ЦДФ-холина на плазменные концентрации уридина у человека.

Испытуемые получали перорально УМФ (2000 мг) или ЦДФ-холин (4000 мг), содержащие 3,3 ммоль уридина или 3,2 ммоль цитидина, соответственно. Плазменные концентрации уридина достигали максимума на уровне 24 μM после УМФ и 14 μM после ЦДФ-холина; повышения значений площади под кривой (ППК) по сравнению с контрольной группой составили 345% и 201%, соответственно. Повышение плазменного уридина, вызванное применением УМФ, было значительно больше, чем вызванное ЦДФ-холином (Wurtman и Watkins, неопубликованное наблюдение).

ЦДФ-холина) или уридина (в форме УМФ) на плазменные концентрации уридина у человека (рис. 2). Когда испытуемые получали 3,3 ммоль уридина, плазменный уридин повышался с 9,5 μM до 24 μM , а площадь под кривой (ППК) повышалась на 345%. Когда они получали 3,2 ммоль цитидина в форме ЦДФ-холина (4000 мг), плазменный уридин повышался с 6 μM до 14 μM , а ППК повышалась на 201%. Таким образом, повышение плазменного уридина у человека, вызываемое применением УМФ, было значительно выше, чем вызываемое равномолярной дозой ЦДФ-холина.

Последствия изменений в содержании цитидина и уридина в головном мозге

Цитидин и уридин оказывают важные виды действия на ряд функций головного мозга посредством, например, превращения в их соответствующие нуклеотиды. Одна из этих функций – синтез фосфолипидов на мембранах нейронов. Биосинтез ФХ – наиболее широко представленного фосфолипида в головном мозге, через путь Кеннеди (рис. 1) требует наличия фосфохолина и цитидинтрифосфата (ЦТФ) – цитидинового нуклеотида, который участвует в скорости-лимитирующей стадии (Kennedy и Weiss, 1956).

Фермент, который превращает ЦТФ в эндогенный ЦДФ-холин (ЦТФ: фосфохолинцитидилитрансфераза) является ненасыщенными при физиологических концентрациях ЦТФ в головном мозге (Mages и др., 1988). Таким образом, можно ожидать, что повышение содержания ЦТФ в головном мозге, которого можно достигнуть применением экзогенных цитидина или уридина, может повысить мембранный синтез фосфатидов. Данные в поддержку этого предположения были получены в ранее проводившихся исследованиях, которые показали повышение концентраций цитидина и уридина в головном мозге после применения цитидина (Peters и др., 1987; Cansev и Wurtman, 2005) и повышение концентраций уридина в головном мозге после применения уридина (Cansev и др., 2005). Повышение нейронных концентраций цитидина и уридина приводило к увеличению концентраций ЦТФ как *in vitro* (Savci и Wurtman, 1995; Richardson и др., 2003; Pooler и др., 2005), так и *in vivo* (Cansev и др., 2005; Cansev и Wurtman, 2005). Более того, участие повышенных концентраций ЦТФ в синтезе основных фосфолипидов головного мозга, в частности ФХ, было хорошо задокументировано (Lopez-Coviella G. и Wurtman, 1992;

Lopez-Coviella и др., 1995; Savci и Wurtman, 1995). И наконец, добавление уридина в клеточные культуры или его постоянное («хроническое») употребление с пищей у крыс может модулировать такие мембрано-зависимые процессы, как высвобождение нейротрансмиттеров (что было доказано усилением выработки калий-индуцируемого стриарного допамина [Wang и др., 2005]), и разрастание невритов (что было доказано повышением содержания нейрофиламентарных белков, которые обогащены в невритах [Pooler и др., 2005; Wang и др., 2005]). В общем, эти наблюдения указывают на то, что как цитидин, так и уридин способны повышать синтез нейронных мембран через повышения содержания ЦТФ.

Пиримидины также могут оказывать действие на головной мозг посредством активации P2Y-рецепторов. Среди восьми различных клонированных подтипов P2Y-рецепторов млекопитающих (P2Y_{1,2,4,6,11,12,13,14}), P2Y₂, P2Y₄ и P2Y₆ принимают пиримидиновые нуклеотиды как лиганды (von Kugelgen, 2006). В то время как P2Y₄-рецепторы у крыс может активироваться под действием АТФ, УТФ, ЦТФ, ГТФ и ИТФ равносильным образом (Wildman и др., 2003), P2Y₄ (Chang и др., 1995) и P2Y₆ (Communi и др., 1996) рецепторы активируются только под действием пиримидиновых (в основном, уридиновых) нуклеотидов. Человеческие (Lazarowski и др., 1995) и мышинные (Lustig и др., 1993) P2Y₂-рецепторы также в равной степени реагируют на УТФ и АТФ. Также было показано, что УДФ-глюкоза активирует P2Y₁₄ рецепторы головного мозга у мышей (Freeman и др., 2001). Было выдвинуто предположение о возможной нейротрансмиттерной роли УДФ, УТФ и УДФ-глюкозы через пиримидин-чувствительные P2Y-рецепторы на основании исследований, которые показали высвобождение из внутриклеточных запасов этих пиримидинов в концентрациях, которые способны стимулировать их соответствующие рецепторы (Lazarowski и др., 1997, 2003). Было показано, что в дифференцированных PC12-клетках ростового фактора нервов уридин или УТФ сти-

мулируют разрастание невритов (Pooler и др., 2005). Это действие сопровождалось повышением оборота фосфатидилинозитола (ФИ), прекращаемым апиразой – веществом, разлагающим нуклеотиды, такие как УТФ, и блокируемым антагонистами P2Y-рецепторов, что указывает на то, что уридин, в дополнение к увеличению синтеза ЦТФ, стимулирует разрастание невритов посредством УТФ-опосредованной стимуляции связанного с P2Y-рецепторами сигнального пути (Pooler и др., 2005). Эти наблюдения согласуются с ранее отмечавшимся нейротропным действием P2Y-рецепторов (Rathbone и др., 1999). Boehm и его коллеги отмечали, что УДФ и УТФ модулируют высвобождение норадреналина из верхнего шейного ганглия у крыс (Boehm и др., 1995), т.е. действие, которое, как впоследствии было показано, стимулируется через P2Y₆-рецепторы посредством активации протеинкиназы C (Vartian и др., 2001). Недавно было показано, что УТФ (Molliver и др., 2002), а также УДФ, ЦДФ и ЦТФ (Park и др., 2004) участвуют в модуляции передачи боли через P2Y₂-рецепторы. Более того, было предположено, что УТФ выполняет функцию эндогенного ноцицептивного мессенджера (посредника-переносчика) (Stucky и др., 2004).

Еще одним путем метаболизма, в котором участвует уридин в головном мозге, является синтез гликогена. Было показано, что гликоген синтезируется в головном мозге (Brown, 2004), что было доказано экспрессией фермента гликогенсинтазы как в астроцитах (Pellegrini и др., 1996), так и в нейронах (Inoue и др., 1988). Гликоген синтезируется из глюкозы-1-фосфата и УТФ под действием УДФ-глюкозной пироглюкофосфорилазы до образования УДФ-глюкозы – источника всех глюкозильных остатков, включаемых в молекулу гликогена. Удлинение гликогеновой цепочки регулируется циклом УДФ-УТФ. Удлинение гликогеновой цепочки, катализируемое гликогенсинтазой, вызывает высвобождение одной молекулы УДФ при каждом добавлении глюкозильного остатка с последующим превращением под действием

нуклеозиддифосфаткиназы в УТФ, которое может рекомбинировать с молекулой глюкозы в процессе удлинения этой цепочки.

Кроме участия цитидина и/или уридина в метаболизме липидов (например, фосфолипидов) и углеводов (например, гликогена) в головном мозге и возможной нейротрансмиттерной роли уридиновых нуклеотидов, было предположено, что уридин взаимодействует с процессами ГАМК-эргической (Guarneri и др., 1985) и допаминэргической передачи (Myers и др., 1995). Необходимо провести дальнейшие исследования для подтверждения и характеристики этих видов взаимодействия.

Основания для терапевтического применения источников цитидина или уридина

Нейропротекторное действие экзогенно применяемого ЦДФ-холина (цитиколина), являющегося источником плазменного уридина у человека (Wurtman и др., 2000), проходило оценку при лечении неврологических расстройств, таких как острый или ишемический инсульт, травматические повреждения головного мозга и когнитивные нарушения в экспериментальных и клинических исследованиях. Наблюдалось полезное действие при применении ЦДФ-холина в экспериментальных моделях церебральной ишемии (Aronowski и др., 1996; Schabitz и др., 1999; Baskaya и др., 2000; Grieb и др., 2001), эмболического ишемического инсульта (Shuaib и др., 2000), кровоизлияния в мозг (Clark и др., 1998), гипоксии головного мозга (Alberghina и др., 1981) и когнитивных нарушений (Alvarez и др., 1997). Grieb и др. (2001) отмечали полезное действие ЦДФ-холина при церебральной ишемии, относящееся к его холиновой составляющей, так как ни цитидин монофосфат, ни цитидин не были эффективными, если они действовали по отдельности. Необходимо обратить внимание на то, что один холин или в смесях холина плюс цитидина или холина плюс уридина не изучался в этом исследовании. Более того, не было предоставлено данных по плазменным

концентрациям цитидина, уридина или холина после любого из видов лечения. В исследованиях на человеке лечение ЦДФ-холином улучшало общую память (Alvarez и др., 1997), а также вербальную память (Spiers и др., 1996) у пожилых испытуемых, а также умственную/психическую функцию у пациентов с болезнью Альцгеймера (Casabelos и др., 1996). Более того, применение ЦДФ-холина приводило к положительным результатам в некоторых (Tazaki и др., 1988; Clark и др., 1997, 1999), но не во всех (Clark и др., 2001) клинических исследованиях инсульта. На основании мета-анализа далее было предположено, что пероральное применение ЦДФ-холина в первые 24 часа после ишемического инсульта у пациентов с инсультом средней или тяжелой формы повышало вероятность полного выздоровления через 3 месяца (Davalos и др., 2002). Было предложено несколько механизмов нейропротекторного действия ЦДФ-холина, включая повышение синтеза фосфолипидов (Lopez-Coviella и др., 1995; Alberghina и др., 1981; Dorman и др., 1983); метаболизм глюкозы (Kakihana и др., 1988); холинэргическую функцию (Dixon и др., 1997), понижение активации PLA_2 (Adibhatla и Hatcher, 2003) и апоптотические пути (Krupiski и др., 2002). Так как во всех этих исследованиях цитидин и холин рассматривали как главные метаболиты ЦДФ-холина, то в них основное внимание уделяли ресинтезу через путь Кеннеди ЦДФ-холина в головном мозге при участии этих двух метаболитов (рис. 1).

С другой стороны, уридин сначала не привлекал к себе внимание как прекурсор синтеза ФХ через путь Кеннеди. Однако в недавних исследованиях было открыто действие уридина на содержание фосфолипидных промежуточных соединений, и было показано, что уридин, а также цитидин могут быть субстратом для нейронно-мембранного синтеза (Richardson и др., 2003; Cansev и др., 2005; Pooler и др., 2005). Диета с комбинированным содержанием двух фосфолипидных прекурсоров – уридина и холина – селективно улучшала внимание и способность к обучению у

спонтанно гипертонических крыс в модели грызунов, которая использовалась для исследования когнитивных расстройств (De Bruin и др., 2003). В недавно проведенном исследовании добавление уридина (в форме УМФ) к диете с содержанием холина в течение 4 недель повышало содержание основных фосфолипидов головного мозга у песчанок на 13–47% (Wurtman и др., в процессе публикации). Комбинация полиненасыщенной жирной кислоты ДГК (докозагексаеновой кислоты) с этой смесью и далее повышала содержание нейронно-мембранных фосфолипидов – на 39–74% по сравнению с контрольной группой. Более того, содержание синаптических белков, таких как Синапсин-1 и PSD-95, повышалось у животных, получавших диету с уридином плюс холином, и эту диету «обогащали» принудительным употреблением ДГК, и это указывает на то, что такое лечение увеличивало синаптические мембраны. Это действие может оказаться полезным при лечении нейродегенеративных расстройств. Хорошо задокументирован тот факт, что головной мозг больных болезнью Альцгеймера содержит меньше синапсов и имеет пониженное содержание синаптических белков (Terry и др., 1991; Selkoe, 2002; Coleman и др., 2004). Более того, в модели головного мозга у мышей с болезнью Альцгеймера было установлено, что дисфункция нейронов и поведенческие отклонения развиваются за месяцы до появления отклонений в белках и отложения бляшек (Jacobsen и др., 2006). Таким образом, уридин может быть полезен с терапевтической точки зрения в качестве прекурсора для нейронных мембран, например, когда дефицит синаптических мембран является симптомом основного заболевания.

Вывод

Можно сделать вывод о том, что уридин при проникновении через ГЭБ у крыс при участии ЦНТ2-транспортера поглощается головным мозгом крыс более эффективно, чем цитидин при физиологических условиях. Хотя и было показано, что низкоаффинные транспортеры ENT

локализуются в ГЭБ крыс и мышей, все же до настоящего момента времени не было представлено прямых доказательств в отношении присутствия высокоаффинного транспортера для цитидина в этом месте. Неизвестно – может или нет человеческий ГЭБ проявлять характеристики, схожие с характеристиками ГЭБ у крыс; однако более высокие физиологические плазменные концентрации уридина (по сравнению с этими концентрациями цитидина) и схожая или более высокая аффинность белков-транспортеров для уридина указывают на то, что уридин также является главным высвобождаемым пиримидиновым соединением и основным прекурсором пиримидина, используемым в нейронно-мембранном синтезе у человека.

Нет возможности взаимосвязать данные по действию ЦДФ-холина при травматических повреждениях головного мозга или инсульте с поглощением пиримидина в ГЭБ, так как эти расстройства поражают области головного мозга, в которых нет ГЭБ в «чистом виде». Однако относительное поглощение головным мозгом цитидина и уридина может быть фактором, влияющим на их применение при когнитивных расстройствах. Хотя межвидовые различия, а также недостаточность информации по ГЭБ-специфическим пиримидиновым транспортерам налагают ограничения на этот анализ, все же источники уридина могут быть «более успешными кандидатами», чем источники цитидина для лечения когнитивных расстройств у человека, так как уридин является основным циркулирующим в кровотоке пиримидином, и он, вероятно, транспортируется в головной мозг более эффективно, чем цитидин. Отмечавшееся полезное действие ЦДФ-холина у людей с когнитивными расстройствами (Spiers и др., 1996; Alvarez и др., 1997) и болезнью Альцгеймера (Casabelos и др., 1996) может быть хорошо опосредовано через уридин – помимо холина – так как у человека ЦДФ-холин, в основном, является источником плазменного уридина, но не цитидина (Wurtman и др., 2000).

Впервые опубликовано в Brain Research Reviews

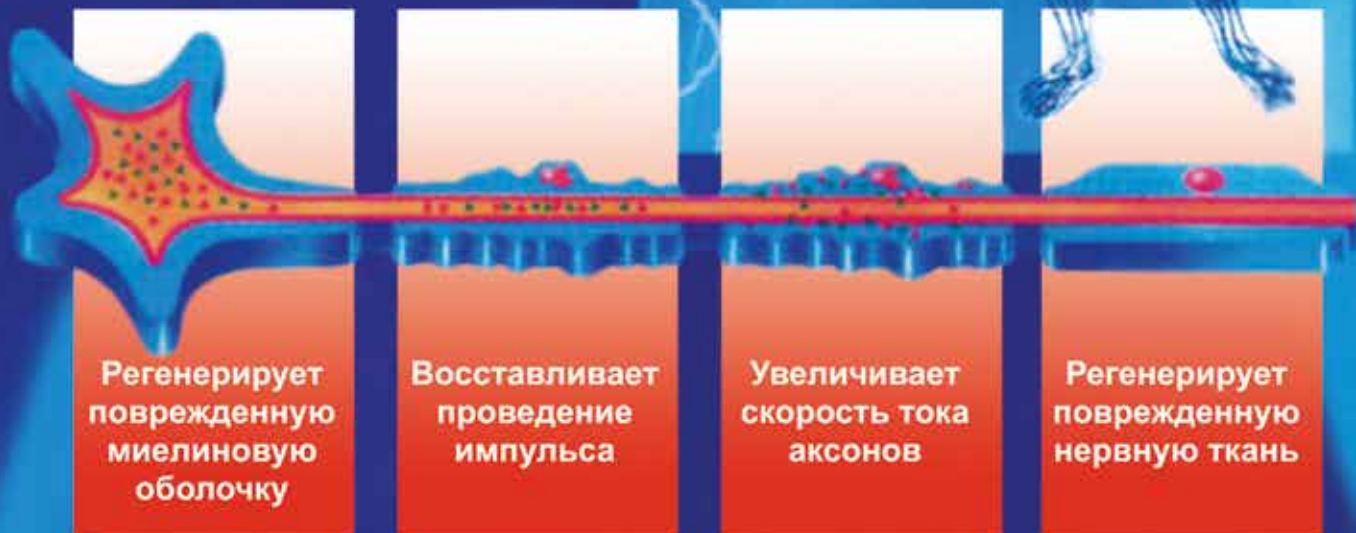
Нуклео Ц.М.Ф. *форте*

оригинальный препарат, произведенный в Испании

Цитидин-5 - монофосфат и Уридин-5 -трифосфат (ЦМФ и УТФ)

**Оригинальный
путь лечения
периферической
невропатии**

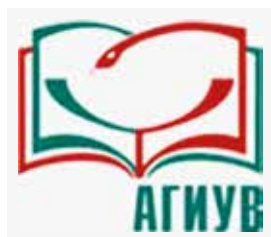
**Благодаря наличию
специфических нуклеотидов
ЦМФ и УТФ,
НУКЛЕО Ц.М.Ф. ФОРТЕ**



**НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ – эффективный препарат
А В ИНЪЕКЦИЯХ ЕЩЕ ЭФФЕКТИВНЕЕ**

 **ferrer**

Применение гипербарической оксигенации в лечении неврологических состояний



Чурсин В.В., Муздубаева Б.Т., Халыкин В.Л., Денисенко Э.В.

Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Алматинский институт усовершенствования врачей, г. Алматы

Гипербарическая оксигенация (ГБО) – Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) – осуществляется путем помещения пациента внутрь гипербарической камеры, где пациент дышит 100% кислородом, при этом в камере повышается давление в 2,5 раза выше, чем атмосферное. Повышенное давление в камере по закону Фика увеличивает растворимость кислорода в плазме крови, благодаря чему увеличивается доставка кислорода к тканям и органам, даже при дефиците красных кровяных телец, выше в 15–25 раз. Повышение кислородной емкости крови позволяет организму лечить самого себя более эффективно и улучшает общее самочувствие. Гипербарическая оксигенация используется при лечении многих заболеваний и проблем со здоровьем.

Наиболее распространенное применение ГБО нашла при лечении компрессионной болезни и отравлении угарным газом. Однако список болезней и состояний, при которых используется ГБО, более обширный. Он включает закрытую черепно-мозговую травму, инсульты, церебральный паралич, аутизм, болезнь Лима, отеки и заболевания суставов, синдром периферической нейропатии, гиподинамию, рефлекторной симпатической дистрофии, регионарный болевой синдром, синдром хронической усталости, лучевой некроз костей (остеорадионекроз), отек головного мозга, синдром длительного сдавления, острую потерю слуха, радиационный миелит, при определенных заболеваниях печени и восстановление в косметической хирургии. Кроме того, ГБО может быть использован для повышения эффективности антибактериальной терапии и стимулировать пролиферацию кровяных сосудов, что улучшает микроциркуляцию в ме-

стах с плохим кровоснабжением.

История ГБО уходит корнями 350 лет назад. Первая гипербарическая камера была создана в 1662 году. Британский ученый Хеншоу создал первую барокамеру, назвав ее *domicilium*, что буквально означает место для проживания. Однако клиническое применение началось с 1800 года. В начале 1930 года ГБО использовали у ныряльщиков на большую глубину. В 1955 году физик Черчилль Девис изучал действие гипероксии для повышения эффективности облучения у пациентов с опухолевыми заболеваниями. С 60-х годов 20 столетия исследования по применению ГБО значительно расширились. Сегодня эти исследования продолжают и совершенствуются, находят все новые области применения гипербарической оксигенации.

Черепно-мозговая травма. Эффективность ГБО при повреждении органов была доказана в 50-х годах прошлого столетия, когда обескровленные свиньи выжили после помещения их в барокамеру.

В США травматические повреждения головного мозга составляют около 2 млн. случаев в год. Свыше 1 млн. из них нуждаются в неотложном оказании медицинской помощи, половина из них госпитализируется и 50 000 умирают. Множественная лекарственная терапия, также как гипотермия оказываются недостаточными, чтобы иметь постоянный положительный результат. Применение гипербарической оксигенации позволило снизить смертность и улучшить результаты лечения без каких-либо побочных эффектов [1].

Эффекты сотрясения головного мозга начинают усугубляться примерно через 24–72 часа после травмы. Сотрясение головного мозга с выключением сознания начинается манифестировать через 24 часа, затем на 2–4 часа появляется «светлое окно», в это время пациенты поступают в приемный покой больницы. Национальный институт неврологических нарушений и Инсультов США профинансировал исследования по применению

ГБО и нормобарической оксигенации. Военный госпиталь в Сан-Антонио и военно-воздушные силы провели исследования по влиянию ГБО при травматических повреждениях головного мозга у солдат (www.af.mil/news/story.asp?id=123184911).

Национальные проекты по восстановлению и реабилитации повреждений головного мозга в Соединенных Штатах Америки добавили ГБО в уже имеющийся список 13 утвержденных процедур, после того как были получены очевидные преимущества в использовании гипербарической оксигенации при лечении ветеранов армии, имевших те или иные последствия после травматических повреждений головного мозга. Центр Гипербарической оксигенации штата Теннесси (США) был одной из сторон, принимавших участие в многоцентровых исследованиях по влиянию ГБО на пациентов с тяжелыми и умеренными травматическими повреждениями головного мозга и посттравматическими расстройствами [2].

Наиболее очевидное влияние ГБО оказывало на отек головного мозга и стабилизацию гематоэнцефалического барьера. После травматического повреждения головного мозга возникает энергетический кризис в головном мозге, который возникает в результате перехода с аэробного пути гликолиза на анаэробный. В результате этого накапливается лактат и недоокисленные продукты метаболизма в клетках головного мозга, которые повреждают митохондрии. В это критическое время снижается доставка кислорода к головному мозгу. Гипербарическая оксигенация позволяет увеличить доставку кислорода к поврежденным участкам головного мозга, тем самым улучшается церебральный кровоток. Это также улучшает метаболизм энергетических субстратов и уменьшает образование токсических продуктов метаболизма. Улучшение кислородного статуса

предотвращает смерть мозговых клеток от апоптоза, модулирует воспалительный процесс и улучшает микроциркуляцию.

Продолжаются исследования по применению ГБО при инсультах. Пока не установлено соотношение рисков и пользы от этого метода лечения, но ГБО упоминается в современных рекомендациях [3].

Церебральный паралич. Церебральный паралич – это дескриптивная неврологическая и физическая проблема, берущая начало в поражении моторных центров коры головного мозга. Церебральный паралич – это непуступательная, неконтагиозная, непрерывная аномалия. Аномалии развития возникают еще внутриутробно, во время- или после рождения в первые 5 лет жизни. Пациенты с церебральным параличом находятся под влиянием генетических и окружающих их факторов в одинаковой степени. Церебральный паралич является результатом перинатальной гипоксии (перенатяжение или пролабирование пуповины), плацентарной недостаточности, затяжными родами, инфекцией, трансмиссивированной во время родов.

Нет известного лечения или стандартной терапии церебрального паралича. Раннее лечение позволяет ребенку преодолеть неспособность. Лечение детей с церебральным параличом включает в себя физическую, речевую и трудовую терапию, дополненную психологической, социальной и образовательной терапиями. Многочисленная лекарственная терапия часто направлена на лечение мышечных спазмов.

Два альтернативных метода лечения рассматриваются некоторыми как сомнительные при лечении мышечных спазмов, это нейромышечная электрическая стимуляция и гипербарическая оксигенация. ГБО может быть полезной в лечении церебрального паралича с той позиции, что

и в случаях с травматическими повреждениями головного мозга. В случаях с генетическим или эволюционным церебральным параличом метод ГБО может быть бесполезным.

Теоретической основой для применения ГБО при церебральном параличе может быть то, что в головном мозге имеются участки с критически низкой перфузией и, следовательно, поврежденные гипоксией. ГБО может улучшить доставку кислорода к поврежденным участкам, реактивируя нейроны, тем самым улучшая их функционирование. Определенное количество нейронов может быть спасено применением ГБО, но это не может быть определено. ГБО может улучшать двигательные функции, внимание, выполнение визуальных и вербальных команд. Для такой терапии используются низкое давление в барокамере (1,5–1,7 атм.), так как такое давление является оптимальным в данном случае, при котором не проявляются токсические эффекты кислорода. В общем протоколе используется давление 1,5 АТА, с экспозицией 60 минут 1 или 2 раза в день в течение 5 недель. Лечение может проводиться в комплексе с другой реабилитационной терапией или изолировано от нее. Оценка улучшения состояния должна проводиться после каждого сеанса ГБО прежде чем продолжать или начинать другое лечение.

Периферическая нейропатия (НП) имеет отношение к любому поражению периферических нервов. Периферические нервы это «наружная» сторона центральной нервной системы, которая проводит сигналы к коже, суставам, мышцам и внутренним органам. Наиболее частыми и первыми симптомами поражения периферической нервной системы являются едва уловимые в начале заболевания покалывания и онемение пальцев стопы, кожи, снижение чувствительности, жжение, стреляющая боль.

Причиной периферической

нейропатии может быть сахарный диабет, метаболические аутоиммунные, наследственные заболевания, инфекции, токсические поражения, употребление лекарств и опухоли. Диабет наиболее частая причина НП и является нередко причиной, по которой пациенты обращаются к врачу, прежде постановки диагноза диабета. Диабет поражает многие органы за счет поражения кровеносных сосудов и периферических нервов.

Патологические процессы обусловлены снижением кровотока и, следовательно, доставки кислорода, необходимого для нормального функционирования нервов и передачи сигнала. Другими словами, высокий уровень глюкозы крови оказывает повреждающее действие на кровеносные сосуды, которые обеспечивают доставку кислорода и питательных веществ к органам и периферическим нервам.

Диабет повышает риск развития многих осложнений: ретинопатия, вплоть до слепоты, проблемы со стопами (язвенные изменения), инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, потеря слуха, гастропарез, нефропатия, инсульты, сексуальные дисфункции (эректильная у мужчин, вагинальная сухость, зуд, снижение либидо) – все это развивается из-за повреждения сосудов и периферических нервов.

Лечение сахарного диабета предусматривает изменение образа жизни пациентов, направленное на то, чтобы как можно дольше отсрочить возникновение поздних осложнений сахарного диабета. В первую очередь лечение диабета направлено на снижение уровня глюкозы крови, деток-

сикацию и повышение иммунного статуса организма. Существует множество медицинских препаратов, которые улучшают качество жизни пациентов с сахарным диабетом, их действие направлено на интервенцию болевого синдрома, реверсию и замедление развития вторичных поздних осложнений сахарного диабета. В комплексной терапии пациентов с диабетом широко применяется гипербарическая оксигенация [2]. Наиболее частым и дискомфортным, трудно поддающимся лечению, является так называемая «диабетическая стопа» или диабетические язвы на стопе. Язвы плохо поддаются лечению из-за плохой доставки кислорода к тканям через пораженные сосуды. В программу лечения «диабетической стопы» входит использование гипербарической оксигенации, но не только. Как было сказано ранее, диабет не поражает органы селективно, органами и мишенями является практически весь организм. Мы не можем видеть явно повреждающего эффекта гипергликемии, пока не видим явных проявлений, таких как «диабетическая стопа», инфаркт, инсульт, слепота, нефропатия или сексуальные дисфункции. В США гипербарическая оксигенация включена в обязательную программу лечения только при «диабетической стопе», но в других странах ГБО используется широко при различных сосудистых заболеваниях и периферической невропатии [4]. Легко определить визуально на примере лечения «диабетической стопы» положительное действие ГБО, по тому, как уменьшаются размеры и глубина язвенных дефектов на стопе, но в то же вре-

мя ГБО оказывает положительное действие на все органы и системы. Реоксигенация гипоксических тканей приводит к снижению риска возникновения и редуцированию уже имеющихся осложнений диабета.

Существует огромное количество исследований, которые показывают преимущества применения ГБО при «диабетической стопе», невропатиях, показывающие значительное снижение уровня глюкозы крови при применении ГБО, улучшение перекисного окисления в скелетной мускулатуре. Положительное действие ГБО длительно сохранялось после прекращения сеансов [5].

Гипербарическая оксигенация одобрена Федеральным лекарственным агентством США, как единственно негормональное лечение, используемое для биологической репарации и регенерации человеческих тканей. ГБО может быть использована как адъювант для контроля гипергликемии, предотвращения и замедления развития поздних осложнений сахарного диабета.

Резюме: Кислород, подаваемый под давлением, доставляется кровью тканям и органам в количестве в 15–25 раз большем, чем обычно, что повышает его эффективность в несколько раз. Повышенная доставка кислорода к пораженным участкам тела значительно улучшает репарацию тканей, что обеспечивает улучшение общего состояния организма. Гипербарическая оксигенация используется при лечении множества заболеваний и проблем со здоровьем. Список заболеваний, при которых применяется ГБО, постоянно расширяется.

Список литературы:

1. Tennessee Hyrbatic Center//Traumatic Brain Injury to be Focus of Free HBOT Seminar on Dec. 15.
2. Falls & Routine Blunt Trauma//International Hyperbaric Medical Foundation. 2012.
3. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association (Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on November 21, 2013).
4. Cihan Top, et al//Internet Journal or Neurology 2002 Vo.1 #2.
5. Ning Gu et al//Diabetes Technology & Therapeutics Feb. 2010, 12(2): 125–133.

Эффективность Танакана® в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга



Соловьева Э., Карнеев А.
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Обсуждаются клинические аспекты воздействия хронической ишемии мозга на церебральные корковые структуры с формированием расстройств высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций. Приведены результаты применения препарата Танакан® в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга.

Изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиологических и патогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) – недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [7].

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и (или) повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта, транзиторной ишемической атаки) или субклинически [1–4, 6, 7]. В связи с этим важно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни

не было указаний на перенесенный инсульт [3].

Основным патогенетическим механизмом ХИМ является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения в результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза и других состояний. При этом возникает все большая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Немаловажен процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, также приводящий к развитию или усилению гипоксии мозга, способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [1].

Для диагностики ХИМ используется подход, реализованный в критериях ишемической сосудистой деменции, предложенных в США, Калифорния [10], и критериях сосудистой деменции NINDS-

AIREN [18], определяющий наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга, а также острой или хронической церебральной дисциркуляции; наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики, а также клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

В зависимости от выраженности нарушений принято выделять 3 стадии ХИМ: I стадия характеризуется преимущественно субъективными неврологическими симптомами. Наиболее частые среди них: головная боль, повышенная утомляемость, умеренное снижение работоспособности, головокружение несистемного характера, шум в ушах, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), сна. Расстройства эмоционально-волевой сферы определяются невротоподобными астеническими и асте-

но-депрессивными состояниями. В неврологическом статусе часто выявляются достаточно стойкие объективные расстройства в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма.

Вторая стадия характеризуется признаками сосудистой недостаточности диффузного или регионарного типа, при этом отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. У некоторых больных могут выявляться легкие подкорковые нарушения и изменение походки (шаркающая, семенящая). На этой стадии уже возможно вычленить отдельный доминирующий синдром, который наиболее существенно снижает профессиональную и социальную адаптацию.

В III стадии заболевания в клинической картине преобладают симптомы очагового поражения нервной системы: двигательные нарушения (от легкого монопареза руки до выраженного гемипареза), расстройства статики и координации, нарушения чувствительности, в отдельных случаях – гемианопсия, речевые нарушения, психоорганические проявления. Для этой стадии характерны более очерченный дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы, каждый из которых достаточно выражен (в отличие от предшествующей стадии, где доминирует лишь один). Выраженность субъективных симптомов у этих пациентов часто не отличается от таковых при ХИМ I стадии, но жалоб у больных меньше, что объясняется снижением критики к своему состоянию. В III стадии у больных обнаруживают клиниче-

ски выраженный дефект функционирования статолокомоторной системы, обеспечивающей ходьбу и равновесие. Клиническими проявлениями расстройства статолокомоции являются мозжечковая атаксия, нарушение равновесия, симптомы нарушения ритма ходьбы в виде нарушения инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), «застывания» во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы), патологическая асимметрия шага. Полиморфность клинических симптомов в III стадии ХИМ связана в первую очередь с диффузностью поражения головного мозга, наибольшей подверженностью ишемическому процессу подкоркового белого вещества, соединяющего лобную кору с другими структурами, участвующими в обеспечении статолокомоторных функций.

В III стадии ХИМ, как правило, присутствуют сосудистые когнитивные расстройства, обозначаемые в отечественной литературе как сосудистая деменция – одно из наиболее тяжелых осложнений, развивающихся при неблагоприятном течении сосудистой мозговой недостаточности. По статистике сосудистая этиология лежит в основе не менее чем 10–15% деменций в пожилом возрасте [4].

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» предложен в 1994 г. известным ангионеврологом В. Хачински для обозначения нарушений высших мозговых функций, обусловленных цереброваскулярной патологией и имеющих характерные особенности, позволяющие дифференцировать их с когнитивными расстройствами нейродегенеративной природы. Сосудистая деменция (СД), как и ХИМ в целом, является патогенетически разнородным состоянием. СД возможна после единичного инсульта в стратегической для когнитивной деятельности зоне головного мозга, однако значительно чаще СД вызвана повторными инсультами (мультиинфарктная деменция). Другим патогенетическим механизмом СД является

ХИМ, для которой характерны изменения белого вещества головного мозга. Часто в патогенезе деменции при сосудистой мозговой недостаточности, помимо ишемии и гипоксии головного мозга, важную роль играют вторичные нейродегенеративные изменения, которые усугубляют и модифицируют когнитивные расстройства. В таких случаях правомерен диагноз смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции.

Ключевым звеном, лежащим в основе ХИМ у преобладающего большинства больных, следует признать не первичное поражение тех или иных корковых зон или систем, а нарушение связей между различными корковыми отделами и субкортикальными структурами, приводящее к их разобщению (*disconnection syndrome*). Ведущая роль при этой патологии в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами ЦНС [12]. Клиническим выражением патологического процесса является возникновение не изолированного синдрома, что встречается редко, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, до определенного момента протекающих субклинически и выявляющихся лишь при специальных тестах и пробах [1, 5], на основании которых удается провести своевременную диагностику и назначить адекватное лечение.

Особенности ишемического воздействия на церебральные корковые структуры обуславливают специфику поражения ЦНС у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, формируя расстройства высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций.

В рамках исследовательской работы по изучению клинко-патогенетических и прогностических аспектов изучения ХИМ на кафедре неврологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова проведено ней-

ропсихологическое обследование 124 пациентов с ХИМ в разных стадиях заболевания (I стадия была у 39, II – у 40, III – у 45 обследованных).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов были нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Нарушения памяти, как правило, носили модально-неспецифический характер, максимально проявляясь в зрительной сфере и слухоречевой модальности. В меньшей степени у обследованных страдала оперативная память (среднее и тяжелое ее снижение – в 50% наблюдений) и относительно сохранной оставалась кратковременная память на числа (у 41,9% больных были нормальные показатели).

Общее время выполнения всех тестов оказалось больше всего при III стадии заболевания, однако время выполнения интеллектуальных операций – серийного счета «100 минус 7» (норматив – 40 с.) и запоминания 10 слов четко увеличилось во всех стадиях.

При анализе полученных данных обнаружены особенности состояния внимания и сенсомоторной сферы в разных группах. При исследовании по Крепелину и таблицам Шульте характерными для I стадии были ошибки, связанные с переходом счета через десяток и непревышением нормативного времени, что свидетельствовало о легкой недостаточности концентрации внимания.

Во II стадии регистрировались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу, что свидетельствовало главным образом о неустойчивости внимания. Больные в III стадии ишемии мозга демонстрировали истощаемость психических функций, что проявлялось тенденцией к увеличению времени, затрачиваемого на выполнение заданий (рис. 1, 2).

Как видно из рисунков, были выявлены 2 формы цереброастении:

- гиперстеническая, характерная для II стадии заболевания и проявляющаяся началом вы-

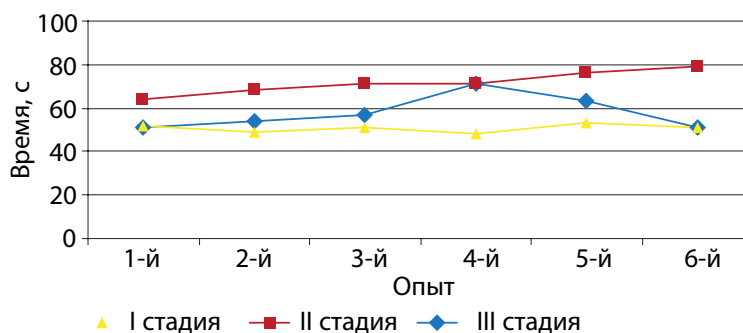


Рисунок 1. Результаты пробы по таблицам Шульте

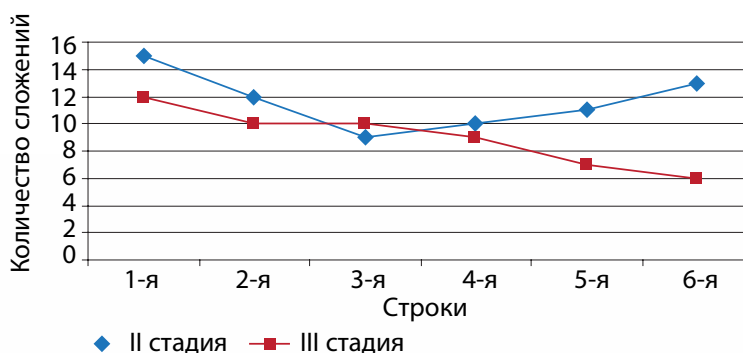


Рисунок 2. Кривая истощаемости, построенная на основании количества сложенных в строке по методике Крепелина

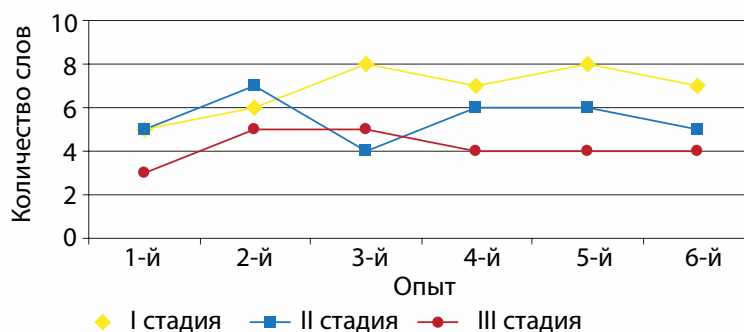


Рисунок 3. Кривая запоминания 10 слов по А.Р. Лурия в разных стадиях заболевания

полнения заданий в быстром темпе (за счет волевых усилий), затем – резким спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям;

- гипостеническая, характерная для III стадии, при которой кривая истощаемости отличалась невысоким исходным уровнем и постепенным неуклонным снижением показателей, без заметных колебаний в сторону улучшения.

Установление равномерности темпа выполнения задания имело прогностическое значение. Смена

у одного и того же больного гиперстенической формы кривой истощаемости на гипостеническую рассматривалось как признак прогрессивности заболевания и, в частности, способствовало дифференцированию атеросклеротической астении с наблюдающимися в пожилом возрасте соматогенными или психогенными астеническими состояниями.

В III стадии мы обнаружили типичные ошибки выполнения заданий, связанные с недостаточностью критики, когда отчет велся вопреки инструкции (вместо 7 вычиталось 10 и т.п.), расстройством

активного внимания – когда больной пропускал отдельные числа, показывал вместо одного другое, внешне похожее (например, 8 вместо 3). Сочетание нарушенного внимания и повышенной истощаемости психических функций проявлялось в увеличении количества ошибок в каждой последующей таблице. В некоторых случаях наблюдалась ошибка такого рода – искомое однозначное число показывали в двузначном, в состав которого оно входит (например, вместо того чтобы показать число 2, обследуемый находил цифру 2 в числах 12 или 22). Эти данные интерпретировались как существенное ослабление памяти и активного внимания у больных с выраженной ишемией мозга, связанное с расстройствами подвижности психических процессов.

Исследование памяти включало методики, выявляющие признаки нарушения мнестической функции. Результаты теста запоминание 10 слов по А.Р. Лурия свидетельствовали о следующих особенностях запоминания: в I и II стадиях ХИМ непосредственное запоминание у больных не было нарушено (после зачитывания 10 слов пациенты воспроизводили в 4–5 попытках не менее 7 слов), однако долговременная память была снижена: через 20–30 мин. им удавалось воспроизвести меньше 7 слов.

Таким образом, при ХИМ в начальных стадиях страдает прежде всего способность удержания серий следов изолированных элементов (слов) в результате побочной (интерферирующей деятельности), при этом способность удержания следов организованных структур (при дополнительных пробах на запоминание фраз, рассказов) страдает меньше. По мере прогрессирования ишемии виды расстройств памяти усугублялись – страдала как непосредственная, так и долговременная память. При этом выраженность расстройств запоминания соответствовала степени ишемии мозга (рис. 3). Так, кривая запоминания в I стадии неравномерна, со спадами; во II стадии не-

равномерность усиливается, кривая – гиперстенического характера; в III стадии кривая становится более ровной, торпидной, уровень достижений крайне низок.

Отмечены особенности запоминания – множество привносимых исследуемыми слов. Запомнившиеся слова повторяются многократно. Волевые усилия не приводят к улучшению результата. Тип кривой – гипостенический. При исследовании ассоциативной памяти у больных в основном была установлена легкая или средняя степени снижения. Так, если при начальных стадиях ошибочно воспроизведенные слова всегда находились в ассоциативной связи с одним из слов предъявленной пары, то по мере прогрессирования заболевания появлялись слова, лишенные какой бы то ни было ассоциативной связи с заданным. Факт, что ассоциативная память при исследовании «легкими ассоциациями» на любой стадии заболевания хронической ишемии у 124 больных была сохранна, свидетельствовал о том, что в группах не было лиц с признаками глубокого слабоумия, для которых характерны расстройства логически-смысловой ассоциативной памяти (параллельно со снижением уровня обобщения и отвращения).

Кратковременную память исследовали путем воспроизведения числовых рядов в прямом порядке, оперативную память – при воспроизведении числовых рядов в обратном порядке. В результате выявлены достаточно сохранный уровень кратковременной памяти у всех больных и выраженное снижение элементов оперативной памяти по мере прогрессирования патологии мозга, что в первую очередь может быть связано с изменениями в следовой деятельности мнестических процессов – ослабление фиксации и инертность уже зафиксированных следов. Исследование зрительной памяти с помощью теста Бентона проводилось в сравнении со специальными таблицами возможных ошибочных репродукций каждой картинки-образца Бенто-

на. В результате были получены крайне низкие показатели во всех 3 группах: в среднем пациенты запомнили по 2 карточки, что соответствует грубой степени снижения зрительной памяти. Среди ошибок преобладали «опущения», затем – «деформации».

Так, в I и II стадиях ХИМ наиболее типичными были ошибки в перестановках главной фигуры справа налево, по вертикали, вокруг оси, полный или частичный пропуск малых фигур, повторение (дубликация) малых фигур, дубликация основной фигуры, расположение периферической фигуры между главными или внутри главной, поворот фигур на рисунке на 90°.

В III стадии регистрировались деформация фигур по размерам, повторение элементов фигуры, их контаминация и персеверация, вставки и полный пропуск образцов, значительное искажение фигур, вставки в фигуры, полный пропуск образца, что можно связать с недостаточностью у этих больных симультанного гнозиса и конструктивного праксиса без явных очаговых симптомов выпадения функций коры головного мозга.

Таким образом, в клинической картине больных ХИМ выявлены характерные признаки прогрессирующего нарастания когнитивных нарушений, коррелирующие со стадией процесса.

В I стадии ХИМ прослеживалось сочетание отчетливых дефектов активационного обеспечения деятельности и ее динамических параметров с модально-неспецифическими нарушениями кратковременной памяти и внимания, эмоциональными расстройствами при отсутствии выраженного снижения контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, а также относительной сохранности операциональных составляющих психической деятельности (праксис, гнозис, речь).

У 33,7% больных во II стадии ХИМ нейропсихологическое тестирование показало выраженные модально-неспецифические нару-

шения кратковременной памяти, сопровождавшиеся повышенным торможением следов интерферирующими воздействиями. Одновременно наблюдалось расстройство активационного обеспечения деятельности, что выражалось в неустойчивости внимания, колебаниях продуктивности выполнения заданий, общей истощаемости, в ряде случаев – в пределах одной пробы. При этом динамические параметры деятельности были относительно сохранены. Отмечались нарушения эмоциональной сферы в виде эмоциональной лабильности, плаксивости, тревожности. Обращали на себя внимание сохранность реципрокной (разнонаправленной) координации и наличие легких координаторных ошибок при выполнении проб на динамический праксис. В то же время у больных отсутствовали выраженные нарушения гнозиса, праксиса и речи, были сохранены контроль, программирование и произвольная регуляция деятельности.

В отдельных случаях наблюдались нарушения произвольной регуляции деятельности и трудности в осуществлении вербальных мнестико-интеллектуальных функций, свидетельствующие о преимущественном поражении структур левого полушария. Наряду с этим наблюдались дезавтоматизация деятельности, трудности переключения в отдельных заданиях, что свидетельствовало о нарушении динамических параметров, тогда как активационное обеспечение было относительно сохранным.

С наибольшей частотой в III стадии ХИМ (у 75,3% больных) встречалась интеллектуальная недостаточность, обусловленная дисфункцией глубинных и переднелобных структур мозга. В нейропсихологическом статусе больных на первый план выступали нарушения высших форм регуляции: симптомы патологической инертности в виде интеллектуальных и двигательных системных perseverаций; недостаточность собственно функций контроля, программирования и произволь-

ной регуляции деятельности. Так, при исследовании мышления обнаружено не только снижение уровня обобщения и отвлечения, но и критичности мыслительной деятельности. В 43% случаев выявлены отчетливые дефекты речевой регуляции движений – регуляторная апраксия. Наблюдались тенденция к беспорядочному отстукиванию ритма, одинаковая сила ударов в акцентуированных ритмах.

В структуру синдрома входили также модально-неспецифические расстройства кратковременной памяти, которые носили смешанный по своим механизмам характер. Выявлялись выраженные расстройства памяти, соединявшие в себе сужение объема непосредственного запоминания, повышенное влияние интерферирующей деятельности, нарушение избирательности при воспроизведении. Запоминание носило ригидный характер с рано возникающим плато на уровне 3–4 слов. Страдало запоминание фраз и рассказов, т.е. дефект памяти распространялся и на смысловой уровень организации материала. Данную нейропсихологическую картину в целом можно связать с дисфункцией лобных (в первую очередь префронтальных конвексимальных) отделов и системы их корково-подкорковых связей.

Синдром нарушений высших психических функций в 13,3% случаев определялся преимущественной патологией со стороны теменно-височных областей мозга. Оптико-пространственные нарушения выявлялись при выполнении двуручных пространственных проб, срисовывании объемных фигур, мысленном перевороте фигур вокруг своей оси в различных плоскостях. У значительной части больных этой группы наблюдались дефекты кинестетической основы движений, определялись элементы афферентной моторной афазии в виде трудностей при произнесении сложных слов, а также слабость номинативной функции речи (латенция при назывании, амнестические «западения», требующие подсказки). Состояние когнитивных функ-

ций у 13,3% больных соответствовало нижней границе возрастной нормы. Изменения эмоциональной сферы выражались в инертности, вязкости, ощущении ослабления эмоций.

Можно полагать, что выявленные патопсихологические изменения свидетельствуют о нарушениях деавтоматизации в психической деятельности больных ХИМ, снижении по мере прогрессирования заболевания резистентности и подвижности психической функции.

При оценке выраженности нарушений когнитивных функций на основании данных тестирования по шкалам MMSE (Краткое исследование психического состояния), FAB (Батарея лобной дисфункции), теста рисования часов (ТРЧ) и GDR (Шкала общего ухудшения) все больные независимо от стадии ХИМ были разделены на 5 групп: без когнитивных нарушений, с преддементными, легкими, умеренно выраженными когнитивными нарушениями, с деменцией лобного типа.

Исследование показало, что по мере прогрессирования ХИМ возрастает количество пациентов с клинически выраженными нарушениями когнитивных функций.

При этом в I стадии ХИМ (31,5% всех больных) преддементные и легкие когнитивные нарушения обнаруживаются у 26,6% пациентов. Во II стадии преддементные нарушения выявлены у 55%, легкие когнитивные – у 37,5%, умеренные когнитивные – у 0,08% больных. В III стадии пациентов с преддементными нарушениями не было, легкими когнитивными нарушениями страдали всего 3 (6,7%) больных, а у большинства (80%) выявлены умеренные когнитивные расстройства. При сопоставлении результатов тестов MMSE, FAB и ТРЧ у 6 (13,3%) больных в III стадии ХИМ получен крайне низкий результат FAB (<11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов), что позволило диагностировать у них деменцию лобного типа. Снижение у 79,9% больных показателя MMSE при сохранном уровне показате-

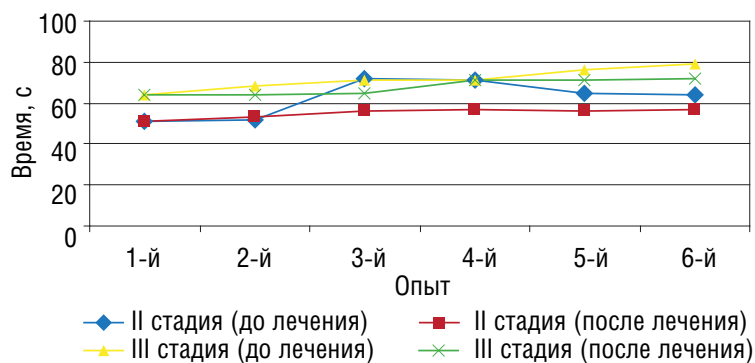


Рисунок 4. Проба по таблицам Шульте на фоне лечения Танаканом

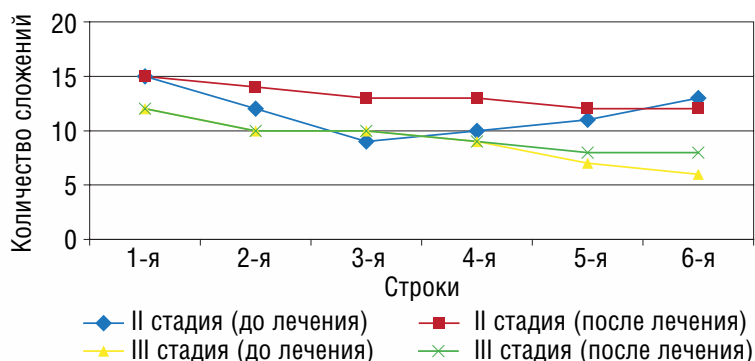


Рисунок 5. Проба по методике Крепелина на фоне лечения Танаканом

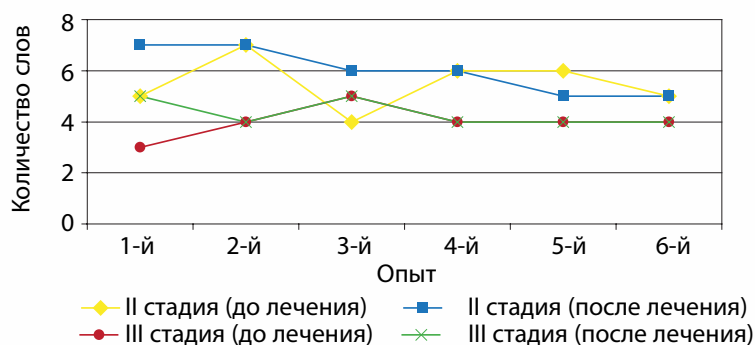


Рисунок 6. Проба на запоминание из 10 слов на фоне лечения Танаканом

ля FAV свидетельствует о том, что преобладающее большинство обследованных страдали сосудистой (псевдоальцгеймеровской деменцией). Случаев умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа со снижением показателей MMSE, FAV и ТРЧ не выявлено.

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения нейропсихологических тестов для оценки выраженности когнитивных расстройств, применение которых позволяет не только обнаружить нарушения познавательной функции даже при начальных клинических проявлениях ишемии мозга, но и своевременно назна-

чить медикаментозное лечение, а также оценить его эффективность.

Для коррекции когнитивных нарушений сегодня используются самые разные лекарственные формы. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата.

Среди различных лекарственных средств, способных оказывать профилактический и лечебный эффект при умеренных когнитивных нарушениях, активно изучается препарат Танакан® (EGb 761®) в свя-

зи с его широким терапевтическим диапазоном и отсутствием серьезных противопоказаний и побочных эффектов.

Танакан® представляет собой стандартизированный и титрованный экстракт из натурального сырья и имеет в своей действующей основе следующие компоненты: флавоноидные гликозиды – 24%; терпеновые вещества – 6%: гинголиды А, В, С, билобалиды. Механизм действия Танакана основан на полимодальном, синергичном положительном влиянии как на реологические свойства крови, так и на головной мозг за счет антиоксидантного и нейропротективного эффектов. Нейропротективные свойства Танакана обусловлены способностью входящих в его состав препарата флавоноидных гликозидов блокировать свободные радикалы и ингибировать протеинкиназу. Другой компонент – гинголид В – является антагонистом фактора активации тромбоцитов, продукция которого усиливается в условиях церебральной ишемии, что способствует нарушению реологических свойств крови и высвобождению свободных радикалов. Вазотропное действие экстракта гинкго обуславливает вазорегулирующий и реологический эффекты данного препарата. Помимо нормализации процессов микроциркуляции, препарат характеризуется способностью повышать венозный тонус.

Антиоксидантные свойства Танакана проявляются как прямым, так и косвенным влиянием на процессы свободнорадикального окисления. Прямое антиоксидантное действие связано со способностью флавоноидов, входящих в состав EGb 761, нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [16]; косвенное – определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической анти-

оксидантной защитной системы – супероксиддисмутазы и каталазы, стимулировать синтез глутатиона [9] и, кроме того, уменьшать возрастзависимую активацию моноаминоксидазы типа В – фактора свободнорадикального окисления и важного маркера старения мозга [17]. При этом терпенлактоны потенцируют и ускоряют действие флавоноидов.

Нормализующее влияние Танакана на функции митохондрий, наиболее выраженные в гиппокампе, стриатуме и черной субстанции, обуславливает его ноотропный эффект, реализующийся в результате прямого нейропластического действия на нейроны гиппокампа с увеличением числа межнейронных связей [21, 22].

Кроме того, Танакан® обладает активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, связанные со стимуляцией обратного захвата холина в синапсоматомах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [14]. Помимо нормализации когнитивных и психоэмоциональных функций, для Танакана свойствен антидепрессивный, анксиолитический и антиастенический эффекты, реализующиеся за счет воздействия на серотонинергические и адренергические процессы [13]. Танакан® способен участвовать в регуляции пластических перестроек в нервной ткани, опосредованных взаимодействием с глутаматергическими рецепторами [24], оказывать мембраностабилизирующее действие за счет улучшения параметров микровязкости нейрональных мембран [19], влиять на концентрацию в мозге и сосудистой стенке ростовых факторов – нейротрофинов за счет активации их экспрессии [20].

В последние годы получены экспериментальные данные о возможности препарата влиять на процессы патологического амилоидогенеза – одного из основных механизмов развития деменции альцгеймеровского типа [25]. И хотя на сегодняшний день по данным завершенных крупномасштабных проспективных плацебо-контро-

лируемых исследований GuidAge (участвовали 2820 пациентов) и GEM (Ginkgo in Evaluation of Memory Study – 3069 пациентов) не удалось подтвердить возможность предупреждения развития деменции с помощью EGb 761 [8, 23], полученные статистические различия в группе больных, получавших EGb 761 не менее 4 лет, и в группе плацебо позволяют продолжить изучать возможности применения EGb 761 в данном направлении.

Результаты экспериментальных исследований, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений, позволили активно использовать Танакан® в клинической практике.

Комплексное позитивное действие Танакана на когнитивные функции – улучшение пространственной памяти и способности к запоминанию, облегчение процессов восприятия информации, связанные с активацией сенсорных функций, влияние на объем запоминания и воспроизведения, концентрацию и устойчивость внимания, ассоциативные процессы и психомоторные функции подтверждено рядом зарубежных и отечественных мультицентровых исследований [11, 15, 23].

С целью изучения эффективности влияния Танакана на процессы цереброастении, в основе которой лежит дисфункция систем регуляции и контроля деятельности (прежде всего систем, поддерживающих внимание, в результате чего привычная деятельность выполняется с избыточным непродуктивным напряжением сил, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности), нами проведено открытое терапевтическое наблюдение, в которое был включен 21 пациент с ХИМ в возрасте от 55 до 78 лет (из указанных 124 больных): 11 пациентов во II и 10 – в III стадии. В наблюдение не включали пациентов с деменцией. Результаты оценивали на фоне 12-недельного приема Танакана в дозе 120 мг/сут.

Оценка динамики отдельных

когнитивных функций показала, что на фоне терапии исследуемым препаратом Танакан® наиболее выраженная и клинически существенная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности.

Анализ динамики нейропсихологических показателей показал, что улучшение нейродинамических функций выявлено в обеих группах, в то же время достоверное улучшение оценки устойчивости внимания отмечено у больных во II стадии, у которых кривая истощаемости (изначально – гиперстенического типа) приобрела более пологую форму, указывающую на установление равномерного темпа выполнения заданий. У больных в III стадии, с исходно невысоким уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей выполнения заданий, отмечены заметные сдвиги в сторону улучшения работоспособности (рис. 4–6).

Анализ изменения показателей субъективной шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) в ходе лечения препаратом Танакан® выявил снижение общей астении к концу терапии при II стадии до $11,3 \pm 2,7$ балла, в III – до $13,6 \pm 2,3$ балла. Наиболее значимое улучшение наблюдалось при II стадии ХИМ в разделах «физическая астения» (37,2%) и «психическая астения» (33,4%), а при III стадии ХИМ – в разделе «психическая астения» (35,9%).

Таким образом, на фоне лечения Танаканом отмечается значимое улучшение когнитивного функционирования, в первую очередь за счет повышения концентрации внимания, активности, ускорения темпа психических процессов. При этом обеспечивается восстановление активности и работоспособности.

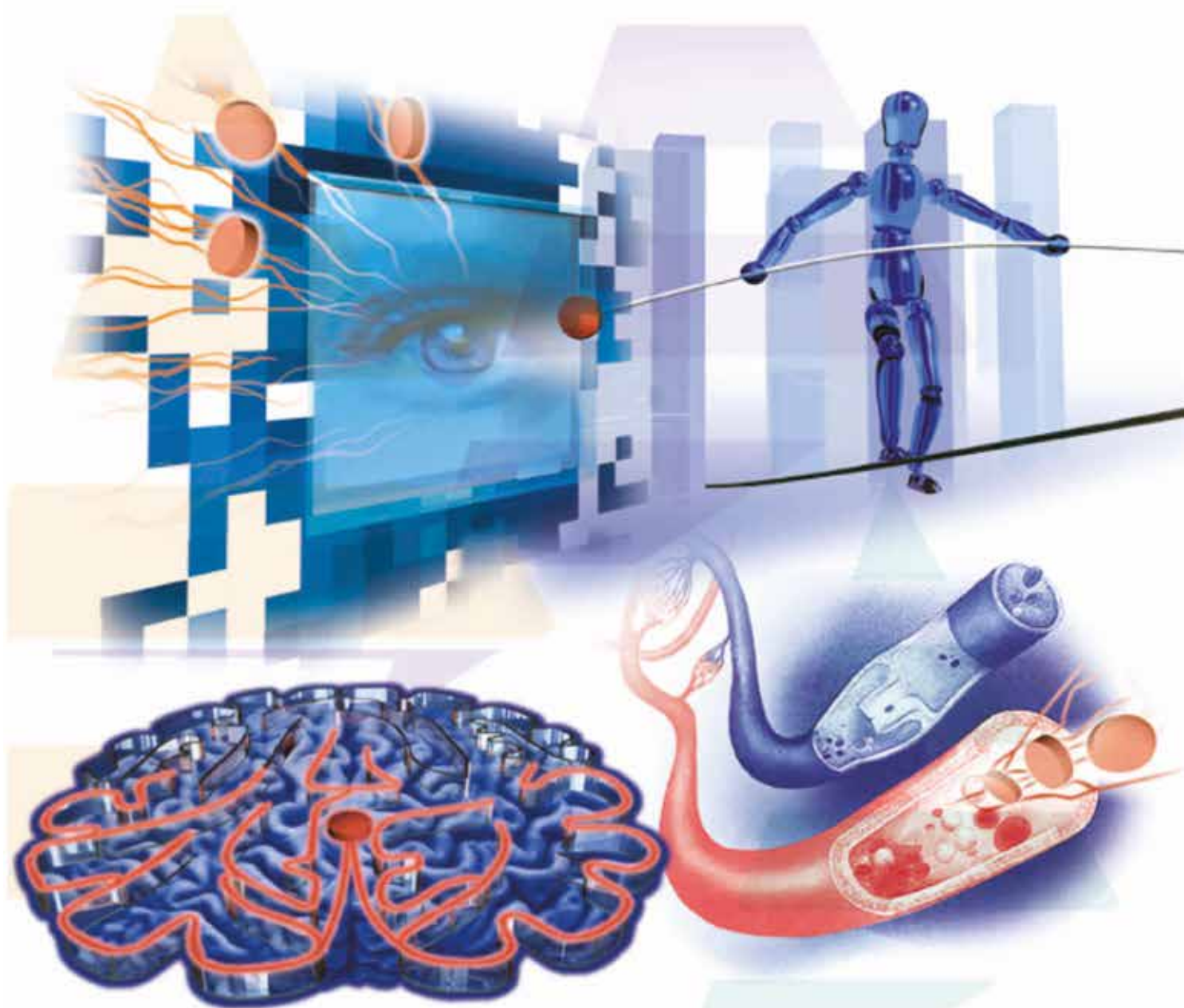
Препарат отличают хорошая переносимость, отсутствие значимых побочных эффектов, что позволяет назначать его разным группам больных с рекомендацией курсового использования.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Врач», 12/2012, с. 50-57

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 Гингко Билоба стандартизированный EGb 761 – 0,040 г, содержащий 24% гингко гликозидов и 6% гинколидов-билобалидов

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения деменции
Код АТХ N06DX02

Фармакологические свойства

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

Препарат улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой.

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

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

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

Нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани.

Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран.

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

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

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

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

Побочные действия

Редко: расстройства пищеварения, кожные аллергические реакции, головные боли

Противопоказания

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

Особые указания

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

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

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

Форма выпуска и упаковка

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения IPSEN PHARMA SAS, Франция

Имеются противопоказания.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией!



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

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 клинико-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-

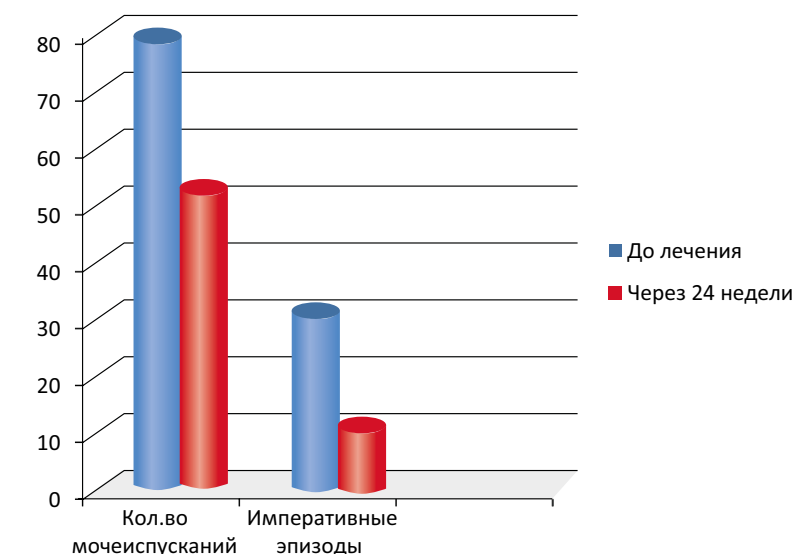


Рисунок 1. Динамика количества мочеиспусканий в сутки и императивных позывов у больных ДЭ в результате лечения Спазмексом

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®

тропсия 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.П.Флеггер Химическая фабрика ГмбХ
96045 Бамберг, Германия

PK-LC-5-N017988

Эксклюзивный дистрибьютор

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Нитресан в терапии сочетанных поражений сердечно-сосудистой системы и головного мозга



Альмухамбетова Р.К., Клипицкая Н.К., Жангелова Ш.Б.
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Общеизвестно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний, чем объясняется интерес к данной проблеме и кардиологов, и невропатологов. АГ ведет не только к локальному, но и диффузному поражению вещества головного мозга с прогрессирующим нарушением его функции, в результате недостаточности церебрального кровообращения – гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Частота АГ у больных с ДЭ составляет от 43,6 до 92%. Также установлено, что у пациентов с гипертензивной ДЭ риск развития инсульта или инфаркта миокарда вышел 4 раза, а риск смерти от сосудистых причин – в 3 раза, чем у лиц того же возраста, но без этого заболевания. При инсульте или преходящем нарушении мозгового кровообращения в анамнезе антигипертензивная терапия заметно снижает частоту повторного инсульта, а также сопутствующий высокий риск нарушений со стороны сердца.

По данным исследований, польза от лечения в значительной степени зависит от снижения АД *per se*, поэтому можно использовать все имеющиеся препараты и их комбинации. Согласно анализу данных литературы отмечена высокая эффективность блокаторов кальциевых каналов в предотвращении развития инсульта в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов. Предполагается, что БКК имеют некоторые преимущества, не связанные с влиянием на АД. Обнаружено, что дигидропиридиновые производные вызывают уменьшение сосудистого сопротивления и линейной скорости внутримозгового кровотока, данные изменения коррелируют со степенью снижения АД. Об этом свидетельствуют результаты мета-анализа четырех исследований, где были показаны преимущества БКК над иАПФ, БАБ

и диуретиками. По результатам исследования ASCOT, амлодипин в большей степени уменьшал количество фатальных и нефатальных инсультов (на 23%), чем атенолол, что составило 29%. В исследовании ACTION нифедипин-GITS снижал риск инсульта и транзиторных ишемических атак на 30% по сравнению с плацебо у больных с АГ высокого кардиоваскулярного риска. Лечение нитредипином снижало частоту фатальных и нефатальных инсультов на 42%, тогда как лечение кандесартаном уменьшало количество нефатальных инсультов на 30% и всех инсультов на 24% у пациентов пожилого возраста по сравнению с плацебо. Антигипертензивную терапию рекомендуют начинать после стабилизации клинического состояния, т.е., как правило, спустя несколько дней после развития инсульта.

Установлено, что в возрасте 65 лет и старше примерно 15% пациентов страдают когнитивными расстройствами и 5% – деменцией [2]. В исследованиях показано, что снижение когнитивных функций и увеличение частоты развития деменции имеют положительную связь со значениями АД. Есть данные о том, что эффективная антигипертензивная терапия способна несколько задержать появление и прогрессирование этих расстройств [3].

Целью исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности и безопасности препарата «Нитресан» (нитрендипин) компании «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия, и его влияние на качество жизни и частоту постинсультной деменции у больных АГ с дисциркуляторной энцефалопатией и ОНМК в анамнезе.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 28 больных АГ с дисциркуляторной энцефалопатией и ОНМК в анамнезе в возрасте от 47 до 71 лет (средний возраст $60,2 \pm 1,5$), из них 18 женщин и 10 мужчин, в исследование включались пациенты только с первичной АГ II–III ст., (АГ II ст. – 19 и АГ III ст. – 9 больных), которые получали «Нитресан» (нитрендипин) в дозе 10–40 мг в сутки в течение 4-х недель. Показатели качества жизни у исследуемых больных оценивали при помощи международного сертифицированного опросника Medical Outcomes Study Form (SF-36), который включает 36 вопросов, составляющих 8 концепций здоровья (шкал) (табл. 1):

В ходе анкетного опроса больному предлагалось выразить свое отношение к каждому из названных в анкете

вопросов, выбрав одну из возможных альтернатив. Результаты обработаны параметрическими методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Оценка производилась в баллах, более высокий балл соответствовал лучшему состоянию здоровья. Исследование когнитивной функции проводилось также с помощью шкалы MMSE. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии использовались краткосрочные критерии (в течение 4-х недель от начала лечения): снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более или достижение целевого уровня АД; отсутствие гипертонических кризов; сохранение или улучшение качества жизни; влияние на модифицируемые факторы риска. Переносимость считали хорошей при отсутствии побочных

эффектов, удовлетворительной – при наличии побочных эффектов, не потребовавших отмены препарата, неудовлетворительной, если возникшие побочные явления потребовали отмены препарата.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения препаратом «Нитресан» (нитрендипин) отмечалось снижение уровня как САД (145,3 против исходного 168,6; снижение на 16%), так и ДАД (91,6 против 97,5 исходных; снижение на 6%). Целевого уровня АД достигли 19 пациентов (67,9%), в четырех случаях доза «Нитресана» (нитрендипин) была увеличена до 40 мг/сутки и в двух случаях потребовалось назначение другого антигипертензивного препарата. В процессе лечения произошло урежение ритма на 10% – ЧСС уменьшается с 89,1 до 80,0.

Таблица 1. Краткая форма Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), J.E.Ware с соавт.

№	Шкала	Число пунктов	Определение
1	PF (Physical Functioning). Физическое функционирование	10	Возможность человека выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня
2	RP (RolePhysical). Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	4	Влияние физического состояния на выполнение работы или повседневной деятельности
3	RE (RoleEmotional). Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	3	Влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневной деятельности
4	VT (Vitality). Жизнеспособность	4	Ощущение прилива жизненных сил и энергии или усталости и бессилия.
5	MH (MentalHealth). Психическое здоровье	5	Наличие изменений в психоэмоциональной сфере
6	SF (Social Functioning). Социальная активность	2	Степень ограничения социальной активности
7	BP (Bodily Pain). Физическая боль	2	Интенсивность боли и ее влияние на занятие повседневной деятельностью и работой
8	GH (General Health). Общее восприятие здоровья	5	Оценка пациентом своего общего состояния здоровья и перспектив на будущее
9	CH (Change Health). Сравнение самочувствия с предыдущим годом	1	Изменения оценки здоровья в течение последнего года

Таблица 2. Уровень АД и ЧСС в процессе лечения «Нитресаном» (нитрендипин)

Показатели	До лечения	После лечения	P
САД мм рт. ст.	168,6 \pm 3,4	145,3 \pm 2,9	<0,05*
ДАД мм рт. ст.	97,5 \pm 2,8	91,6 \pm 2,5	<0,05*
ЧСС	89,1 \pm 1,6	80,0 \pm 1,7	<0,05*

Примечание: P – достоверность значений до и после лечения; * – разница достоверна.

Таблица 3. Результаты тестирования по шкале MMSE

Баллы	Интерпретация	До лечения	После лечения
30-28	Норма	3	10
27-24	Когнитивные нарушения	8	6
23-20	Деменция легкой степени	5	2
19-11	Деменция умеренной степени	-	-
10-0	Тяжелая деменция	-	-

Таблица 4. Динамика симптомов ДЭ в процессе лечения

Симптомы	До лечения	После лечения	P
Головная боль	16 (57%)	4 (14,3%)	*
Головокружение	10 (35,7%)	4 (14,3%)	*
Шум в ушах	17 (60,7%)	6 (21,4%)	*
Шаткость при ходьбе	8 (28,6%)	2 (7,1%)	*
Утомляемость	15 (53,6%)	2 (7,1%)	*
Слабость	24 (85,7%)	5 (17,9%)	*
Депрессия	17 (60,7%)	3 (10,7%)	*
Нарушение сна	16 (57%)	5 (17,9%)	*

Примечание: разница между показателями до и после лечения достоверна

Мнение о том, что повышенное АД является predisposing фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций у пожилых пациентов было подтверждено в крупных эпидемиологических исследованиях (FRAMINGHAM, EVA, Gothenburg, Honolulu – Asia Aging Study). Все наши больные поступали с жалобами на головные боли, головокружение, шум в ушах, ухудшение памяти, утомляемость, слабость, депрессию, нарушение сна. В результате проведенного лечения уже к концу первой недели от начала лечения больные отмечали существенное улучшение самочувствия, что подтверждают результаты анкетирования по шкале MMSE, MOSF.

В первую очередь это касалось состояния когнитивных расстройств: регрессировали общая слабость, депрессивный фон настроения. Оценивая показатели качества жизни у исследуемых больных при помощи международного сертифицированного опросника Medical Outcomes Study Form (SF-36), необходимо отметить также положительную динамику: снизились ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами (влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседнев-

ной деятельности), повысились социальное функционирование и эмоциональное самочувствие.

Как видно по данным таблицы 3, исходно частая, интенсивная головная боль в процессе антигипертензивной терапии «Нитресаном» (нитрендипином) исчезла у 12 (75%) пациентов и стала умеренной и редкой у 4 (25%) больных. Головокружение уменьшилось у 6 (60%) больных. Большинство пациентов отмечали нормализацию сна, исчезновение слабости, утомляемости, улучшение настроения, памяти, исчезновение тревоги. Вероятно, это связано с влиянием нитрендипина на ЦНС. Согласно литературным данным, нитрендипин проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, содержание которых уменьшается при дегенеративной деменции. Нитрендипин максимально накапливается в тех отделах головного мозга, которые наиболее подвержены изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [3]. Проведенные эпидемиологические исследования показали не только связь АД с когнитивными нарушениями, но и то, что антигипертензивная терапия снижает риск развития и прогрессирования де-

менции. В исследовании Systolic Hypertension in Europetrial на большом количестве пациентов, получавших в качестве антигипертензивной терапии БКК длительного действия нитрендипин, риск развития деменции снижался на 55%. Также имеется целый ряд многоцентровых международных исследований, подтверждающих эффективность БКК, в частности, амлодипина в профилактике инсультов (VALVE, PREVENT, CAMELOT).

По результатам нашего изучения «Нитресан» (нитрендипин) не вызывал каких-либо побочных эффектов, требующих отмены препарата, он хорошо переносится, в том числе в комбинации с разнообразными лекарственными препаратами.

Таким образом, применение блокатора кальциевых каналов дигидропиридинового ряда «Нитресан» (нитрендипин) компании «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия, в дозе 10–40 мг/сутки в течение 4 недель наряду с выраженным антигипертензивным действием способствует улучшению когнитивных функций у больных АГ и ОНМК, ТИА в анамнезе. Побочного эффекта препарата не зарегистрировано.

Список литературы находится в редакции



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 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 позиций врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Repродуктивное 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, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурсы студенческих научных работ

Школы для практикующих врачей по специальностям:

■ Кардиология (аритмии)	■ Инфекционные болезни	■ Педиатрия (гастроэнтерология)
■ Кардиология (актуальные вопросы)	■ Провизор	■ Педиатрия (догоспитальная помощь)
■ Гастроэнтерология	■ Клиническая фармакология	■ Педиатрия (кардиология)
■ Внутренние болезни	■ Психиатрия	■ Педиатрия (антибактериальная терапия)
■ Дерматовенерология		■ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ 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 публикацию	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)
trnd@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»

Психофизиологические аспекты социально-деструктивных проявлений у современной молодежи



Каримова Р.Б.

Казахский национальный педагогический университет им. Абая, г. Алматы

Проведен психофизиологический анализ социально-деструктивных проявлений у подростков и юношей на основе социально-психологического анкетирования, изучения уровня тревожности и показателей биоэлектрической активности мозга. В исследовании применялись специально разработанные анкеты для выявления факторов риска социально-деструктивных проявлений, методика для оценки уровня тревожности личности и нейрофизиологическая диагностика биоэлектрической активности мозга методом электроэнцефалографии.

Охрана здоровья и прав детей является одной из приоритетных задач новой социальной политики государства, обозначенной в Послании Президента Республики Казахстан от 2014 г. Социальная модернизация общества направлена, прежде всего, на обеспечение физического, нравственного и духовного развития детей как основы гармонического развития молодого поколения страны.

Вместе с тем, в условиях быстрых социально-экономических перемен, увеличении темпов и требований современной жизни зачастую, как снежный ком, нарастают острые социальные и экономические стрессы, кризисные ситуации в семье, с которыми не могут справиться и родители, и дети. Депрессии, пессимистическое восприятие окружающей действительности, острая разо-

чарованность в жизни, ощущение психологического дискомфорта и дисгармония межличностных отношений ведут к различным социально-деструктивным проявлениям, наиболее частым из которых является суицидальный аффект, как наиболее короткий и простой выход из сложившейся ситуации.

В сложившейся ситуации особую роль играет высокая профессиональная и социальная активность педагогов и психологов, которые не только дают знания школьникам и студентам, но и способствуют формированию зрелой гармоничной личности.

Без сомнения, решающим фактором риска возникновения социально-деструктивных проявлений является окружающая микросреда. В условиях социальных стрессов отмечается тенденция увеличения распадающихся и раздробленных семей,

ослабление семейных связей и традиций, когда ребенок живет в условиях неполной или разобщенной семьи. В последующем это обуславливает формирование личности по слабому психастеническому типу, который более подвержен суицидам.

Анализ суицидов показал, что чаще всего совершают суицидальные попытки дети из внешне благополучных семей, где маскируются разнообразные сложности и конфликтные ситуации. К суициду могут привести насмешки и постоянное чувство неполноценности у подростков с плохой успеваемостью, имеющим ярлык «двоечника».

С другой стороны, при синдроме «отличника» подросток, привыкший к восхищению, порой не способен пережить неожиданную неудачу, поэтому чувство стыда и вины за то, что подвел родителей, часто подталкивает к отчаянному шагу.

Анализ сложившейся реальной ситуации в стране свидетельствует о необходимости разработки комплексной программы суицидологи-

Каримова Раушан Бейдалиевна – доктор психологических наук, профессор, заведующая кафедрой психологии образования и социальных коммуникаций, заведующая научно-технической лабораторией превентивной суицидологии КазНПУ им. Абая



ческой превенции, которая бы включала программу общих мероприятий, направленных на изучение психофизиологических и социальных предпосылок суицидального поведения и суицидогенной обстановки, превентивную профилактику социально-деструктивных проявлений и оказание адекватной психологической помощи молодежи из группы риска.

В Казахском Национальном педагогическом университете им. Абая в научно-технической лаборатории превентивной суицидологии реализуется комплексная программа изучения психофизиологии социально-деструктивных появлений, в том числе суицида, разрабатываются программы психолого-педагогической профилактики и превентивной интервенции аутодеструктивного поведения подростков и студентов.

В рамках пилотного проекта был проведен психофизиологический мониторинг современных студентов, который выявил определенную трансформацию биоэлектрической активности мозга как в плане возрастного электрогенеза, так и в плане наличия патологических феноменов в общей популяции современной молодежи. Многочисленные исследования показали [3], что отдельные параметры биоэлектрической активности мозга у студентов существенно отличаются в сторону психофизиологической незрелости электрогенеза, частотой патологических феноменов. Таким образом, имеет место психофизиологическая незрелость мозговых механизмов, отвечающих за эмоционально-волевую регуляцию поведения, что вероятно составляет биологическую основу всплеска социально-деструктивных проявлений у современной молодежи.

Цель исследования: определить психофизиологические особенности предрасположенности молодежи к социально-деструктивным проявлениям.

На современном этапе проблема тревожности становится всё более актуальной. Этому способствуют социально-экономические кризисы, проблемы в личной жизни и профессиональной деятельности, а также более глубокие – острые кризисы личности. Это – высокий уровень

тревожности, отсутствие психологически принятых ориентиров и правил выхода из конфликтных ситуаций.

Известно, что тревожность связана с функциональными особенностями мозга человека, приводящими к повышению уровня эмоциональной тревоги [7]. Регистрация показателей ЭЭГ является достоверным методом изучения реакции ЦНС на внешние воздействия [6]. Проведенные исследования феноменов, связанных с потенциалами ЭЭГ, выявили динамику состояния функционирования головного мозга и определили пластичность нервной системы.

Юношеский возраст – это очень сложный этап в жизни человека. На этом этапе окончательно формируется не только физическое, но и психическое развитие человека, формируется личность студента и вся его дальнейшая жизнь. Для него в этом возрасте самое важное, чтобы его понимали, принимали и считались с его мнением, дали ему возможность проявить себя, считались с его эмоциями и чувствами [5].

Высокий уровень тревожности может помешать успешно пройти этот этап в жизни человека. Ведь замкнутый, малообщительный, постоянно ожидающий неудачу во всем человек не может чувствовать себя достаточно комфортно и организовывать продуктивные и качественные взаимоотношения.

Высокотревожные студенты склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и реагировать весьма напряженно выраженным состоянием тревожности [4].

Тревожные студенты, как правило, не пользуются всеобщим признанием в группе, но и не оказываются в изоляции, они чаще входят в число наименее популярных, так как очень часто не уверены в себе, замкнуты, малообщительны, или же, напротив, сверхообщительны, назойливы, и даже озлоблены. Также причиной непопулярности является их безынициативность из-за неуверенности в себе, следовательно, эти студенты не всегда могут быть лидерами в межличностных взаимоотношениях.

Особая уязвимость данного возраста заключается в том, что даже психически здоровые подростки и юноши в состоянии острого кризиса личности могут совершать демонстративные суициды из-за неадекватного понимания последствий в связи с собственной некомпетентностью. Суицидальное поведение подростков характеризуется аутоагрессивной направленностью, особенно в условиях эмоционального отвержения [2].

Методы исследования

ЭЭГ исследование проводилось на 16 каналах электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр 4» по международной системе «10–20 G.G. Jasper». Режим записи: амплитуда 10 мкВ/мм, скорость 30/мм, фильтр низкой частоты – 35 Гц, фильтр высокой частоты – 0,5 Гц, частота квантования 500 Гц. Исследование проводилось с функциональными пробами: фоновая ЭЭГ, фотостимуляция и гипервентиляция.

Для изучения тревожности использовалась «методика исследования тревожности Тейлора» (модификация Т.А. Немчиновой).

В исследовании принимали участие 80 учеников старших классов и 121 студент.

Результаты исследования и их обсуждение

ЭЭГ исследование проводилось в монополярном режиме с восьми симметричных фронтальных, центральных, теменных и затылочных областей мозга с расположением электродов по системе «10–20 G.G. Jasper» с индифферентным ушным электродом при помощи электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр 4». Обследуемые находились в затемненном помещении, изолированном от шума и электромагнитных волн. Частота оцифровки ЭЭГ составляет 500 Гц, полоса пропускания усилителей 0,5–30 Гц. Исследование проводилось с использованием функциональных проб: фоновой ЭЭГ, фотостимуляции и гипервентиляции.

Для количественной и качественной оценки уровня тревожности испытуемых применялась методика Тейлора, адаптированная Т.А. Нем-

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

чиновой, до проведения ЭЭГ исследования.

Надежность и достоверность данных, полученных в работе, обеспечивается применением апробированных и валидных методик. Полученные эмпирические данные были подвергнуты математико-статистической обработке при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Проведенный анализ результатов методики на определение уровня тревожности Тейлора (адаптация Т.А. Немчиновой) выявил высокие показатели уровня тревожности у 32%, низкие показатели – у 8% от об-

щего количества испытуемых.

Данные по фотостимуляции показали, что у 30% студентов отмечалось увеличение амплитуды α -ритма, у 8% – замедление амплитуды, у остальных – показатели без изменений.

Данные по гипервентиляции показали увеличение амплитуды α -ритма у 60% студентов.

У 40% студентов выявлены различные формы патологических феноменов: спайки, комплекс острая-медленная волна, множественные спайки, эпилептиформность.

По характеру патологических фе-

номенов:

Результаты исследования показали, что у большинства студентов в возрасте 18–21 года имеет место выраженная нейрофизиологическая незрелость головного мозга (90% испытуемых), которая выражается в низких показателях индекса α -ритма, в то же время, нормативные амплитуды α -ритма на ЭЭГ выявлены только у 20%, у 70% регистрируется гиперсинхронная α -активность. У 40% студентов выявлены различные по форме патологические феномены в виде: комплекса «острая-медленная волна» – 26%, визуальный феномен

Таблица 1. Подсчет ранговых сумм (по правому полушарию). Высокий и низкий уровень тревожности $n=13$ (высокий уровень тревожности)

Фон. запись	Ранг	Фотостим.	Ранг	Гиперв.	Ранг	п/л. гиперв.	Ранг
269	25	282	25	325	25	218	25
113	20	250	24	324	24	217	24
108	19	168	23	269	23	149	23
101	18	142	21	204	21	148	22
100	17	118	20	200	20	116	20
95	16	104	19	134	15,5	72	13
89	15	98	17	122	14	68	11
82	13	95	16	101	11	67	10
72	12	94	15	81	10	58	8
70	10	81	14	76	9	57	7
64	9	76	13	70	7	56	6
61	8	43	7	64	6	42	4
54	5	39	5	48	3	39	3
1278	187	1590	219	2018	188,5	1307	176

$n=12$ (низкий уровень тревожности)

Фон. запись	Ранг	Фотостим.	Ранг	Гиперв.	Ранг	п/л. гиперв.	Ранг
190	24	156	22	212	22	130	21
150	23	102	18	198	19	96	19
140	22	75	12	182	18	94	18
122	21	69	11	146	17	88	17
83	14	65	10	134	15,5	82	16
71	11	59	9	115	13	78	15
58	7	52	8	107	12	75	14
55	6	42	6	71	8	69	12
49	4	36	4	57	5	66	9
47	3	35	3	49	4	49	5
45	2	34	2	44	2	38	2
40	1	19	1	25	1	36	1
979	138	744	106	1340	136,5	901	149

Общая Σ рангов фоновой записи: $187+138=325$.

Расчетная сумма

$$\sum (R_i) = \frac{N(N+1)}{2} = \frac{25(25+1)}{2} = 325$$



Таблица 2. Подсчет ранговых сумм (по левому полушарию). Высокий и низкий уровень тревожности $n=13$ (высокий уровень тревожности)

Фон. запись	Ранг	Фотостим.	Ранг	Гиперв.	Ранг	п/л. гиперв.	Ранг
165	25	258	25	350	24	194	25
145	23	137	24	336	23	187	24
137	22	130	23	279	22	148	22
105	18	121	22	261	21	142	20
92	16	102	20	221	20	116	19
56	15	97	19	205	19	112	18
78	14	93	18	196	18	96	14
74	13	84	17	179	17	92	13
68	11	83	16	148	15	78	9
65	8,5	66	11	145	13	63	6
63	7	60	9,5	103	9	55	4
51	5	39	4	66	6	39	2
48	4	38	2	58	5	36	1
1177	181,5	1308	210,5	2547	212	1358	177

$n=12$ (низкий уровень тревожности)

Фон.запись	Ранг	Фотостим.	Ранг	Гиперв.	Ранг	п/л.гиперв.	Ранг
146	24	116	21	360	25	162	23
124	21	81	14,5	173	16	145	21
116	20	81	14,5	146	14	110	16,5
110	19	79	13	144	12	110	16,5
98	17	67	12	140	11	98	15
73	12	60	9,5	122	10	91	12
67	10	50	8	96	8	83	11
65	8,5	45	7	89	7	80	10
54	6	40	6	55	4	66	8
43	3	39	4	50	3	65	7
41	2	39	4	45	2	61	5
39	1	35	1	36	1	45	3
976	143,5	732	114,5	1456	113	1116	148

Σ рангов фоновой записи: $181,5+143,5=325$.

«эпилептиформная активность» – 20%, спайки – 8%, множественные спайки и острые волны – 6%.

По результатам проведенных тестов выявлены высокие показатели уровня тревожности у 32%, средние показатели у 60%, низкие показатели у 8% испытуемых.

Таким образом, результаты исследования представляют психофизиологическую характеристику высокой тревожности у молодежи, как основной причины различных социально-деструктивных проявлений. Выраженная психофизиологическая незрелость биоэлектрической активности мозга и частота встречаемости патологических феноменов коррелируются с данными социально-психологического анкетирования, указывающего на основные причины возникновения различных форм социально-деструктивных проявлений у современной молодежи.

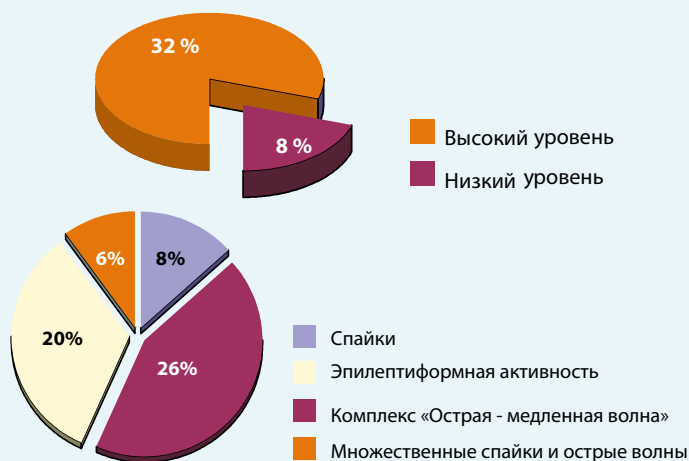


Рисунок. Уровни тревожности по методике исследования тревожности Тейлора (адаптация Т.А. Немчиновой)

Депрессия в соматической и неврологической практике

Ответы на вопросы врачей-интернистов, невропатологов



Распопова Н.И.

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии
КАЗНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Узкая специализация в медицине отдалила врачей от душевных проблем пациента, и только в последнее время начинается возвращение к личности больного человека, его переживаниям, душевному состоянию.

Еще Гиппократ обратил внимание на индивидуальность каждого больного, влияние жизненного уклада на характер человека, физическое состояние. Знаменитый философ древности Платон писал: «Невозможно лечить глаза без головы, голову без тела, так же, как невозможно лечить тело без души. Ведь именно с душой связано все хорошее как для тела, так и для человека в целом». Известно, что больной человек не может чувствовать себя счастливым. Большинство исследований подтверждают частое сочетание (до 40% случаев) соматических заболеваний с депрессивными расстройствами. В общественном сознании депрессию часто понимают как плохое настроение, симптом какого-либо физического страдания или как психическое за-

болевание, которое требует специального стационарного лечения в психиатрических клиниках или должно лечиться только у психиатров. На самом деле клиническая депрессия чаще всего проявляется вне психиатрического поля деятельности, она является серьезным медицинским расстройством, с которым встречаются врачи всех специальностей. Особенности ее клинических проявлений ложатся тяжелым психическим, физическим и экономическим бременем на пациента, его родственников и общество в целом, но пациенты скорее будут лечиться у своего участкового врача, чем у психиатра. В настоящее время можно уверенно утверждать, что депрессия является общемедицинской проблемой, поскольку она непосредственно влияет на различные функции организма, сон, общую активность и физическое самочувствие. Поэтому участие врачей соматического профиля в диагностике и терапии депрессии, как и профилактике ее последствий, безусловно, необходимо. Ведь давно известно, что лишь 30% больных депрессией обращаются к психиатру (Watts, 1966). Остальные приходят на

прием к врачу общей практики или невропатологу с целым набором разнообразных жалоб, часто не осознавая истинных причин своего страдания. Опрос врачей общей практики показал, что до 85% из них интересуются проблемой депрессии. Постараюсь ответить на наиболее важные вопросы, которые возникают у врачей соматического профиля в отношении депрессии.

Что такое депрессия?

Малая медицинская энциклопедия дает следующее определение: депрессия – это психическое состояние, характеризующееся рядом субъективных изменений, а также изменений, заметных для окружающих. Субъективные изменения выражаются в чувстве грусти, потери, бессодержательности и бесцельности жизни, желании смерти.

Согласно классификации МКБ-10, к основным признакам депрессии относят:

- сниженное, подавленное настроение;
- потерю интереса и чувства удовольствия (ангедонию);
- повышенную утомляемость, потерю энергичности и снижение активности.



К второстепенным симптомам отнесены:

- заниженная самооценка;
- трудности концентрации и внимания;
- идеи вины и неполноценности;
- ажитация (возбуждение) или заторможенность;
- нарушения сна;
- потеря аппетита;
- суицидальные мысли или тенденции.

Присутствие минимум 2 основных и минимум 2 дополнительных симптомов в течение минимум 2 недель является свидетельством наличия депрессии.

Можно ли считать депрессию нормальной реакцией на болезнь?

Конечно, нет! Это ошибочное представление, часто бытующее как среди пациентов, так и медицинского персонала, которое только усугубляет страдание больных людей. Депрессия всегда является болезненным состоянием, требует лечения и, самое главное, – лечится.

Что первично – соматическая патология или депрессия?

Взаимосвязь соматического состояния и депрессии имеет многоуровневый характер. Попытка отвести депрессии однозначную роль первичной или вторичной патологии (эндогенного или симптоматического состояния) с самого начала обречена на неудачу. Так же как при любой патологии в медицине, депрессия в соматической практике является следствием взаимодействия наследственно-генетических и средовых факторов с индивидуальными особенностями развития в аспекте способности к выработке защитных механизмов. Любое заболевание, а особенно с хроническим течением, приводит к появлению психологического стресса, поскольку требует изменения привычного распорядка жизни, определенных ограничений, зави-

симости от посторонней помощи, дискомфорта. Большую роль в возникновении депрессии играют патофизиологические механизмы (изменение нейрогуморальной регуляции, обусловленное активацией оси стресса, иммунологические и биологические нарушения). Однако в целом природа возникновения депрессии не может быть признана реактивной.

Депрессия может быть связана с соматическими заболеваниями тремя путями:

- Сомато-психический вариант – развитие депрессии на фоне хронического соматического заболевания;
- Соматизированная депрессия – депрессия, проявляющаяся различными соматическими жалобами (маскированная, вегетативная депрессия);
- Параллельное (коморбидное) существование депрессии и соматического заболевания.

Как часто встречается депрессия в соматической практике?

По данным многоцентрового исследования, которое проводилось в 12 странах, около 10% обращений к врачам общей практики связаны с депрессиями (Т.В. Ustun, N. Sartorius, 1995). Схожую ситуацию описал Р.А. Евстигнеев, 2009. А опрос, проведенный Laurson, 2005, свидетельствует о том, что:

- В первичном медицинском звене распространенность депрессии достигает 5-20%
- В терапевтическом стационаре – 20-25%
- В гериатрии – 30-40%
- В неврологии – 5-35%
- В кардиологии – 20-30%

Как депрессия влияет на общее состояние человека?

Депрессия воздействует на соматическое состояние человека несколькими путями. Патофизиологические механизмы влияния

депрессии на общее состояние здоровья заключаются в дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (повышение уровня АКТГ, кортизола). Это в свою очередь приводит к симпато-парасимпатической дисрегуляции, увеличению частоты желудочковых аритмий, уменьшению вариабельности сердечного ритма. Влияние поведенческих реакций больного с депрессией на течение основного заболевания состоит в низкой приверженности к рекомендованному режиму терапии основного заболевания и реабилитационным мероприятиям, нездоровом образе жизни – курении, малоподвижности, несоблюдении диетических рекомендаций.

Какие особенности имеет депрессия при соматической патологии?

Диагностика депрессии у соматически больных может вызвать некоторые затруднения. Ведь соматическая патология в высказываниях больного зачастую приобретает доминирующий характер, и симптомы депрессии скрываются за устойчивыми, однообразными, многочисленными жалобами, которые производят впечатление тяжелого соматического состояния – так называемая «большая история болезни». Типичными жалобами являются измученность, бессонница, потеря аппетита, общий дискомфорт, плохое самочувствие.

Существует ли зависимость между характером соматической патологии и вероятностью развития депрессии?

По данным Всемирной психиатрической ассоциации, распространенность депрессии среди больных, страдающих различной соматической патологией, составляет:

- Болезнь Паркинсона – 39%
- Инфаркт миокарда – 45%
- Инсульт – 47%

- Онкологические заболевания – 42%
- Больные гериатрических стационаров – 36%

Депрессия у таких пациентов не только не способствует, а ограничивает путь к выздоровлению и поэтому становится серьезной проблемой в лечении, влекущей значительные последствия для здоровья и жизни больного.

Каковы механизмы развития депрессий при неврологических заболеваниях?

Во многих случаях органической церебральной патологии имеет место мультисистемное поражение головного мозга со сложной структурой клинического синдрома, включающего и психопатологические, и неврологические нарушения и соматические дисфункции (обменные, трофические и др.). В качестве примеров следует назвать болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, различные варианты цереброваскулярной болезни как в ее хроническом течении с мелкоочаговыми диффузными поражениями мозга, так и с наличием сосудистых кризов, ишемических либо геморрагических инсультов.

Во-первых, следует отметить, что многие неврологические заболевания дебютируют депрессивными расстройствами. Особенно часты депрессивные дебюты болезни Паркинсона, рассеянного склероза, тревожно-депрессивные расстройства выявляются на ранних этапах болезни Альцгеймера, предшествуя развитию отчетливого интеллектуального снижения и соматоневрологических признаков дегенеративного заболевания.

Во-вторых, имеются данные о некоторых общих патогенетических звеньях в развитии как основного неврологического заболевания, так и депрессивного расстройства – нейромедиаторных, нейроэндокринных, нейроиммунных и др. (Е. Colon, 2006).

Интересные данные получены при исследовании постмортального материала мозга больных аффективными расстройствами, по сравнению с нормой, у них уменьшены объем и толщина роstralной орбитофронтальной коры, префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, а также объем базальных ганглиев и п. accumbens. Благодаря развитию методов прижизненной структурной нейровизуализации головного мозга человека (рентгеновской компьютерной томографии – КТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ) показано, что нейроморфологические находки не являются артефактами. Установлено, что при аффективных расстройствах расширены боковые и 3-й желудочки мозга, уменьшен объем серого вещества в лобной, орбитофронтальной, медиальной префронтальной, височной и теменной зонах коры, вентральном стриатуме и в гиппокампе. Наконец, по данным функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии – ПЭТ, функциональной магнитно-резонансной спектроскопии – ФМРТ, однофотонной эмиссионной томографии – ОФЭТ или SPECT), у больных депрессией снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы в лимбических структурах и префронтальной коре. Депрессии при неврологических расстройствах проявляют особую церебрально-органическую специфику. Чаще всего это депрессии с дисфорическим оттенком в форме «слепой взрывчатости», аффектов гнева с общим напряжением и склонностью к вербальной и невербальной агрессии.

Наконец, **в-третьих**, это простые тревожно-депрессивные реакции («нозогенные» по А.Б. Смулевичу, 2003) на факт тяжелого неврологического заболевания. Реактивной (психогенной) переработке понятным образом подвергается не только сама по себе информация о болезни, но и ее

грозящие или уже проявившиеся последствия, включая профессиональные, социальные ограничения, инвалидизацию. Со временем тревожные аффективные нарушения уступают место общей подавленности, депрессивному пессимизму вплоть до апатии и «демооблизации» личности ввиду реального или предполагаемого фатального исхода.

Как часто депрессивные расстройства наблюдаются после черепно-мозговых травм (ЧМТ) и имеется ли взаимосвязь между локализацией очага поражения головного мозга и клиническими особенностями депрессии?

Согласно данным Доброхотова Т.А., 2006; Lyketsos G. et al., 2008, депрессивные расстройства в посттравматическом периоде развиваются у 60% пострадавших. В клинических наблюдениях установлено, что доминирование тоскливого аффекта с явлениями заторможенности характерно для контузионных поражений височных отделов правого полушария, а тревожные депрессии чаще наблюдаются при левополушарных височных поражениях. Панические расстройства чаще описываются при правополушарных поражениях, а относительно кратковременные (до 3 месяцев) депрессии, близкие к тоскливо-апатическим состояниям с анергией, чаще развиваются при левополушарных поражениях передних отделов мозга. Таким образом, определение клинического типа тревожных и депрессивных расстройств может оказать неврологам содействие в топической диагностике неврологической патологии.

Наблюдаются ли депрессивные расстройства у больных эпилепсией?

Депрессия относится к наи-



более частым аффективным расстройствам при эпилепсии и встречается не реже чем в 1/3 случаев (Краснов В.Н., 2011). Тревожно-депрессивные симптомы, дисфорические эпизоды на фоне подавленности описал при эпилепсии еще в начале прошлого века Е. Kraepelin (1923).

Каковы наиболее частые сочетания неврологических заболеваний с депрессией?

Депрессии считаются частым спутником **болезни Паркинсона** и даже почти обязательным ее симптомокомплексом наряду с характерными двигательными расстройствами (тремор, брадикинезия, ригидность, монотонность, в том числе речедвигательных актов), а также постепенно углубляющимися когнитивными нарушениями. Установлено, что при болезни Паркинсона в 20% случаев депрессия предшествует основным проявлениям заболевания, а наличие депрессивных расстройств ускоряет или усугубляет течение двигательных и когнитивных нарушений (Fenelon G. et al., 2008; Яхно Н.Н., 2010). Причем, депрессия может длительно сохраняться, несмотря на более или менее успешную коррекцию двигательных нарушений антипаркинсоническими средствами и определяет общий неблагоприятный прогноз заболевания.

Согласно данным специальных исследований и систематических обзоров (Slegert R, Abernethy D.A., 2005; Jefferies K., 2006), депрессивные симптомы **при рассеянном склерозе** обнаруживаются у 40-50% больных на разных этапах развития болезни. По мнению некоторых авторов (Schreuers K. et al., 2002), характерная для рассеянного склероза нарастающая слабость вплоть до физической немощи имеет не параллельные, а скорее реципрокные соотношения с депрессией. Доказано, что не-

которые патогенетические механизмы рассеянного склероза близки с патогенезом депрессий. На начальных этапах болезни депрессия не всегда заметна, когда когнитивные нарушения, миастения и другие неврологические расстройства определяют основную клиническую картину заболевания и служат основным мотивом обращения за помощью. В подобных случаях депрессия может быть определена как психологически понятная реакция нозогенного типа с развитием и усложнением депрессивного синдрома до состояний, сходных с классическими меланхолическими депрессиями.

Депрессивные расстройства различной степени выраженности являются практически неизменными спутниками **цереброваскулярной патологии**. Вне инсультов или иных церебральных катастроф в клинической картине представлен широкий диапазон эмоциональной и вегетативно-сосудистой неустойчивости. Подавленное настроение у этих больных сочетается с раздражительностью, дисфорическими реакциями, гневливостью, слезливостью, слабодушием, тревогой. На этом фоне появляются идеи малоценности и другие депрессивные пессимистически окрашенные переживания. Для начальных этапов гипертонической болезни характерны «специфичные» признаки депрессии: доминирование тревоги, беспокойства, страха, «всякий пустяк их волнует», но по мере развития заболевания все больше начинают преобладать признаки апатии и анергии. Тревожные депрессии усугубляют риск развития церебрального инсульта, в то же время, после перенесенного инсульта в течение первых месяцев депрессивные расстройства выявляются у 50% больных (Gustafson L., Passant U., 2004; Савина М.А., Серпуховитина И.А., 2009). По мнению М.А. Taylor (1999) постинсультные депрессии имеют определенную специфику.

В клинической картине этих депрессий автор особо выделяет анергию, гипобулию и аффективную неустойчивость. Депрессия и инсульт создают вокруг больного так называемый «порочный круг»: неврологический дефицит, социальная изоляция, когнитивные нарушения провоцируют развитие депрессии, а наличие депрессии, в свою очередь, ухудшает течение реабилитационных процессов и прогноз, способствуя усилению когнитивных нарушений, неврологического дефицита и социальной изоляции. K. Shimoda, R.G. Robinson (1998) установили, что депрессия даже при небольшом ишемическом поражении усугубляет когнитивные нарушения вплоть до картины деменции. Депрессии чаще всего обнаруживаются при поражении височных структур доминантного полушария и обычно утяжеляются при распространении очага поражения на фронтальные зоны (R.G. Robinson, 2003; Y. Narushima et al., 2003).

Каковы последствия сочетания депрессии и соматических заболеваний?

Доказано, что депрессия отрицательно влияет на течение и лечение многих болезней, ухудшает качество жизни и повышает риск смерти. У депрессивных пациентов, по сравнению с пациентами с той же соматической патологией, но без депрессии, значительно дольше протекают процессы выздоровления и реабилитации, они не проявляют своей привычной активности, теряют работоспособность, инвалидизируются. Из-за депрессии больные часто игнорируют свое физическое состояние, теряют мотивацию к лечению и даже совершают самоубийство.

Доказано, что наличие депрессии в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) является таким же независимым предиктором смерти в течение следующих 6 месяцев, как дисфунк-

ция левого желудочка с фракцией выброса менее 35% или предшествующий ИМ (Frasure-Smith N., JAMA, 1993 Vol.270,#15). По данным тех же авторов, наличие депрессии у постинфарктного больного увеличивает риск смерти в течение первого полугодия после развития ИМ в 6 раз! Более того, депрессия увеличивает риск ИМ на 50%, а по данным некоторых исследований, в 4,5 раза даже у пациентов без кардиоваскулярной патологии (M.J. Zellweger et al. European Heart Journal (2004) 25, 3–9). Известно, что наличие депрессии у больных артериальной гипертензией достоверно увеличивает риск развития ИМ в 2,1 раза ($p=0,004$), а риск сердечно-сосудистых событий в 2,44 раза ($p<0,01$) (Hillel W. (Psychosomatic Medicine 63:203–209 (2001)). Депрессию и сахарный диабет можно без преувеличения назвать смертельной комбинацией. Наличие у больного обоих этих заболеваний увеличивает общую смертность в 3, а сердечно-сосудистую – в 5 раз! (Arch Gen Psychiatry 2011;68:42–50). Хотя приведенные в литературе данные, касающиеся депрессии в онкологической практике, имеют некоторое расхождение, в среднем 20% онкологических больных имеют клинически выраженную депрессию. Она имеет отношение и к возникновению онкологической патологии. Так, в опытах, проведенных на животных, было доказано влияние чувства беспомощности не только на поведение, но и на состояние сопротивляемости организма и развитие опухолей. В некоторых исследованиях депрессивное расстройство у онкологических больных сравнивают с посттравматическим стрессом. Согласно этим исследованиям, депрессия, как и стресс, может приводить к развитию соматического заболевания, в частности, опухолей. Повреждение механизмов защиты (способа преодоления тяжелых ситуаций) и связанное с этим постоянное напряжение, превышающее возможности человека, может приво-

дить к неожиданному изменению течения заболевания и даже к суициду. Так, мысли о самоубийстве встречаются у 50% онкологических больных, а в 10% самоубийство является завершающим.

Может ли терапия депрессии улучшить течение соматических заболеваний?

Несомненно! Кроме чисто поведенческих факторов – соблюдения режима лечения, физических нагрузок, отказа от курения и употребления алкоголя – терапия депрессии достоверно увеличивает выживаемость больных после инсульта (Ricardo E. Jorge et al. Am J Psychiatry 160:10, October 2003), активизирует восстановительные функции организма, улучшает процессы реабилитации, повышает качество жизни пациента и его семьи, снижает уровень смертности в постинсультном периоде (S. Datta, B. Maccone, 2009).

Как выявить депрессию в общесоматической практике?

Диагностика депрессии должна основываться на детальном обследовании больного, контакте с ним, вдумчивом отношении к психическому состоянию, психологическим проблемам больного. Важно обращать внимание на наличие дополнительных симптомов. Например, депрессивный характер мышления (пессимистическая оценка себя и своего будущего, окружения, жизненной ситуации, качества жизни). Подозрение на депрессию должно появиться при частых визитах больного к врачу, не обусловленных объективными изменениями в соматическом состоянии, или неспецифическом для заболевания характере жалоб, отсутствии ожидаемой динамики соматического состояния. Для того чтобы убедиться в наличии (или отсутствии) у больного депрессии, достаточно задать ему несколько простых вопросов.

Например:

- Ощущали ли Вы в течение

последних двух недель длительные состояния печали, скуки, подавленности?

- Изменилась ли Ваша способность ощущать удовольствие от привычных занятий?
- Изменилась ли Ваша способность выполнять повседневные дела?
- Есть ли у Вас проблемы со сном?
- Изменился ли Ваш аппетит?
- Есть ли чувство разочарования своей жизнью?

Как правильно сообщить пациенту о наличии у него депрессии?

Сообщить пациенту о наличии у него депрессии не только важно, но и абсолютно необходимо! Будьте внимательны и деликатны по отношению к Вашему больному, ведь речь пойдет о вещах, которые, к сожалению, не принято обсуждать вслух. Объясните больному, что депрессия – очень распространенная болезнь, которой по данным исследования ВОЗ, страдает около 15% населения. Депрессия – это не просто плохое настроение, это не огрехи воспитания или плохой характер, это не проявление слабости. Депрессия – это такая же медицинская патология, как сахарный диабет или артериальная гипертензия. Чрезвычайно важно сообщить, что депрессия отрицательно влияет на течение и прогноз основного заболевания. И главное – депрессия излечима! Современная терапия депрессии позволяет уже за несколько недель существенно улучшить эмоциональное состояние больного, вернуть его к активной жизни, профессиональным обязанностям, наладить семейные отношения.

Почему в соматической медицине с опозданием диагностируют депрессию?

Основным препятствием к выявлению депрессии является то, что и врач и больной нацелены на поиск соматической патологии и не обращают внимания на эмоциональное состояние паци-



ента. Подозрение о наличии депрессивного расстройства может появиться только тогда, когда все другие причины исключены. Это означает, прежде всего, необходимость проведения скринингового обследования на наличие депрессии у всех больных с соматической патологией. Ловушкой для врача также может стать потеря терпения и чувство бессилия, которое возникает при встрече с «тяжелым» и «нетипичным» за счет имеющейся у него депрессии пациентом. Надлежащая терапия симптомов депрессии способна значительно улучшить состояние пациента и сделать более успешным лечение основного заболевания.

Что такое маскированная депрессия?

К сожалению, не всегда можно легко обнаружить у больного типичный набор жалоб. Врачи общего профиля могут встретиться в своей практике с так называемой маскированной депрессией. Такая депрессия протекает с преобладанием расстройств вегетативной нервной системы и болевым синдромом, локализованным в разных участках тела. Чаще наблюдаются синдром вегето-сосудистой дистонии, головокружение, цефалгии, кардиалгии, боли в спине, абдоминалгии, невралгии, артралгии и др. Депрессия также может маскироваться за нарушениями сна (бессонница или сонливость – гиперсомния), функциональными нарушениями со стороны внутренних органов (синдром раздраженной толстой кишки, гипервентиляция), эндокринными расстройствами (анорексия, булимия, импотенция, нарушение менструального цикла), злоупотреблением психоактивными веществами (алкоголем, «успокаивающими» медикаментами, чаще барбитуратами и наркотическими веществами). Типичным для скрытой или маскированной депрессии является то, что такие больные в ответ на целенаправленные вопросы об их

настроении начинают жаловаться на усталость, невозможность получать удовольствие, не хотят говорить о своем состоянии, не проявляют присущей им до болезни энергии, отмечают нарушение сна. Важно, что при назначении антидепрессантов наблюдается значительное улучшение их «соматического» состояния. Консультируя пациента с большим количеством разнообразных жалоб, следует иметь в виду, что вероятность наличия у него депрессии возрастает соответственно количеству жалоб. Так, у больных, имеющих 4–5 жалоб, депрессия проявляется в 23% случаев, 6–8 жалоб – в 44%, при наличии 9 жалоб и более – у 60% больных выявляют депрессию! (Kroenke K., et al., 1994). Важно также помнить, что симптомы депрессии могут быть вызваны употреблением некоторых лекарственных препаратов (например, бета-блокаторов, гипотензивных препаратов, блокаторов гистаминовых рецепторов, гормональных контрацептивов, кортикостероидов).

Где следует лечить депрессию?

Все больные, у которых соматическая патология сочетается с расстройством настроения (соматизированная или соматогенная депрессия) могут и должны лечиться у семейных врачей, врачей-интернистов, кардиологов, невропатологов, эндокринологов – то есть по месту лечения основного заболевания. Исключение составляют пациенты, имеющие показания к консультации психиатра. Такими показаниями являются:

- Выраженность симптомов депрессии, соответствующих критериям тяжелого депрессивного эпизода по МКБ-10;
- Наличие суицидальных мыслей (представлений, намерений);
- Наличие сведений о суицидальных попытках в анамнезе;
- Резистентные случаи, при отсутствии положительной

динамики при назначении антидепрессантов в течение 1–1,5 месяцев;

- Наличие психотических симптомов в структуре депрессии (бредовые переживания, галлюцинаторные расстройства и др.);
- Чрезмерная потеря веса из-за упорного отказа от пищи (анорексия);
- Наличие у пациента сложной клинической картины психических расстройств, с признаками иного психического заболевания (шизофрения, деменция, зависимость от психоактивных веществ и др.);

Наличие у пациента в анамнезе психических расстройств (включая депрессию), требовавших лечения у психиатра.

Каковы основные принципы лечения депрессии в соматической практике?

Выбирая метод лечения депрессии, врач должен руководствоваться следующими принципами:

Отдавать предпочтение антидепрессантам нового поколения с благоприятным профилем безопасности.

Соблюдать рекомендованные терапевтические дозировки.

Учитывать отдаленность антидепрессивного эффекта, который развивается постепенно и становится клинически значимым через 10–14 дней. Следует также проинформировать об этом пациента, ведь в случае, если он рассчитывает на немедленный эффект, это может стать демотивирующим фактором в терапии.

Учитывать показания и противопоказания при данной соматической патологии и потенциальное взаимодействие с другими препаратами, которые принимает пациент.

Придерживаться рекомендованной продолжительности лечения – согласно международным рекомендациям, длительность терапии должна составлять 6 ме-

сяцев, так как задачей лечения является не только устранение симптомов депрессии, а полное социально-психологическое восстановление больного человека.

Целесообразно ли назначение транквилизаторов больным депрессией?

Транквилизаторы (адаптол, афобазол, гидазепам, фенозепам и др.) – это препараты противотревожного действия. Они не влияют на симптомы депрессии и потому не показаны таким пациентам. В инструкции по использованию этих препаратов не значится такое показание, как депрессивный синдром или депрессивный эпизод любой степени тяжести. Кроме того, прием большинства из этих препаратов (в частности, бензодиазепинового ряда – гидазепама, фенозепама) достаточно быстро приводит к развитию зависимости. Также данные последних исследований говорят о том, что прием бензодиазепинов и гипнотиков приводит к увеличению риска развития раковых заболеваний и увеличению общей смертности (D. Kripke, et al. BMJ, 2012). Следует учитывать, что какая-либо доказательная база по применению этих средств у больных депрессией отсутствует.

Как выбрать оптимальный антидепрессант?

В соматической практике основным критерием для выбора антидепрессанта является профиль безопасности препарата. Выбранный антидепрессант не должен оказывать негативного влияния на течение основного заболевания, вступать во взаимодействие с лекарственными средствами для лечения основного заболевания и влиять на работоспособность, массу тела, половую функцию. Так, увеличение веса, кардиотоксичность, сухость во рту, запоры, седативный эффект, нарушение сердечной проводимости, слабость и др. стали поводом для полного отказа от использования трициклических антидепрессантов

(амитриптилин и др.) в качестве «золотого стандарта» антидепрессивной терапии. На сегодняшний день в арсенале врачей имеется широкий выбор современных антидепрессантов, которые не уступают по своей эффективности трициклическим антидепрессантам, но отличаются значительно лучшей переносимостью и позволяют без риска для соматического состояния пациентов назначать их при депрессивных расстройствах у больных с соматической патологией. К таким препаратам относятся большинство селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флувоксамин, циталопрам, пароксетин, эсциталопрам, сертралин и др.), антидепрессанты с двойным механизмом действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин). Однако следует иметь в виду, что наряду с антидепрессивным эффектом назначение этих препаратов может вызвать усиление тревоги или наоборот, седацию, нужно внимательно прислушиваться к ощущениям больного и дифференцированно регулировать назначения. Следует также учитывать, что назначение препаратов группы СИОЗС вместе с аспирином приводит к увеличению риска кровотечений на 42%. (Canadian Medical Association Journal November 8, 2011 vol. 183 no. 16). Кроме того, по последним данным британского государственного агентства по контролю безопасности и качества медицин-

ских препаратов, антидепрессанты этой же группы циталопрам и эсциталопрам имеют дозозависимое свойство удлинять Q-T интервал, из-за чего они противопоказаны к назначению с антиаритмическими препаратами и рядом других. Также они противопоказаны больным с сердечно-сосудистой патологией, связанной с удлинением Q-T интервала.

Первой инновацией в терапии депрессии за последнее десятилетие стало появление мелатонинергического антидепрессанта Агомелатина (Вальдоксан). Принципиальным отличием Вальдоксана от существующих антидепрессантов является его влияние сразу на три типа рецепторов: как агонист на MT1 и MT2 мелатонинергических рецепторов, и как антагонист 5HT2c серотонинергических рецепторов в соответствующих структурах головного мозга. Благодаря такому рецепторному профилю вальдоксан действует на ключевые симптомы депрессии – сниженное настроение, тревогу и быстро восстанавливает утраченное чувство интереса и удовольствия. Вальдоксан принципиально отличается от обычных антидепрессантов. Первые клинические признаки эффективности заметны уже в конце первой недели терапии. Агомелатин имеет опережающее воздействие на некоторые симптомы депрессии – восстанавливает дневную активность, концентрацию внимания, уменьшает тревогу.





Безопасно ли назначение Вальдоксана больным с соматическими заболеваниями?

Безопасность Вальдоксана доказана в многочисленных исследованиях. Ему не присущи такие опасные и неприятные побочные эффекты многих антидепрессантов, как седация, сексуальная дисфункция и синдром отмены. В отличие от транквилизаторов (гидазепама, феназепама), прием которых уже в течение нескольких недель приводит к зависимости, агомелатин абсолютно безопасен в этом плане – он не вызывает зависимости и не требует титрации дозы. Вальдоксан не обладает кардиотоксичностью, он не влияет на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, показатели электрокардиограммы, уровень гликемии и липидов.

Как оценить эффективность терапии антидепрессантом?

Эффективность Агомелатина была доказана в многочисленных исследованиях. По результатам мета-анализа 4 сравнительных исследований (Kasper S, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2013; 20(suppl 3):S348–S349), антидепрессивная эффективность агомелатина превышает таковую других современных антидепрессантов, в частности, групп СИОЗС (флуоксетин, сертралин, эсциталопрам) и СИОЗСН (венлафаксин). Уникальный подход к терапии депрессии благодаря комплексному механизму действия обеспечивает особый профиль антидепрессивного эффекта Агомелатина:

- быстрый антидепрессивный эффект – значительное улучшение с первых дней терапии

(такие показатели, как «хорошее самочувствие» и «активность в дневное время» улучшаются на первой неделе лечения), пациенты просыпаются отдохнувшими, с хорошей мотивацией и энергией на весь день.

- дополнительный противотревожный эффект и уникальное влияние на ангедонию (потеря чувства удовольствия и интереса).

Полная редукция эмоциональных, социальных и функциональных симптомов депрессии и возвращение к привычной активной жизни.

Следует помнить об отсроченности антидепрессивного эффекта и проводить оценку эффективности антидепрессивной терапии не ранее чем через две недели после приема антидепрессанта.

Обзор побочных эффектов существующих антидепрессантов

Антидепрессант	Антихолинергические эффекты (сухость во рту, поливость, нарушение зрения, запор, задержка мочеиспускания)	Тошнота, гастроинтестинальные явления	Седация	Инсомния/ажитация	Сексуальная дисфункция	Ортостатическая гипотензия	Увеличение массы тела	Другие побочные явления
Амитриптилин	+++	+	+++	–	+	+++	+++	Изменения ЭКГ, кардиотоксичность, нарушение проводимости миокарда
Эсциталопрам	–	++	–	++	++	–	–	Удлинение Q-T интервала*
Сертралин	–	++	–	++	++	–	–	
Венлафаксин	–	++	+	++	++	–	–	Гипертензия
Агомелатин	–	+	–	–	–	–	–	

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Шкала для диагностики депрессии в первичной медицинской сети
(Patient Health Questionnaire – PHQ-9, © 1999 Pfizer, Inc. All rights reserved)

За последние две недели у Вас были указанные проблемы				
	Не беспоко- ли (0)	Несколь- ко дней	Более полови- ны дней (2)	Почти каж- дый день (3)
Отсутствие заинтересованности или удовольствия от того, что Вы делали				
Чувство подавленности, безнадежности				
Вы не могли уснуть, плохо спали или спали слиш- ком долго				
Чувство усталости и недостатка энергии				
Плохой аппетит или переедание				
Тяжелые мысли о собственной несостоятельности, вине				
Проблемы с концентрацией внимания, например, при чтении газеты, просмотре телепередач				
Вы двигались или разговаривали настолько мед- ленно, что это заметили другие люди. Или наобо- рот, вы были суетливы, подвижны более обычного				
Мысли о смерти				
Если у Вас имеется какая-либо из вышеуказанных проблем, отметьте, пожалуйста, насколько Вам тяжело из- за этих симптомов выполнять Вашу работу, домашние дела или общаться с другими людьми?				
Совершенно не тяжело	До некото- рой степени тяжело	Очень тяжело	Чрезвычайно тяжело	

Общее количество симптомов _____
Общее количество баллов _____

С помощью шкалы PHQ-9 можно оценить тяжесть симптомов депрессии

Симптомы PHQ-9 и нарушение функ- ционирования	Балл по PHQ-9	Предв-ный диагноз	Рекомендации относительно терапии
1–4 симптома, нарушение ежедневного функционирования	<10	Минимальные проявления депрессии	Эмоциональная поддержка в семье, у врача, на работе, необходимость на- блюдения у врача
2–4 симптома, положительный ответ на пункты 1 и 2, нарушение ежедневного функционирования	10–14	Легкая депрессия	Наблюдение у врача, поддержка; при отсутствии динамики в течение двух недель целесообразно назначение антидепрессивной терапии
5 симптомов, положительный ответ на пункты 1 и 2, нарушение ежедневного функционирования	15–19	Депрессия средней степе- ни тяжести	Терапия антидепрессантами, психо- терапия
5 симптомов и более, положительный ответ на пункты 1 и 2, нарушение еже- дневного функционирования	>20	Тяжелая депрессия	Терапия антидепрессантами, психо- терапия

*Наличие симптомов в течение 2 лет и более свидетельствует о хронической депрессии. В этом случае, а также в случае тяжелого нарушения повседневного функционирования необходимо немедленно начать терапию антидепрессантами, поскольку достижение ремиссии без них маловероятно.

**Важно, что при наличии у пациента суицидальных мыслей, психотических симптомов, симптомов нескольких пси-
хических заболеваний, биполярного расстройства или депрессии, резистентной к лечению, терапию следует проводить
вместе со специалистом-психиатром.



Как выбрать антипсихотик при лечении психоза?



Аширбеков Б.М.*

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

Антипсихотические препараты (антипсихотики) являются группой лекарственных средств, наиболее широко применяемых в психиатрии, особенно в так называемой «большой психиатрии» (психиатрии психозов). В настоящее время на рынке Казахстана представлены 14 антипсихотиков: хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), тиоридазин (сонапакс), трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (модитен), галоперидол, хлорпротиксен, сульпирид (эглонил, бетамакс), клозапин (азалептол, лозапин, клозалан), оланзапин (зипрекса), кветиапин (сероквель, кетилепт), рисперидон (рисполепт, риспаксол, рилептид, сизодон), палиперидон (инвега) и амисульприд (солиан). Возможно, скоро появится еще и арипипразол. Согласно показаниям, указанным в инструкциях по применению, все эти лекарственные средства можно применять в лечении психозов (шизофренических и др.). Однако, в клинической практике перед врачом-психиатром встает вопрос о выборе определенного антипсихотика для конкретного пациента в конкретной клинической ситуации.

Целью данной статьи является обсуждение основных критериев выбора антипсихотиков для лечения психозов. Следует упомянуть, что антипсихотики широко применяют для лечения не только психозов.

Итак, чем можно руководствоваться при выборе антипсихотика?

Следует сразу оговорить, что врач в выборе антипсихотика изначально ограничен тем перечнем препаратов, который имеется в стационаре или диспансере. Но в большинстве случаев у врача всегда есть более или менее широкий выбор.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА.

Критерий 1. Особенности клинического действия антипсихотика.

Антипсихотики имеют некото-

рые различия по спектру клинического действия.

Неспецифическое седативное (затормаживающее) действие. Проявляется редукцией психотического возбуждения, кроме того происходит общее угнетение психики – брадипсихизм, снижение концентрации внимания, сонливость. Наблюдается в первые дни недели применения нейролептиков, в дальнейшем выраженность седации уменьшается. Данное действие выражено у таких антипсихотиков, как хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен, клозапин, оланзапин и кветиапин.

Выбор препарата с седативным действием показан при наличии психомоторного возбуждения, психоэмоциональной напряженности. Следует отметить, что низкопотент-

ные антипсихотики (хлорпромазин, левомепромазин) следует применять только для купирования возбуждения, а для дальнейшего длительного лечения рекомендуется применять другие антипсихотики.

Избирательное антипсихотическое действие – воздействие на отдельные симптомы-мишени (бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения мышления). Для его проявления требуется более длительная и систематическая терапия.

Это действие является важнейшим для антипсихотиков, оправдывающее их применение при психотических болезнях. Данный эффект слабо представлен у низкопотентных антипсихотиков (хлорпромазин, левомепромазин), потому их применение ограничивается эпизодами психомоторного возбуждения. Избирательным антипсихотическим эффектом обладают галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин и все атипичные

*Врач-психиатр высшей категории, кандидат медицинских наук, врач-ординатор мужского отделения эндогенных и экзогенных расстройств Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ РК.

антипсихотики. При этом сила избирательного антипсихотического эффекта этих препаратов примерно одинакова, и эффективность антипсихотика во многом зависит от индивидуальных особенностей реагирования организма конкретного пациента. На практике это означает, что врач никогда не может заранее точно знать, будет ли эффективен выбранный антипсихотик у данного больного.

Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие. Это действие развивается постепенно и связано с редукцией кататонической симптоматики и компенсацией аутистических нарушений, сглаживании апато-абулических нарушений. Наблюдается при применении небольших доз сульпирида, атипичных антипсихотиков. Данный эффект антипсихотиков используется в лечении шизофрении с преимущественно негативной симптоматикой.

Большинством руководств по психофармакотерапии атипичные антипсихотики указываются как

препараты выбора. Сравнительные исследования не дают убедительных данных о существенной разнице между ними по силе антипсихотического действия. Из атипичных антипсихотиков особняком стоит *клозапин*. Хотя в казахстанской психиатрической практике клозапин применяется очень широко и часто как дополнительный антипсихотик «для сна», в руководствах рекомендуется оставлять клозапин «про запас» и не назначать его в первую очередь. Это связано с тем, что клозапин – единственный антипсихотик, имеющий доказанную эффективность при резистентной шизофрении. Кроме того, клозапин указывается как препарат выбора при шизофрении с суицидальным поведением.

Критерий 2. Спектр побочных эффектов антипсихотиков.

Этот критерий является чрезвычайно важным, потому что антипсихотики отличаются друг от друга больше всего именно по спектру побочных эффектов.

При наличии у пациента сопут-

ствующей соматической патологии или проявлении соматического побочного эффекта при предшествующем лечении антипсихотиком, мы, зная «слабое место» организма пациента, соответственно не будем выбирать антипсихотик, часто вызывающий именно подобные соматические расстройства.

Экстрапирамидные побочные эффекты.

Применение антипсихотиков может вызвать ряд экстрапирамидных нарушений: акинетико-ригидный синдром, дискинезии и дистонии, акатизию, тасикинезию, поздние дискинезии и злокачественный нейролептический синдром. Потенциально подобные нарушения может вызвать любой антипсихотик, но существенно чаще подобные нарушения вызывают традиционные (типичные) антипсихотики в сравнении с атипичными. В связи с тем что экстрапирамидные расстройства существенно влияют на клиническое состояние и качество жизни пациента, выбор атипичных антипсихотиков всегда предпочтителен.





Метаболические побочные эффекты.

К частым метаболическим побочным эффектам антипсихотиков относятся повышение пролактина, гипергликемия и увеличение веса.

Наиболее часто повышение пролактина наблюдается при применении традиционных антипсихотиков, рисперидона, палиперидона и амисульприда. Существенно реже это отмечается у кветиапина, оланзапина, клозапина и арипипразола. Следовательно, последние четыре антипсихотика будут препаратами выбора при проявлениях у пациента признаков повышения пролактина (гинекомастия у мужчин), например, вследствие предыдущей антипсихотической терапии.

Гипергликемию и повышение веса чаще всего вызывают оланзапин и клозапин. Данные препараты нежелательно применять при наличии у больного сахарного диабета, избыточного веса.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты.

При применении антипсихотиков могут отмечаться гипотензия, нарушение проводимости в сердце и аритмии. Эти нарушения наиболее характерны для хлорпромазина, левомепромазина и тиоридазина, хотя потенциально могут отмечаться при приеме почти любого антипсихотика.

Снижение судорожного порога.

Данный эффект наиболее выражен у клозапина. Поэтому клозапин, а также все типичные антипсихотики не рекомендуется применять у больных с эпилепсией.

Критерий 3. Путь введения.

Антипсихотики производятся в формах для парентерального и перорального приема.

В случаях, когда невозможно применение пероральных форм (при психомоторном возбуждении, ступоре, низком комплаенсе), целесообразен выбор тех антипсихотиков, которые можно применять парентерально (внутримышечно, внутривенно).

Для длительного амбулаторного лечения удобны пролонгированные формы антипсихотиков (особенно при низком комплаенсе). В Казахстане имеются четыре таких препарата: галоперидол деканоат, флуфеназин (модитен депо), рисперидон (рисполепт конста) и палиперидон пальмитат (ксеплион).

Критерий 4. Анамнез.

Если пациент ранее уже применял антипсихотическое лечение, то для выбора текущего лечения важны сведения об эффективности и переносимости предшествующего лечения. Часто случается, что антипсихотик, проявивший эффективность у данного пациента в прошлом, вновь оказывается результативным.

Если же в прошлом какой-либо препарат давал существенные нежелательные эффекты, применять его не следует.

Критерий 5. Особенности фармакокинетики и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

В некоторых случаях особенности фармакокинетики могут

повлиять на оптимальный выбор антипсихотика. Например, тот факт, что палиперидон и амисульприд практически не метаболизируются в печени, позволяет использовать их при сопутствующей патологии печени, не корректируя стандартные терапевтические дозы.

В психиатрии нередко применяется более чем один психотропный препарат. Так как лекарственные средства влияют на ферментные системы организма, то при применении двух и более препаратов происходит их взаимное влияние на фармакокинетику друг друга, что может приводить к неблагоприятным клиническим явлениям. Кроме того, препараты могут иметь сходный спектр побочных эффектов, и при их совместном применении существенно повышается риск развития этих эффектов.

Исходя из этих соображений, можно указать некоторые нежелательные сочетания лекарств: тиоридазин и трициклические антидепрессанты, клозапин и флувоксамин, оланзапин и сульпирид, клозапин и карбамазепин.

Таким образом, мы рассмотрели основные критерии выбора антипсихотических препаратов. Современное лекарственное обеспечение психиатрической службы предоставляет врачу определенные возможности выбора и дифференцированного лечения. Дифференцированный подход в выборе антипсихотика является главной задачей фармакотерапии психозов и более всего отвечает современным требованиям медицины.

Список литературы:

1. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: «Восток», 1996. – 288 с.
2. Мосолов С.Н. Спорные и малоизученные вопросы практического использования антипсихотической фармакотерапии у больных шизофренией (анализ результатов интерактивного опроса врачей)//Терапия психических расстройств. – 2006. – №1.
3. Сюняков Т.С. Взаимодействие лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств//Современная терапия психических расстройств. – 2013. – №1. – С.11–14.
4. Arana G.W., Rosenbaum J.F. Фармакотерапия психических расстройств: Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 2004. – 416 с.
5. Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H., Ayd F.J. Принципы и практика психофармакотерапии: Пер. с англ. – Киев: Ника-центр, 1999. – 728 с.

Рассеянный склероз можно обнаружить за несколько лет до появления симптомов

Ученые из Мюнхенского технического университета выяснили, что развитие рассеянного склероза можно предсказать по анализу крови за несколько лет до появления первых симптомов заболевания. Результаты исследования будут представлены на 66-м ежегодном собрании Американской академии неврологии (AAN), которое пройдет с 26 апреля по 3 мая 2014 года в Филадельфии.

В мире насчитывается около 2 млн людей, страдающих рассеянным склерозом, при котором в ходе аутоиммунных процессов поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. В результате может происходить нарушение нормальной двигательной активности и чувствительности, падение остроты зрения, а также снижение интеллекта и изменение поведения. Рассеянный склероз достаточно сложно диагностировать на ранних стадиях, так как при поражении небольшого количества нервных волокон их функции компенсируются здоровыми нервными волокнами, и лишь когда процент пораженных волокон приближается к 40-50%, появляются очаговые неврологические симптомы.



«Если наши результаты будут подтверждены на большем количестве людей, это поможет обнаружить у пациентов рассеянный склероз на ранней стадии», - сказала ведущий автор исследования Виола Биберахер (Viola Biberacher). - Обнаружение болезни до появления симптомов означает, что мы сможем лучше подготовиться к лечению и, возможно, даже предотвратить эти симптомы».

В исследовании приняли участие 32 здоровых человека, у половины из которых позднее был диагностирован рассеянный склероз. У всех испытуемых за 2-9 месяцев до первой атаки болезни брали кровь для анализа.

Как показали результаты исследования, среди тех, у кого позже развився рассеянный склероз, у семи человек в крови были обнаружены антитела к белку KIR4.1, у двоих уровень активности этих антител был пограничным и еще у семи человек тест на антитела дал отрицательный результат. В крови группы здоровых людей антител к белку KIR4.1 обнаружено не было.

Также исследователи проследили, каков был уровень антител у страдающих рассеянным склерозом за шесть лет до и после начала заболевания. Оказалось, что антитела к KIR4.1 уже присутствовали в крови людей за несколько лет до появления у них первых симптомов рассеянного склероза. Концентрация антител в крови в этот период была различной в зависимости от времени и отдельных людей.

«Далее необходимо будет подтвердить полученные результаты на более обширной группе людей и определить, за сколько лет до начала заболевания начинается развиваться иммунный ответ», - отметила профессор Биберахер.

В психотерапию терминальных больных предложили вернуть ЛСД

Исследование швейцарских психиатров показало, что прием психоделика ЛСД способен улучшить психологическое состояние смертельно больных людей без возникновения серьезных побочных эффектов. Результаты работы, по словам исследователей, «первой за последние 40 лет, которая оценила безопасность и эффективность ЛСД как дополнения к психотерапии», были представлены в журнале *The Journal of Nervous and Mental Disease*.

Ранее считалось, что такие психоактивные вещества, как например, марихуана, MDMA (метиллендиоксиметамфетамин, или экстази), псилоцибин (волшебные грибы) или ЛСД (диэтиламид d-лизергиновой кислоты), имеют высокий потенциал злоупотребления и не должны иметь медицинского применения. Однако в последние годы накапливается все больше данных о том, что эти соединения могут оказывать положительный терапевтический эффект, и последнее исследование добавляет к ним новые сведения.

Небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния ЛСД на самочувствие больных, одобренное Федеральным управлением общественного здравоохранения Швейцарии и Управлением по продуктам и лекарствам США (FDA), было проведено в офисе швейцарского психиатра Питера Гассера (Peter Gasser) недалеко от Берна. В исследовании приняли участие 12 пациентов, находившихся на терминальной стадии заболевания (у большинства из них был диагностирован рак).

В исследовании приняли участие 12 пациентов, находившихся на последней стадии заболевания.

Эксперимент состоял из двух



курсов терапии ЛСД, разделенных по времени двумя неделями. Разовое действие препарата длилось около десяти часов, после чего больные спали в офисе под наблюдением психотерапевта или его ассистента.

Спустя два месяца после начала экспериментальной терапии у всех восьми участников исследования, получавших полную дозу ЛСД (200 микрограмм), показатели тревожности снизились на 20%, а у четырех пациентов, получавших активное плацебо (20 микрограмм ЛСД), состояние, напротив, ухудшилось. Однако ни у одного из участников исследования не было выявлено побочных эффектов, связанных с действием препарата - паники, суицидального настроения или психоза.

«Их тревожность надежно снизилась, - отметил профессор Гассер, наблюдавший пациентов в течение года после проведенной терапии.

Большинство пациентов сочли курс ЛСД полезным. «После этой терапии я стал более эмоциональным, сказал в интервью *The New York Times* Питер, один из участников эксперимента, - и это не значит всегда быть веселым. Но я думаю, что лучше сильнее чувствовать происходящее - лучше быть живым, чем просто функционировать».

Стволовые клетки избавили пациентов от сильных болей в спине

Как показали международные клинические исследования II фазы, одна инъекция стволовых клеток в дегенерирующие межпозвоночные диски уменьшает боль в спине по меньшей мере на 12 месяцев.

Данные клинические испытания основаны на предыдущих доклинических исследованиях, показавших, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) высокой степени очистки способны восстановить структуру поврежденного хрящевого диска. Все показатели оказались лучше у тех лабораторных животных, которым вводили инъекции стволовых клеток, по сравнению с контрольной группой животных.

Теперь эти данные подтвердили клинические исследования II фазы с участием 100 пациентов, которые показали, что инъекции МСК, выделенных из костного мозга, сокращают дискогенную боль в спине, обусловленную повреждением или износом межпозвоночных дисков, в среднем более чем на 50 % за один год.

Помимо этого, у участников исследования снизилась потребность в обезболивающих препаратах, улучшилось состояние, сократилась необходимость в нехирургическом лечении и дальнейших оперативных вмешательствах на позвоночнике. Данные результаты были получены у пациентов с умеренной и тяжелой степенью дискогенной боли в спине.



«Это весьма вдохновляющие результаты, которые дают большую надежду облегчить состояние, тяжело поддающееся лечению», - отметил профессор ортопедии и реабилитационной медицины Джереми Бекворт (Jeremy Beckworth) из университета Эмори, принимавший участие в исследованиях.

Полученные данные подготовят почву для клинических исследований заключительной III фазы, которые могут начаться уже в этом году.

medportal.ru

Риск инсульта можно снизить препаратами

Результаты III фазы клинических испытаний показали, что простой комбинацией двух препаратов - клопидогреля и аспирина можно снизить риск инсульта почти на треть по сравнению со стандартной терапией аспирином. Это было обнаружено, когда пациенты, у которых были незначительные или переходные симптомы инсульта, проходили профилактическое лечение этими препаратами, чтобы

предотвратить последующие удары болезнью.

Клиническое испытание, описанное на днях в Журнале медицины Новой Англии, было проведено на нескольких площадках в Китае и разработано в партнерстве с Калифорнийским университетом в Сан-Франциско.

В исследование были включены 5170 человек, которые были госпитализированы после перенесенного легкого ишемического инсульта или инсультоподобных нарушений, известных как транзиторная ишемическая атака (ТИА, или преходящее ишеми-

ческое нарушение мозгового кровообращения), при которых приток крови к мозгу блокируется на короткое время.

Все пациенты были рандомизированы (распределены случайным образом) на две группы, в которых они получали в течение трех месяцев либо только аспирин, либо аспирин плюс клопидогрель – антикоагуляционный препарат. Трёхмесячный период после инсульта считается наиболее критическим для медицинского лечения, так как в этот период очень высокий риск нового инсульта.

В целом от последовавших за этот трёхмесячный период новых ударов инсульта пострадали:

- 8,2% пациентов в группе, принимавшей два вышеуказанных препарата,
- 11,7% пациентов в группе, принимавшей только аспирин.

«Результаты были поразительные», – сказал Клайборн Джонстон, доктор медицины, профессор неврологии и вице-канцлер по исследованиям Калифорнийского университета в Сан-Франциско, руководитель исследования.

Это исследование на китайских площадках называется «Клопидогрель в группах высокого риска больных с острыми цереброваскулярными осложнениями без потери трудоспособности», или сокращённо по-английски CHANCE. Оно почти идентично исследованию, финансируемому Национальными Институтами Здоровья, в которое уже зачисляются пациенты в Соединенных Штатах, в том числе на базе Калифорнийского университета в Сан-Франциско. Это исследование называется «Тромбоцитоориентированное ингибирование в новых ТИА и лёгком ишемическом инсульте», или сокращённо POINT.

«Если POINT подтвердит результаты, полученные в китайском исследовании CHANCE, то на этом мы закончим проверку, и комбинация двух лекарств становится стандартом медицинской помощи», сказал Джонстон. «Любой человек после транзиторной ишемической атаки или лёгкого инсульта будет получать клопидогрель в сочетании с аспирином».

Важность проведения американской части исследования POINT объясняется различиями генетических особенностей, факторов риска и медицинской практики в Китае и США, которые могут привести к различиям в результатах, полученных в Китае и других странах. Джонстон является руководителем исследования POINT.

Инсульт в Китае и Соединенных Штатах

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире и является четвертой по значимости причиной смерти в Соединенных Штатах Америки.

Более 795000 людей в США получают удар инсульта ежегодно, из них 133000 случаев заканчиваются смертельным исходом (по данным американского Центра по контролю и профилактике заболеваний).

Ещё 300000 человек в США заболевают ТИА (преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения) каждый год.

Многие удары инсульта бывают незначительными – короче по продолжительности, чем полномасштабный инсульт и обычно не оказывают никаких затяжных воздействий на здоровье. В Китае, например, около 3 миллионов новых инсультов происходит каждый год, и около 30 процентов из них являются незначительными.

Протокол исследования CHANCE был разработан Джонстоном и его коллегами из больницы Тяньтань в Китае. Ведущий автор исследования – доктор медицины Ёнгджун Ван (Пекин, больница Тяньтань).

В Китае инсультов ежегодно бывает во много раз больше, чем в США из-за размеров населения и более высокой частоты инсультов, что позволило исследователям всего за три года на 114 клинических базах обследовать 41561 пациентов и записать в исследование 5170 пациентов.

Повышенный риск последующего инсульта

Причина незначительных атак нарушения мозгового кровообращения та же, что и у полномасштабного инсульта: тромб вызывает блокировку кровеносных сосудов, которые питают мозг кровью, насыщенной кислородом. Но у пациентов с ТИА и многими незначительными инсультами сгусток крови быстро уходит, как правило, в течение нескольких минут, в связи с естественными механизмами, присутствующими в организме человека и предназначенными для борьбы с такими сгустками.

Тем не менее, в течение нескольких недель после ТИА или легкого инсульта, есть большой риск того, что образуется другой сгусток крови, вызывая дополнительные удары, возможно даже полномасштабный инсульт. От 10 до 20 процентов людей, испытавших ТИА или малый инсульт, в течение трех месяцев получают последующий инсульт.

Из-за этого риска следующего инсульта, первые 90 дней после инсульта или ТИА являются наиболее важным периодом для медицинского лечения. В настоящее время эти пациенты в целях профилактики новых ударов получают только аспирин. Целью исследования CHANCE было определение того, является ли комбинация клопидогреля с аспирином более эффективной, чем монотерапия аспирином.

Эти два препарата, в основном, работают по одному и тому же принципу – они являются антитромбоцитарными агентами, предотвращающими агрегацию тромбоцитов в потоке крови. Сочетание этих двух препаратов обычно используется для пациентов с сердечными приступами, но до сих пор не было никаких адекватных клинических данных, доказывающих, что эти препараты снизят риск повторного инсульта более эффективно, чем аспирин.

Источник: www.medicalnewstoday.com



Путь без тромбоза

Для профилактики тромботических осложнений

- инфаркта миокарда
- инсульта
- тромбоза периферических артерий

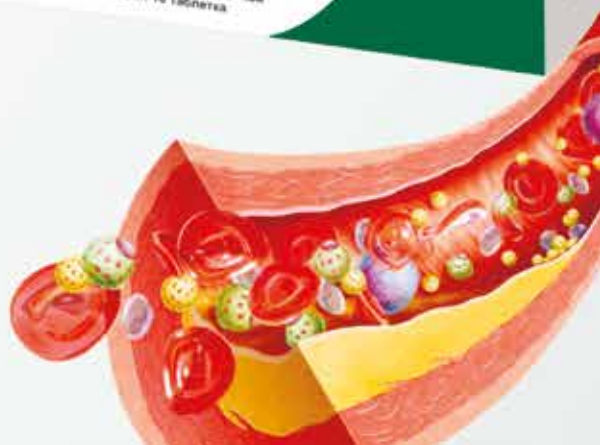
Лечение

- Острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркта миокарда без зубца Q) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

Регистрационное удостоверение
РК-ЛС-5N®017974 30.07.2013

Разрешение на рекламу
№ 4253



Показания к применению

- профилактика ишемических нарушений у больных атеросклерозом (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий);
- острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий - по 75 мг 1 раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом - в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) - начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг/сут, рекомендуемая доза - 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения до 1 года.

Для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) - по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Попыт применения у пациентов с ХПН или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

Побочные действия

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, понос, боль в животе, диспепсия
- ушибы
- кровотечение на месте пункции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лекарственному средству и компонентам препарата
- состояния с повышенным риском кровотечения, острое кровотечение (например, при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии)
- выраженное нарушение функции печени
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Плагрил усиливает торможение коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой. Повышает риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения на фоне НПВП.

Плагрил не изменяет ни общей потребности в гепарине, ни действия гепарина на свертывание крови. Одновременное длительное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия Плагрила на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить кровотечение.

Безопасность совместного применения клопидогрела с другими тромболитиками еще не установлена, и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Антацидные средства не изменяли показатели абсорбции Плагрила.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности.

Омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и клорамфеникол и другие препараты, подавляющие CYP2C19: совместное применение с Плагрилом приводит к снижению лекарственных концентраций активного метаболита Плагрила и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермента CYP2C19, с помощью которого Плагрил метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Плагрила с данными препаратами.

Ингибиторы протонной помпы: возможно взаимодействие между Плагрилом и всеми препаратами этого класса, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы, если это не абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ и антациды влияют на антиагрегантную активность Плагрила, нет.

Особые указания

С осторожностью назначают больным с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, оперативных вмешательств, коагулопатии и др. При планируемых хирургических вмешательствах (если антиагрегантное действие нежелательно) курс лечения Плагрилом следует прекратить за 7 дней до операции.

При лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени следует учитывать возможность развития геморрагического диатеза. Рекомендуется регулярный контроль лабораторных показателей функции печени.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения Плагрила кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные также должны информировать врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или, если врач назначает новое для пациента лекарственное средство.

При появлении симптомов чрезмерной кровоточивости (кровоточивость десен, меноррагии, гематурия) показано исследование системы гемостаза (время кровотечения, количество тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не установлено влияние приема Плагрила на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту