

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Гульназ Кайшибаева:
Инсульт – глобальная
эпидемия**

**Руководство
по головокружениям
и нарушениям
пространственной
ориентации**

**Парадоксы диагноза
«Синдром вегетативной
дистонии»**

**Современные
возможности
нейропротекции
при артериальной
гипертензии у пожилых**

**Традиционные
и перспективные
методы оценки риска
инсульта**



№3 (49), 2015

**Неврология
Психиатрия**

АКТОВЕГИН®

Депротенинизированный гемодериват

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Разрешение № 4071 от 18.04.2013 г.

Мощный антигипоксant, обеспечивающий энергетические потребности клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии

Показания

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе инсульты, черепно-мозговые травмы и их последствия)
- гипоксические состояния органов и тканей различного генеза
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы)
- диабетическая полинейропатия

Способ применения и дозы

Актовегин® раствор для инъекций применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриартериально; совместим с изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором декстрозы. В зависимости от тяжести клинической картины, начальная доза составляет 5-20 мл внутривенно или внутриартериально; в дальнейшем по 5 мл в/в или медленно в/м ежедневно или несколько раз в неделю. **Таблетки.** Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания. Внутрь назначают по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды.

Дозы в зависимости от показаний:

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга: от 5 до 25 мл (200 - 1000 мг в сутки) внутривенно ежедневно в течение двух недель, последующим переходом на таблетированную форму приема. **Нарушения мозгового кровообращения и питания, такие как ишемический инсульт:** 20-50 мл (800 - 2000 мг) в 200-300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутривенно капельно ежедневно в течение 1 недели, далее по 10 - 20 мл (400 - 800 мг) внутривенно капельно - 2 недели с последующим переходом на таблетированную форму приема. **Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия:** 20-30 мл (800 - 1000 мг) препарата в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутриартериально или внутривенно ежедневно; продолжительность лечения 4 недели. **Диабетическая полинейропатия:** 50 мл (2000 мг) в сутки внутривенно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму приема - 2-3 таблетки 3 раза в день не менее 4-5 месяцев. **Венозные язвы нижних конечностей:** 10 мл (400 мг) внутривенно или 5 мл внутримышечно ежедневно или 3 - 4 раза в неделю в зависимости от процесса заживления. Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Побочные действия: аллергические реакции, крапивница; внезапное появление жара, повышение температуры, анафилактический шок. **Противопоказания:** аллергическая предрасположенность к компонентам препарата Актовегин®. **Лекарственные взаимодействия:** не установлены. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций 40 мг/мл - 2,5 и 10 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 10% - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 20% - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе декстрозы) 10% - 250 мл; таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. **Особые указания:** внутримышечно желателно вводить медленно не более 5 мл, так как раствор является гипертоническим. В виду возможности возникновения анафилактических реакций рекомендуется перед началом терапии проведение пробной инъекции. **Беременность и лактация:** применение препарата Актовегин® допускается. **Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:** не влияет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

Takeda

В целях контроля безопасности и качества препаратов компании «Такед» необходимо сообщать любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу: «Такед Остевропа Холдинг ГмбХ» г. Алматы, ул. Шашкина 44, Тел. +7 (727)2444004, Электронная почта DSO-KZ@takeda.com

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 3 (49), 2015

Неврология. Психиатрия

Учредитель:
ОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
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
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, Пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые коллеги!



По данным ВОЗ, ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6–6,6 млн человек. Несмотря на значительные успехи достигнутые в лечении и профилактике острых нарушений мозгового кровообращения, инсульт остается одной из основных причин смертности и ведущей причиной инвалидизации населения во всем мире.

Эту проблему в своем интервью поднимает председатель ОО «Лига неврологов – НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», к.м.н. Г.С. Кайшибаева.

В номере вы сможете ознакомиться с Руководством по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации.

Рубрика «Новости доказательной медицины» представляет статьи по полинейропатии, постинсультным когнитивным нарушениям, депрессии.

Клуб неврологов в этом номере мы посвятили синдрому вегетативной дистонии. Практическим врачам будет интересна статья из рубрики «Клинический случай» по множественной мононейропатии у больного с неходжкинской лимфомой.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в секции «Патогенетическая терапия в неврологии», которая будет проходить в рамках II регионального Международного конгресса в г. Актобе (20 мая) и г. Караганда (22 мая).

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ

Гульназ Кайшибаева: Инсульт – глобальная эпидемия 6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководство по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации. *Тринус К.Ф., Клауссен К.Ф.*..... 10

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». *Воробьева О.В.* 28

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями: дизайн исследования ARTEMIDA. *Alla Guekht, Ingmar Skoog, Amos D. Korczyn, Vladimir Zakharov, Martin Eeg, Ulf Vigonius* 34

Доверие в системе отношений врача и пациента и психологические факторы его формирования. *Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А.* 42

Опыт применения препарата Витаксон® в лечении полинейропатий. *Тулебаев Р.М., Хван В.Е., Косжанова С.Е., Адильхан Ж.К., Джунисова Г.Т., Косаев Н.Т., Умиргалиева А.Т., Бекжанова С.А., Усенова А.А., Курманбаев М.* 48

ОБЗОРЫ

Применение экстракта Ginkgo biloba (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Левин О.С.* 54

Современные возможности нейропротекции при артериальной гипертензии у пожилых: роль нитрендипина 60

ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта. *Широков Е.А.* 67

Нейроксон в лечении больных с ишемическим инсультом. *Никонов В.В., Мищенко В.Н., Здесенко И.В.* 74

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ

Парадоксы диагноза «Синдром вегетативной дистонии». *Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В.* 83

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия. *Овсянников С.А.* 92

Моторная мультифокальная нейропатия с блоками проведения (обзор литературы и описание двух клинических случаев). *Кушнир Г.М., Иошина Н.Н., Самохвалова В.В., Крылова А.Н., Кузина О.С., Ибрагимова Л.Р., Сидоренко Н.А.*..... 98

Рентгенологический метод в диагностике заболеваний суставов. *Светлова М.С.*..... 104

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Депрессия и инсомния у пациентов с ИБС. *Акарачкова Е.С., Котова О.В., Рябоконе И.В.* 108

Концептуальные основы экзистенциально-личностного восстановления больных с первым психотическим эпизодом. *Осокина О.И.* 114

Применение вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. *Медведев В.Э.* 124

БОЛЬ В СПИНЕ: КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

Болевой синдром в спине: механизмы развития и подходы к комплексной терапии. *Мартынов М.Ю.* 130

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай множественной мононейропатии у больного с неходжкинской лимфомой. *Кушнир Г.М., Савчук Е.А., Иошина Н.Н., Новиков Н.Ю., Бережной А.В., Кузина О.С.* 136

НОВОСТИ 140

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор

SANOFI 

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818
E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Инсульт – глобальная эпидемия

По данным ВОЗ, ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6–6,6 млн человек. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении и профилактике острых нарушений мозгового кровообращения, инсульты остаются одной из основных причин смертности и ведущей причиной инвалидизации населения во всем мире.

О том, что является причиной инсультов, кто входит в группу риска и есть ли возможность уберечься от этого грозного заболевания, мы беседуем с к.м.н. Г.С. Кайшибаевой, заведующей кафедрой неврологии КазМУНО, председателем ОО «Лига неврологов – НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева».

– Гульназ Смагуловна, то что нарушения мозгового кровообращения представляют собой важнейшую медико-социальную проблему не вызывает ни у кого сомнения. Какую долю в структуре цереброваскулярных болезней занимает инсульт? Есть ли достоверные данные о заболеваемости и смертности от инсульта в РК?

– Безусловно, в силу тяжести неврологических, психологических последствий и социального бремени, проблема острых нарушений мозгового кровообращения является од-



ной из самых актуальных не только у нас, но и во всем мире. В 2004 году ВОЗ в своем ежегодном информационном бюллетене объявила инсульт глобальной эпидемией.

В первом полугодии 2014 года 21% от общего числа умерших в Казахстане составили случаи смерти от болезней системы кровообращения, что примерно 165 человек на 100 тыс. населения. Смертность от сосудистого поражения головного мозга составила в первом полугодии 2014 года – 55,95 на 100 тыс. населения.

Нужно отметить, что благодаря государственной программе по контролю заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (БСК), в том числе от инсультов, эти показатели ежегодно снижаются.

– Насколько проблема диагностики ТИА решена на сегодняшний день в Казахстане?

– Сложно сказать, насколько решена проблема транзиторных ише-

мических атак (ТИА) в Казахстане. Это процесс длительный. Как и во всем мире, в Казахстане относительно недавно стали обращать пристальное внимание на ТИА. И, как и во всем мире, основная проблема диагностики ТИА – это все-таки проблема обращаемости. Поскольку процесс кратковременный, самостоятельно купирующийся без каких-либо остаточных клинических проявлений, пациенты не всегда обращаются к врачу, особенно экстренно. В лучшем случае, могут обратиться спустя несколько дней, после работы, в выходной день и т.д. В этой ситуации задача врача – выяснить наличие в анамнезе факта ТИА и далее уже выяснять непосредственно возможную причину. Все необходимые при ТИА диагностические процедуры: МРТ головного мозга, ультразвуковое исследование сосудов головного мозга, клинические лабораторные исследования доступны в крупных городах, областных и в ряде районных стационаров, частных медицинских центрах. В 2013 году был

разработан и утвержден клинический протокол диагностики и лечения ТИА. Усилиями коллектива ОО «Лига неврологов – НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» неоднократно проводились обучающие мастер-классы для врачей неврологов и терапевтов по диагностике и лечению данного состояния. В настоящий момент на кафедре неврологии КазМУНО магистрантом проводится научная работа по ТИА у пациентов молодого возраста. Результаты данной работы позволят оптимизировать диагностику, первичную и вторичную профилактику этого состояния у молодых пациентов.

– Расскажите, пожалуйста, о современных подходах терапии больных с ТИА. Какова вероятность предотвратить развитие в дальнейшем самого инсульта и связанных с ним осложнений?

– Современные подходы в терапии больных с ТИА предполагают коррекцию факторов риска и медикаментозную терапию, направленную на улучшение реологических свойств крови (антиагрегантные, антикоагулянтные препараты) и оптимизацию метаболических процессов головного мозга (нейропротективные препараты, нейрометаболические препараты). Обратите внимание, на первом месте стоит коррекция факторов риска. Задача врача – выявить факторы риска и разработать индивидуальную программу их коррекции, задача пациента – этим рекомендациям следовать. Только в таком равновесном тандеме возможна адекватная, результативная профилактика инсульта после перенесенной ТИА.

Среди основных причин ТИА выделяют: атеросклероз брахиоцефальных сосудов, симптомный каротидный стеноз (до 50%), кардиогенные эмболии, коагулопатии, ангиопатии, обусловленные артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом, аномалии развития каротидных и позвоночных артерий, употребление наркотиче-

ских препаратов, кальциевых курительных смесей, табакокурение, применение оральных контрацептивов, синтетических женских гормональных препаратов, применяемых с иной целью (в протоколе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению). Факторов, как видите, достаточно много. Но, по сути, часть из них является следствием одного процесса. Например, ожирение вызывает артериальную гипертензию, сахарный диабет, нарушение дыхания во сне (синдром ночного апноэ), и, как следствие, ангиопатию, изменение реологических свойств крови, и, как конечный результат – ТИА. В 2013-2014 годах была проведена масштабная программа «ТИА – выбери правильный путь!», которая включала в себя ознакомление населения с первыми симптомами ТИА с помощью тематических листовок, раннюю диагностику ТИА и разработку индивидуального плана коррекции факторов риска и лечебных процедур. Результаты этой программы показали, что при правильно подобранной индивидуальной программе после перенесенной ТИА можно снизить количество инсультов после этого состояния у 84,9% пациентов. Но для этого, как я уже сказала выше, медикаментозного лечения будет недостаточно. Пациент должен максимально выполнять разработанные рекомендации по оптимизации образа жизни.

– Какова стратегия мероприятий, направленных на профилактику ОНМК?

– Если речь идет о первичной профилактике инсульта, то нужно выделить две основные стратегии – одна популяционная и направлена на работу со здоровым населением. Другая – стратегия высокого риска, которая больше направлена на врачей – максимально повысить выявляемость пациентов с высоким риском инсульта. Основное направление, которое нужно постоянно популяризировать – здоровый образ жизни. Необходимо внедрять среди населения культ

здорового образа жизни. Это те элементарные правила, выполнение которых, как показывает практика, наиболее затруднительно. Что к этому относится:

1. Здоровый сон – не менее 7-ми часов ночного сна. Не лишайте себя сна, организму нужен отдых.

2. Рациональное питание. В Казахстане любят жирную питательную пищу, но имело бы смысл ограничить количество такой еды и добавить больше овощей.

3. Регулярная физическая активность. Движение – это жизнь! Древний постулат, но сейчас, в условиях массовой гиподинамии, актуален как никогда. Не нужно приобретать дорогие абонементы в дорогие и престижные фитнес-клубы. Начните с прогулок пешком, старайтесь как можно меньше пользоваться лифтом, устраивайте семейные прогулки на выходных в горы и окрестности города.

3. Контроль веса. Большая проблема для наших пациентов, которая вытекает из двух предыдущих. Необходимо понять, что ожирение – это болезнь, которую легче предотвратить, чем лечить. Наши пациенты часто ссылаются на то, что в семье все полные, что это генетическая предрасположенность. Однако мировая наука говорит о том, что только 8% населения земного шара имеют генетические причины ожирения. Все остальное, то есть 92% – это алиментарное ожирение, связанное с питанием. Необходимо кардинально менять свой рацион, как количественно, так и качественно.

4. Отказ от вредных привычек – курение, алкоголь.

5. Контроль имеющихся патологий – контроль АД, контроль сахара крови, контроль уровня холестерина, регулярный прием препаратов для коррекции АД и сердечного ритма.

В отношении второй стратегии – врачебной: институтом неврологии была разработана программа, направленная на выявление пациентов высокого риска на амбулаторном приеме, на уровне первичного звена, в стационаре. Было

подготовлено много раздаточного материала со шкалой ABCD2, которая помогает оценить прогноз пациента в отношении развития инсульта после перенесенной ТИА. В данной шкале учитываются давление, возраст, симптомы заболевания, их длительность и сахарный диабет в анамнезе. Так, если у пациента артериальное давление выше показателя 140/90 мм рт.ст., следует прибавить один балл. Еще один, если возраст превышает 60 лет. Два балла дает слабость в руке и/или ноге с одной стороны тела, а еще один, если есть нарушения речи, но без слабости в конечностях. Затем необходимо оценить длительность описанных симптомов. Если они не проходят за 1 час, тогда врач прибавляет еще два балла, и один, если они длятся от десяти минут до 1 часа. Еще один балл – за диабет в анамнезе. Таким образом, самый высокий риск инсульта у тех, кто набирает шесть-семь баллов. В этом случае вероятность риска инсульта на второй день составляет 8%, а на 90-ый день целых 18%. Если средний балл – четыре-пять, тогда вероятность снижается до четырех, шести и десяти % соответственно.

– Несмотря на достаточно широкий спектр препаратов с антиагрегантным действием, нейропротективных лекарственных средств, риск повторного инсульта достаточно высок. С чем это связано?

– Инсульт, за исключением редких случаев, это критическая ситуация для организма, которая говорит о том, что компенсаторные механизмы истощены. Инсульту предшествуют годы неконтролируемой артериальной гипертонии, сердечная аритмия, длительный неконтролируемый сахарный диабет, ожирение со всеми сопутствующими ему осложнениями – и это лишь часть самых распространенных причин, которые ведут к инсульту. Применение всего арсенала современных препаратов не спо-

собно восстановить нарушенное равновесие в организме за короткий срок – 3-6-12 месяцев. Медикаментозная профилактика – это лишь малая доля во вторичной профилактике инсульта. Пациент должен осознать и принять необходимость изменения своего образа жизни, начиная от режима труда и отдыха и заканчивая рациональным питанием. А современные фармакологические средства, о которых Вы упомянули, помогают компенсировать уже имеющиеся катастрофические изменения, насколько это возможно. Но, повторюсь, без изменения образа жизни, без самооздоровления лекарственные препараты, к сожалению, глобально не защитят от повторения инсульта. Вот с чем, на мой взгляд, связана проблема частых повторных инсультов.

– Какие цереброваскулярные заболевания и патологические состояния приводят к инсульту (геморрагическому, ишемическому) у детей? Насколько благоприятен исход лечения субарахноидального кровоизлияния у детей и каков долгосрочный прогноз?

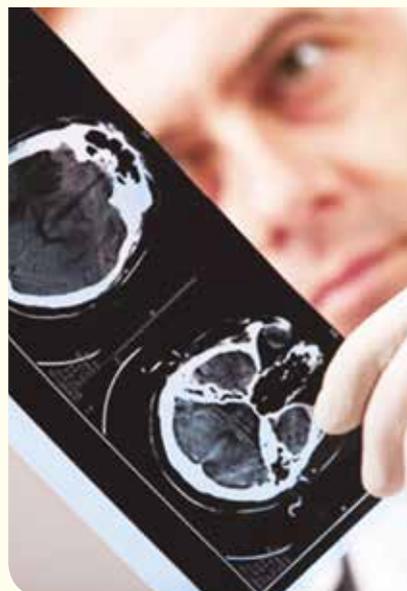
– Будучи взрослым неврологом, скажу, что у детей инсульт чаще происходит вследствие травмы, в том числе родовой, аномалий развития и заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний крови, коагулопатий. У старшей группы присоединяются сахарный диабет, артериальная гипертония. Считается, что реабилитация пациентов детского возраста, перенесших инсульт, более благоприятна. Это обусловлено тем, что нервная система детей развивается. В случае же с пациентами взрослыми речь идет о восстановлении утраченных функций, навыков или адаптации к дефициту. Что касается субарахноидальных кровоизлияний у детей, то при своевременной диагностике и адекватном лечении, они, чаще, заканчиваются выздоровлением.

– Как часто диагностируются постинсультные когнитивные нарушения?

– По разным данным, когнитивные нарушения в первые 3 месяца после инсульта развиваются у 23–70% больных. К концу первого года количество больных с нарушением памяти уменьшается до 11–31%. Более грубые нарушения, такие как деменция, составляют до 26%. Причем с возрастом имеется тенденция к её увеличению. Мы говорим о предполагаемых цифрах. Частота диагностики данного состояния в разы ниже. И пациенты, и врачи зачастую не уделяют когнитивным нарушениям должного внимания. Основной акцент смещается на двигательные и речевые нарушения при инсульте и их коррекцию. Причинно-следственную связь инсульта и когнитивных нарушений также сложно проследить, поскольку не всегда врач владеет информацией о том, каким пациент был до инсульта. В случае наличия когнитивных нарушений до инсульта, риск их усугубления будет значимо выше. И в свете этого, еще один совет по профилактике инсульта и его осложнений – заставляйте ваш мозг постоянно работать. Можно проводить легкие арифметические вычисления в уме, заучивать стихи, интересные высказывания, играть в логические игры (шахматы, нарды и др.), изучать иностранные языки. Лучшая профилактика когнитивных нарушений – это познание нового.

– Какие современные технологии нейрореабилитации используются в отечественной клинической практике? Внедрены ли в Казахстане транскраниальная магнитная стимуляция, роботизированная терапия с использованием экзоскелетов и другие методы неинвазивной стимуляции мозга?

– В последние годы не только неврологи, травматологи, кардиологи и другие специалисты, но и организаторы здравоохранения уделяют



пристальное внимание вопросам реабилитации. В начале 2014 года в нашей стране был разработан стандарт по реабилитации, в том числе и неврологических больных. Это создает правовое и медицинское «поле». На основе стандарта создаётся служба реабилитации, разрабатываются протоколы реабилитации пациентов с последствиями заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы, травм и т.д. Что касается перечисленных Вами технологий, то они у нас есть. В Астане давно и эффективно работают отделение нейрореабилитации в Национальном центре нейрохирургии и Республиканский детский реабилитационный центр.

– Проводятся ли в Казахстане образовательные программы, направленные на повышение медицинской грамотности населения, приверженности к профилактическому лечению?

– Этим по роду службы занимаются центры здорового образа жизни (ЗОЖ). Насколько я знаю, ими созданы и транслируются по ТВ социальные ролики о первых симптомах инсульта.

Как я говорила ранее, в рамках реализации программы «ТИА – выбери правильный путь!» мы подготовили и раздали огромное количество популярных брошюр,

в которых доступным языком излагаются причины, симптомы, факторы риска, тактика и способы лечения и профилактики не только ТИА, но и инсультов.

– Ваш прогноз на эпидемиологическую ситуацию по инульту, заболеваемости и смертности на ближайшие годы.

– Прогнозы строить – неблагоприятное дело. В целом, во всем мире все усилия специалистов и организаторов здравоохранения направлены на создание и проведение мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от инсультов. Наша страна не исключение. С 2011 года у нас создаются локальные инсультные центры, которые оснащаются всем необходимым. Подготовлены специалисты, в том числе сосудистые нейрохирурги, реабилитологи.

Учитывая опыт стран, имеющих «инсультные программы», скажу, что в первые годы их реализации число инсультов как бы возрастает. Это связано с организацией службы, своевременной госпитализацией, учетом и т.п. Вместе с тем, снижается смертность. Это, в свою очередь, обусловлено налаживанием оказания специализированной помощи в инсультных центрах, в том числе тромболизиса, сосудистой нейрохирургии, эндоваскулярной хирургии, ранним

началом реабилитации пациентов с мультидисциплинарным подходом. На мой взгляд, надежда должна быть подкреплена реальными действиями.

– Какие направления оптимизации оказания специализированной помощи пациентам с ОНМК, на ваш взгляд, необходимо развивать.

– Имеющаяся у нас в стране программа мониторинга болезней системы кровообращения (БСК), в том числе инсультов, работает. В целях совершенствования «инсультной службы», на мой взгляд, помимо локальных необходимо создание региональных и центрального инсультного центра или делегирование таких полномочий имеющимся центрам в крупных городах, столице. Это нужно, прежде всего, для координации действий посредством ведения единого учета (регистра), единой системы оказания помощи, контроля за соблюдением протоколов диагностики и лечения, разработки и/или совершенствования имеющихся клинических протоколов и руководств, единой методологии подготовки специалистов и т.п.

– Гульназ Смагуловна, большое спасибо за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

Руководство по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации



Тринус К.Ф., Клауссен К.Ф.
Нейроотологическое и эквилибриометрическое общество,
г. Бад-Киссинген, Германия
Научно-практический центр профилактической и клинической медицины
Государственного управления делами, г. Киев

Сравнительная характеристика методов диагностики головокружений проводится на основе концепции вестибулярной системы, краеугольным камнем которой является гипотеза, что формирование всех типов головокружений происходит при участии вестибулярной системы, которая анатомо-физиологически организована в четыре проекции: вестибулокорковую (сенсорную), вестибуломоторную, вестибуловегетативную и вестибулолимбическую. Вестибулокорковую проекцию исследуют при помощи анамнеза, опросников и ВВП.

Методы исследования вестибулокорковой проекции

Несмотря на то что в научной литературе головокружение описывают тремя-четырьмя терминами, такими как истинное головокружение, нарушение координации, предобморочное состояние и легкость в голове, реально оно намного разнообразнее. Часто ранний этап болезни пропускают как больные, так и врачи. Все начинается с легких приступов неясного головокружения. На протяжении нескольких месяцев их длительность увеличивается, а интенсивность нарастает. Присоединяются головные боли, которые вскоре становятся непереносимыми, тошнота, приступы рвоты, вплоть до потери сознания. На этом этапе больной обращается к врачу, но в общей структуре симптомов заболевания головокружение зачастую игнорируют и пациенты, и врачи, поскольку на первый план выходят «более важные симптомы». И только ак-

центирование внимания пациента на головокружении помогает ему вспомнить, что болезнь началась именно с него. Описание головокружения дается больному нелегко, имеются трудности с подбором соответствующих терминов, характеризующих его состояние. Головокружение зачастую ощущается как нарушение восприятия пространства и движения. Больные отмечают, что земля уплывает из-под ног, предметы расплываются или дребезжат и чувствуется что-то неправильное в глазах (стеклянные глаза, макроспия, микроспия) или в голове. При просьбе точно указать направление уплывания земли или предметов пациенты в основном этого сделать не могут. Иногда они указывают, что голова заключена в стеклянную сферу или шлем.

Симптомы могут быть спровоцированы движениями головы или поездкой в автомобиле, метро или лифте. Обычно их сопровождает отрицательное эмоциональное восприятие ситуации: появляются

страх смерти, жалобы на ощущение нездоровья, боязнь закрытых (клаустрофобия) или открытых (агорафобия) пространств. Многие больные жалуются на непереносимость определенных видов транспорта (кинетозу). Другие пациенты отмечают дискомфорт на высоте (акрофобия), неуверенность в сумерках и темноте (никтофобия). Они не могут следить за движущимися предметами (оптокинеза), жалуются на нарушения равновесия, трудности при спускании по лестнице (десцендофобия), кратковременные потемнения в глазах и кидания в сторону. Только 4–5% из них могут четко охарактеризовать истинное головокружение, указать его направление, скорость и другие параметры.

Одним из наиболее популярных опросников в области вестибулологии является нейроотологическая анамнестическая система Клауссена. Использование данного метода особенно эффективно при статистических исследованиях больших

контингентов. Возможны два варианта интерпретации результатов. Первый, наиболее простой, когда подсчитывают количество больных, имеющих такую жалобу (Biswas, 2002). Другой – определение I_c индекса выраженности, который характеризует количество признаков данной группы, приходящихся на одного пациента (например, типов головной боли или параметров головокружения). Индекс выраженности определяют как отношение суммы симптомов этой группы к количеству обследованных.

Вестибулярные вызванные потенциалы. ВВП означают ответы, полученные из ЭЭГ с помощью синхронной суммации. При предъявлении больному вестибулярного стимула и записи ЭЭГ в зарегистрированном ответе ожидаемый сигнал в вестибулярной системе теряется в шумах спонтанной ЭЭГ. Однако если запомнить определенное количество таких записей в памяти компьютера и просуммировать их, спонтанные ритмы уменьшатся в амплитуде, а ответ сенсорной системы будет обобщен, станет большим, чем шумы. Промышленное производство приборов для регистрации ВВП (анализатор вестибулярной чувствительности) в 90-е гг. XX ст. осуществляла фирма «Галактика» при Киевском политехническом институте. Использовали поворот кресла на угол около 3° за 400–500 мс и регистрировали ЭЭГ. Рассчитанное среднее ускорение было в диапазоне $1\text{--}25^\circ/\text{с}^2$. Этот диапазон ускорений позволяет голове обрабатывать профиль движения кресла с большой точностью. Для длиннотентных ВВП сигнал регистрировали в полосе частот 1–33 Гц при усилении 106, что было оптимальным условием получения полезного сигнала.

Так, 16–20 реализаций с интервалом в 10–15 с оказалось достаточно для получения ожидаемого ВВП. Согласно данным литературы, при названных интервалах удается избежать явлений габитуации и сенсбилизации при накоплении длиннотентных ВП. Такие условия считают оптимальными для записи корковых ответов. Диагностически значимыми являются латентные времена основных экстремумов в диапазоне времени от первых 250 мс до 1 с от момента начала стимула. Метод был независимо разработан в трех странах (Украина, США, Германия), прошел процедуру верификации и цитирован независимыми экспертами НАСА (Contractor Report 3922, №13, 23. USSR Space Life Sciences Digest, 1987, 1988). Результаты, полученные в трех лабораториях, сошлись с коэффициентом совпадения в рамках 95%, что делает полученные данные значимыми с позиции доказательной медицины. Чувствительность метода, которая составила 90,57%, определяли в сравнении с количеством больных, жаловавшихся на головокружения (912 обследований, 672 человека), специфичность – 98,57%. ВВП идентичны как для линейных, так и для угловых стимулов. Такую же чувствительность и специфичность имеют СВП для слуховой патологии. ЭЭГ и СВП в случае вестибулярных нарушений имели чувствительность 33 и 18% соответственно, показывая таким образом высокую чувствительность и специфичность именно ВВП для расстройств данной модальности. Нормативные параметры для ВВП (латентные времена пиков): P_1 – 20–40 мс, N_1 – 60–80 мс, P_2 – 120–150 мс, порог чувствительности находится в пределах $4\text{--}15 \text{ см}/\text{с}^2$, оптимальный диапазон стимула – $15\text{--}20 \text{ см}/\text{с}^2$.

20-бальная шкала экспресс-диагностики нарушений координации движений

Количественная оценка жалоб

Приступы головокружения считают значимыми, если их длительность превышает одну минуту, а частота составляет один раз в месяц. Кроме того, принимают во внимание дополнительные симптомы: головные боли, потемнения в глазах, ночные кошмары, шум в ушах, снижение памяти, депрессии и потери сознания, а также слабость, хроническую усталость, потерю инициативы, изменения восприятия времени и т.д., сочетанные с приступами головокружения. Среди вегетативных симптомов наиболее часто встречаются тошнота, позывы на рвоту, эпизоды рвоты, диарея, потливость и приступы сердцебиения. Стандартизированное описание результатов выглядит следующим образом:

0 баллов – жалобы отсутствуют; 1 балл – жалобы на головокружение >1 минуты; 1 балл – жалобы на головокружение >1 раза в месяц; 1 балл – жалобы на наличие сочетанных симптомов. Возможная комбинация признаков может быть выражена числами от 0 до 3.

Проба Уемуры

Выполняют в четыре этапа: стояние на двух ногах с открытыми глазами; стояние на двух ногах с закрытыми глазами; стояние на одной ноге с открытыми глазами; стояние на одной ноге с закрытыми глазами. Рекомендуется проведение пробы на каждой ноге отдельно, учитывают лучшее. Если больной устойчиво стоит на одной ноге с закрытыми глазами более 10 с., его считают здоровым. Данные пробы Уемуры оценивают по 5-бальной системе: 0 баллов – больной устойчив в течение 10 с. при закрытых глазах на одной ноге; 1 балл – умеренно раскачивается, сохраняя равновесие; 2 балла – использует руки для поддержания равновесия (рука поднимается на уровень плеча); 3 балла – не может устоять на месте, стоит 3–10 с.; 4 балла – не может устоять на одной ноге даже 3 с.; 5 – неустойчив даже на двух ногах при закрытии глаз. Иногда важным признаком является латерализация смещений и направления падения.

Шаговая проба Фукуды

На полу рисуют три концентрические окружности диаметром 0,5, 1 и 1,5 м, в которых чертят четыре перпендикулярные линии. Больному предлагают стать в центре. По команде он делает 100 шагов на месте с закрытыми глазами. При выполнении пробы учитывают три важных параметра: расстояние смещения, угол смещения и вращение (угол поворота). Нормальным является линейное смещение вперед на расстояние в пределах 0,2–1,0 м, на угол до 30° и поворот до 30° . Отсутствие смещения или смещение назад, особенно сочетанное с широким раскачиванием, рассматривают как грубое нарушение. Направление смещения может указывать на латерализацию

периферического поражения. Оценка результатов пробы проводят по 3-балльной шкале: 0 баллов – смещение вперед на расстояние в 0,2–1 м, смещение и поворот на угол $<30^\circ$; 1 балл – смещение $<0,2$ м или >1 м; 1 балл – смещение на угол $>30^\circ$; 1 балл – поворот на угол $>30^\circ$. Примечание: иногда следует корректировать нормативные данные с учетом роста и длины шага пациента.

Письменная проба Фукуды

Больному предлагают с закрытыми глазами написать в столбик цифру «33». Стандартизация результатов выглядит следующим образом: 0 баллов – столбик ровный; 1 балл – столбик волнистый; 2 балла – столбик отклоняется в сторону на угол $>30^\circ$; 3 балла – диаметр.

Слежение

Больной следит за мелким ярким объектом, движущимся в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Предмет располагают на уровне глаз обследуемого. Оценка заключается в следующем: 0 баллов – плавное слежение во всех положениях глаз; 1 балл – слежение негладкое в латеральных положениях; 2 балла – слежение негладкое не только в латеральных положениях; 3 балла – спонтанные движения глаз (нистагм, саккады). Примечание: у сварщиков и лиц, проводящих много времени за мониторами, иногда наблюдают высокоамплитудные спонтанные движения глаз, которые исчезают после нескольких отведений глаз в латеральные положения. Пробу лучше проводить с документированием результатов при помощи электро- или видеонистагмографии.

Проба попадания (индикации)

Больной должен попасть ручкой или карандашом в цель на расстоянии протянутой руки с закрытыми глазами. Результат фиксируют на бумаге или сенсорном экране монитора. Количественная оценка подразумевает: 0 баллов – попадание в диаметр 25 мм; 1 балл – попадание в диаметр 50 мм; 2 балла – попадание в диаметр 75 мм; 3 балла – попадание вне диаметра 75 мм. Направление промаха фиксируют отдельно.

По результатам всех тестов функцию равновесия оценивают от 0 до 20 баллов: 0–4 балла – нормальная функция, 5–9 баллов – малая степень дисфункции, 10–14 баллов – умеренная патология, 15–20 баллов – грубое нарушение, зачастую с органическим компонентом. Согласно данным (n=912), чувствительность такой батареи тестов достигает 93,64%, а время обследования одного больного не превышает 5 минут. Применение цифровой видеокамеры или даже камеры мобильного телефона дает возможность документировать исполнение проб больным. Зафиксировав на голове пациента лазерную указку, врач может количественно оценить раскачивания больного во всех описанных пробах. Сравнение амплитуды раскачиваний в позе Ромберга при открытых и закрытых глазах, а также на мягкой подставке позволяет получить полную информацию, дополнительные данные при фонации, а также результаты более чувствительных проб Унтербергера-Фукуды и Уемуры.

Методы обследования состояния вестибуломоторной проекции

Методы обследования делят на две группы: вестибулоспиальные и вестибулоокулярные (вестибулоокулярные).

Методы, основанные на регистрации вестибулоспиальных реакций, базируются на пробах Ромберга, Унтербергера-Фукуды и Уемуры. Среди первых наиболее популярной стала постурография, которая подразумевает регистрацию смещений центра гравитации (массы). Она основана на оценке веса тензодатчиками, подобно тому, как это делают с помощью напольных весов. При постурографическом обследовании пациент стоит на специальной платформе, а три тензодатчика показывают динамику перераспределения веса больного между ними.

Проводят процедуры длительностью по 20 с. каждая: стояние с открытыми глазами на стабильной платформе; стояние с закрытыми глазами на стабильной платформе; стояние с открытыми глазами на стабильной платформе, помеха зрению создается за счет движущейся перед глазами картинки. Далее платформу опускают, и она оказывается подвешенной на жестких пружинах, затем перечисленные выше процедуры повторяют. Результат представляют в виде площади, покрываемой движениями центра массы, процент увеличения площади при исполнении конкретной процедуры соответствует снижению функции конкретной сенсорной системы.

Увеличение площади

при закрывании глаз соответствует снижению вестибулярной функции, при открытых глазах – зрительной, на подвешенной платформе – соматосенсорной, при демонстрации движущейся картинки – в зависимости от зрения. Чем больше отличие от нормативных значений, тем более выражено нарушение конкретной функции. Следующий шаг, фонация, предложен на основании идеи сенсорной тетрады (четырёх органов чувств, участвующих в формировании пространственной ориентации: вестибулярной, слуховой, зрительной и проприоцептивной функций). На голову больного надевают наушники, в которые подают мелодию, где звук переходит из одного уха в другое, и наоборот. Описанную процедуру повторяют. Фонация может как улучшать исполнение пациентом проб, так и ухудшать (Trinus, 2011).

Обладая множеством положительных особенностей, метод постурографии, однако, не учитывает стратегии движений отдельных частей тела и конечностей при попытках сохранить равновесие, например наклоны головы, шеи, сгибание колен, наклон в поясничном отделе, компенсаторные движения рук и шаги. Оценка функции равновесия производится по единственной точке – смещению центра массы. Именно поэтому объем информации ограничен, что снижает диагностическое значение метода. Согласно данным литературы, его чувствительность находится в диапазоне 35–54%, а специфичность достигает 90% (Di Fabio, 1995).

Профессор Уемура предложил процедуру стояния на

одной ногой с закрытыми глазами для экспресс-диагностики вестибулярной функции. Ее чувствительность оказалась 98,90% (n=912). Недостатком является снижение информативности при заболеваниях нижних конечностей. Для преодоления этого препятствия была предложена 20-балльная шкала экспресс-диагностики нарушений координации движений.

Методы оценки ВОР

Исследования ВОР основаны на двух открытиях, сделанных Барани, согласно которым как вращение здоровых лиц и больных, так и калоризация лабиринтов приводят к появлению систематических движений глаз, нистагма. Нистагменные биения глаз состоят из быстрой и медленной фаз, направление нистагма соответствует таковому быстрой фазы. Калорическая проба признана золотым стандартом диагностики вестибулярной функции. Чаще всего ее проводят по протоколу Дикса-Холлпайка (ирригация на протяжении 30 с. последовательно левого и правого наружных слуховых проходов водой или воздухом при температуре 30 и 44°C). Особенностью калорической пробы является возможность анализировать результаты стимуляции только одного из лабиринтов. При проведении исследований изучают скорость медленной фазы или частоту нистагма. Для установления пареза канала (ПК) рассчитывают разницу между реакциями правого и левого лабиринтов по формуле (Vojrab, Stockwell, 1994):

$$ПК = \frac{(R44^\circ C + R30^\circ C) - (L44^\circ C + L30^\circ C)}{R44^\circ C + L44^\circ C + R30^\circ C + L30^\circ C} \times 100\%$$

Например,

$$\frac{(30 + 50) - (20 + 20)}{30 + 20 + 50 + 20} \times 100\% = 33,33\%$$

Преимущество направления также рассчитывают как процент разницы между направлениями нистагма. Преимущество направления является манифестацией патологической асимметрии, развивающейся в ЦНС, тогда как ПК подразумевает периферическое поражение. Патологическими из-

менениями считают таковые, превышающие 25% как для преимущества направления, так и для ПК. Сегодня такой расчет результатов представляет собой сложную процедуру и имеет в большей степени историческую ценность, хотя до сих пор используется в США. В Европе применяют кульминационную частоту нистагма, которая подразумевает, что временные характеристики физиологических реакций обладают большей диагностической ценностью, чем амплитудные. Особенно удобной является «диаграмма бабочки» по Клауссену. Интерпретацию результатов проводят в соответствии с частотными диапазонами. Повышение частоты нистагма означает гиперрефлексию, снижение ниже нормативных данных – ПК. Преимущество направления документируют при регистрации асимметричного повышения частоты одной из реакций, например при 30° справа. Чувствительность метода для слуховой невриномы до 15 мм составляет 70%, а для невриномы в 15–20 мм она достигает 80–90% при специфичности 90%.

Вращательные пробы разделяют на простые вращательные, синусоидальные (маятниковые), эксцентрические (отолитовые), вращательные пробы с наклонами головы (для инициации сил Кориолиса) и многоосное вращение. При выполнении простой вращательной пробы исследователи оценивают перротаторный (в ходе вращения) и постротаторный (при внезапной остановке) нистагм. Кресло с больным вращают одну минуту по ЧС, делают паузу в одну минуту и затем вращают ПЧС.

Нистагм описывают по следующим параметрам. Усиление – соотношение скорости медленной фазы и скорости движения кресла (американская система), отношение частоты нистагма к частоте движения кресла (европейская система), нормативные показатели – 0,15–0,95. Асимметрия усиления – отношение усиления движений правого глаза к усилению движений левого глаза в %. ПВ – время, за которое

усиление уменьшается до 37% от исходного максимального значения (норма – 5–25 с). Проба имеет ограниченное применение в клинической практике.

Маятниковые пробы выполняют с помощью специальных кресел или авторотации (активной или пассивной, при помощи рук обследующего, движений головы). Голову больного вращают по синусоидальному закону с частотой 0,01–4 Гц. Было выявлено, что биомеханика человеческого тела, в частности шейного отдела позвоночника, не позволяет воспроизвести частоты, превышающие 1 Гц, поэтому для более высоких частот используют авторотационный тест. Здоровые люди обычно легко достигают 3–4 Гц, а некоторые тренированные спортсмены даже 8 Гц. Исследуют также параметры ВОР: усиление, асимметрию, сдвиг фазы, спектральную частоту, функцию когерентности, спектр мощности и кросс-корреляцию. За нормативные данные для этих параметров приняты следующие (возраст – 15–55 лет). Усиление: на частотах 0,01 Гц – 0,25–0,49; 0,02 Гц – 0,37–0,65; 0,04 Гц – 0,44–0,59; 0,08 Гц – 0,49–0,65; 0,16 Гц – 0,50–0,71; 0,32 Гц – 0,50–0,85; 0,64 Гц – 0,50–0,92. Асимметрия усиления – данные нормы не должны превышать 14,76%. Сдвиг фазы – разница фаз между положением глаза и кресла (для здоровых лиц на частотах 0,01 Гц – 16,72–58,62; 0,02 Гц – 6,16–33,97; 0,04 Гц – 2,64–22,53; 0,08 Гц – (-3,69)-(+13,02); 0,16 Гц – (-9,51)-(+12,32); 0,32 Гц – (-14,78)-(+8,45); 0,64 Гц – (-14,96)-(+2,64) (Desmond, 2004). Спектральная частота означает отношение частотного наполнения между входом и выходом, 95% – диапазон нормы. Функция когерентности – это мера того, какую часть выхода вызывает вход, 95% указывает на диапазон нормы. Спектральный анализ показывает частоты компонентов и их гармоник. Кросс-корреляция позволяет оценить общее взаимодействие между двумя наборами данных, в частности, определяют временные отношения между вестибулярным

входным сигналом и выходным движением глаза. Усиление оказалось наиболее вариабельным параметром, а сдвиг фазы – наиболее стабильным и повторяемым.

Отмечена различная чувствительность этой пробы на разных частотах (n=54): 0,01 Гц – 12,96%; 0,02 Гц – 24,07%; 0,04 Гц – 38,89%; 0,08 Гц – 42,59%; 0,16 Гц – 35,19%; 0,32 Гц – 35,19%, 0,64 Гц – 12,96%. Несмотря на широкое распространение описанного метода, его использование вызывает множество проблем, особенно связанных с интерпретацией результатов. Непонятна различная чувствительность на разных частотах, так же как и нет четко обозначенных топографических взаимоотношений конкретных параметров к определенным уровням ЦНС.

Эксцентрические (отолитовые) вращательные пробы чаще используют в научных исследованиях и фактически не применяют в клинической практике. Считают, что проба позволяет оценивать функцию отолитов. Анализируют параметры, описанные для маятникового теста Odqvist et al., 1998. Вращательные пробы с наклонами головы и многоосные вращательные пробы (силы Кориолиса) используют преимущественно для отбора некоторых профессиональных контингентов, когда требования к вестибулярной функции особенно высоки. В этих случаях предметом изучения становится скорее не столько вестибулярная функция, сколько вестибулярная устойчивость, операторская деятельность, изменения биохимических реакций при воздействии вестибулярных нагрузок.

Исследование вестибуловегетативной проекции

К группе объективных методов принадлежат ЭКГ с неврологическими нагрузками и пупиллометрия – видеорегистрация диаметра зрачка при выполнении нагрузочных проб (Norre, Degroote, 1988; Trinus, 2011). Нагрузки могут быть одинаковыми для обоих методов.

Больного укладывают на функциональной кровати. Сначала регистрируют контрольную ЭКГ (и/или пупиллограмму). Далее на протяжении 20 с. проводят одну из следующих неврологических нагрузок:

- проба Такагаши: 10 движений головой с частотой 1 Гц в секторе 90°;
- слежение за ярким предметом, движущимся на расстоянии в 30 см от больного в секторе 30°;
- счет (калькуляция): вычитать по 7 из 100;
- диадохокinez, быстрая пронация – супинация рук;
- реакция на яркий свет и темноту, открывание и закрывание затемненных очков;
- подача резких звуков 60–80 дБА;
- физическая нагрузка – в простейшем случае 10 приседаний, при более точном дозировании нагрузки – тредмил (велозргомтр);
- опускание функциональной кровати на 15 см в течение 10 с.

После выполнения контрольной записи ЭКГ и пупиллограммы проводят пробу и следующую запись, прерываются на несколько минут для восстановления пульса пациента, снова делают контрольную регистрацию и шаг за шагом выполняют следующие пробы. Поскольку в предыдущих исследованиях не обнаружили значительных изменений в параметрах пиков, интервалов и сегментов, анализируют только частоту сердечных сокращений. Предложенная процедура позволяет не просто документировать кардионевроз (F45.3 – соматоформное нарушение), но также установить топографический уровень его появления и развития в ЦНС. Анализ пупиллометрии означает документацию анизокории и описание волнообразных увеличений диаметра зрачка при исполнении проб. Появление последних указывает на наличие и тип головной боли. Описанные тесты находятся в состоянии разработки, поэтому их чувствительность,

специфичность и прочие параметры являются предметом изучения.

Для исследования вестибуло-вегетативной проекции можно анализировать и другие нагрузки. Умеренные нагрузки электромагнитными полями приводят к изменениям не только координации движений, но и кровяного давления.

Пробы для изучения вестибулолимбической проекции

Анализировали параметры всех ВП: вестибулярных, зрительных, слуховых и соматосенсорных, с одной стороны, и данные тональной аудиометрии, с другой: абсолютные значения порогов и коэффициентов корреляции как в общей группе пациентов с вестибулярными нарушениями, так и у лиц с психоэмоциональными нарушениями. У лиц с эмоциональными расстройствами обнаружены достоверные различия данных аудиометрии справа и слева. С точки зрения доказательной медицины, результаты, полученные в одной лаборатории, имеют ограниченное значение. Для повышения значимости данных необходимо повторное изучение в нескольких учреждениях на большей выборке больных.

Особое внимание следует обратить на референтные методы при оценке методов документирования головокружения. В случае функциональных нарушений их точность оказывается недостаточной при использовании нейровизуализации или биохимических, иммунологических, бактериологических подходов. Очевидна выгода от применения видео- и электрофизиологии (вызванных потенциалов, краниокопрографии, нистагмографии). Наилучшим вариантом является полномасштабное обследование.

Этапы диагностики Острого периода

В этот период больной жалуется на интенсивное истинное головокружение с расстройством координации, а также позывами и рвотой, сопровождающимися нарушением

или потерей сознания. Пациента необходимо обследовать в специализированном медицинском учреждении, профиль которого зависит от причины болезни. Врачи скорой помощи должны принимать окончательное решение в какую клинику транспортировать больного. Ниже перечислены типичные этиологии.

Травма головы. Такая травма не вызывает затруднений диагностики. Критериями тяжести являются: рвота и даже кратковременная потеря сознания, конфузия или дезориентация. Если больной соответствует названным критериям, его следует транспортировать в нейрохирургический стационар. МРТ важна для установления степени повреждения мозга или наличия кровотечения, а КТ – переломов костей черепа. В подострый период необходимо проведение полноценной вестибулярной диагностики с помощью опросников, ВВП, краниокорпографии, нистагмографии, ЭКГ с вестибулярными нагрузками, а также исследований эмоционального статуса (посттравматический невроз).

Вестибулярный неврит. Характеризуется внезапным началом, выраженным истинным головокружением с рвотой, падениями в одну сторону, вирусной инфекцией в анамнезе. Сознание обычно сохранено, мышечный тонус не нарушен. В некоторых случаях при помощи МРТ можно выявить признаки местного воспаления. В подострую фазу необходимо полноценное вестибулярное обследование (описано выше).

Болезнь (БМ) и синдром Менье-ра. Диагностируют на основании внезапного начала и типичной триады: истинного головокружения (нередко с рвотой и потерей равновесия), ушным шумом и нарушением слуха. По данным, относящимся к населению Чехии, БМ встречается у 4,6% среди больных с жалобами на истинное головокружение. Диуретики вызывают быстро наступающее облегчение в случае истинной БМ, и оказываются полезными как с диагностиче-

ской точки зрения, так и с позиции симптоматического лечения. В случаях СМ они представляются бесполезными. В острый и подострый период больному лучше находиться в стационаре под наблюдением специально подготовленного персонала. МРТ эффективна в случае опухолей или отита, КТ – при остеомаляции косточек лабиринта. Аудиометрия и коротколатентные ВП позволяют верифицировать БМ. ВВП и нистагмография дают возможность диагностировать вестибулярное нарушение. В подострую фазу необходимо максимально возможное обследование слухового и вестибулярного анализаторов. Анализ биохимии крови важен для исключения гипергликоземии, диабета, гиперлипидемии, уролитиаза.

Сосудистые катастрофы: транзиторная ишемическая атака (ТИА), инсульт, гастральная форма инфаркта миокарда. Для первых двух типичны неясное головокружение или псевдоголовокружение (не истинное), снижение уровня сознания, конфузия, НПО в ситуации и времени, возможны неконтролируемые акты уринации и дефекации, слабость одной руки и ноги, асимметрия лица, нарушения речи и эмоционального состояния. МРТ является методом выбора. Больного следует доставить в специализированный инсультный центр в пределах терапевтического окна. В подострый период рекомендовано полномасштабное вестибулярное обследование: опросник, ВВП, краниокорпография, нистагмография. Вестибулярная реабилитационная физкультура показана как можно раньше. Гастральная форма инфаркта миокарда – довольно редкая, но очень опасная и трудная для распознавания патология, характеризующаяся преимущественно болью в левой эпигастральной области, головокружением, тошнотой, рвотой. Ее следует дифференцировать от гастрита, рефлюкса пищевода, отравления и остро развивающейся язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Ранее перенесенные инфаркты, специфический для инфаркта

ритм галопа (4-й пульсовой удар), признаки инфаркта на ЭКГ являются важными симптомами на догоспитальном этапе. В стационаре необходимо провести ЭКГ и ЭхоКГ с особым вниманием для определения состояния задней нижней стенки левого желудочка, МРТ и биохимия крови на сердечные ферменты представляют дополнительные доказательства правильности диагноза.

Интоксикации и радиационная болезнь. Распознаются по интенсивному неясному головокружению (или псевдоголовокружению) с тошнотой, позывами и эпизодами рвоты, диареей, потливостью, сосудистым коллапсом. Если пациент в сознании, анамнез может иметь решающее значение. Своевременное выяснение характера токсина позволяет сохранить больному жизнь – это дает возможность своевременного применения требуемого антидота. В случае острого облучения ионизирующей радиацией важны эпидемиологические данные об атомной аварии. Интоксикации и радиационная болезнь начинаются и протекают как типичная вестибулярная дисфункция, динамика зависит от дозы. В острый период необходима первая помощь, заключающаяся в удалении и обезвреживании яда, в подострый очень важно проведение вестибулярного обследования, а именно состояния всех четырех вестибулярных проекций.

Хронические болезни. Данные заболевания включают широкое разнообразие нозологий. Тем не менее, они имеют ряд важных общих характеристик, которые оказываются полезными при лечении больного. Терапия подразумевает этапность и последовательность в организации помощи такому пациенту. Каждый последующий этап должен продолжаться, а не перечеркивать предыдущий, накапливать знания об особенностях болезни и индивидуальной реакции на медикаменты.

Добольничный этап

Добольничный этап является важной частью общего понимания

проблемы: профилактики, ответственного отношения к защитным средствам – индивидуальным и корпоративным, осведомления о проблеме родственников больного хроническим заболеванием, а также парамедицинского персонала. Важнейшим мероприятием следует считать популяризацию знаний в обществе.

Амбулаторный прием

Амбулаторный прием является началом общемедицинского ведения больного, страдающего головокружением. В случае плохого начала пациент годами безуспешно посещает врачей, результатом может быть инвалидизация, преждевременная смерть или психиатрическая больница. Необходимо усилить предварительную диагностику всех медицинских специальностей за счет использования пробы Уемуры с рекомендацией проводить видеозапись исполнения пробы. Опросники важны для изучения профиля больных. В качестве обязательного метода для всех неврологических и ЛОР-отделений рекомендована 20-балльная батарея тестов. Врачи должны уметь отличать истинное от неясного головокружения и иметь представление о профильной для каждого случая терапии. Если пациент с головокружением, хронической усталостью, нарушением координации движений, пространственной ориентации независимо от возраста не испытывает улучшения на протяжении одного месяца амбулаторного лечения, его следует направить в стационар для углубленного обследования и профильного лечения.

Лечение в стационаре

Лечение в стационаре начинается с обследования. Каждая большая клиника должна иметь отделение диагностики головокружения (нейроотологии) базового уровня, оснащенное количественной ЭЭГ по Бергманн и Берторе, а также оборудование для ВВП (и других модальностей), СВП, краниокопграфии, нистагмографии, аудио-

метрии, электрокохлеографии, ЭКГ и пупиллометрии с неврологическими и нейроотологическими нагрузочными пробами. Для каждого региона рекомендовано иметь по крайней мере один региональный научно-исследовательский центр, в функции которого должен входить мониторинг ситуации по головокружению в регионе.

Лечение головокружений и сочетанных расстройств

В недавнем времени в различных источниках литературы головокружение классифицировалось на основе субъективных оценок врачом субъективных ощущений пациента. Эта ситуация вылилась в субъективизм проведения антивертигинозной терапии, когда в инструкциях к лекарственным средствам расхожим показанием было «головокружение различной этиологии». Известен факт, что головокружение и сочетанные жалобы являются осложнениями практически у 1 тыс. медикаментов. Ирония судьбы заключается в том, что у многих препаратов, предназначенных для лечения головокружений, данное расстройство есть в списке побочных действий. Препараты, оказывающие положительный эффект на неясное головокружение (например, агонисты дофамина), и наоборот.

Важнейшим вопросом дискуссии является проблема препаратов первой линии. На эту роль предлагается множество кандидатов, поэтому время от времени становится модным назначать тот или иной медикамент при всех типах головокружений. Возникает первый вопрос: каковы критерии, по которым может быть определен препарат первой линии? По крайней мере, два из них очевидны: эффективность в большинстве случаев и минимум побочных действий. С этой точки зрения наиболее полезными кажутся продукты природного происхождения, содержащие минимальное количество токсических веществ, или экстракты с низкой концентрацией дей-

ствующих веществ. Очевидно, что речь не идет об острых тяжелых случаях, которые требуют скоропомощного вмешательства специализированного персонала, и вряд ли может существовать единый препарат первой линии для вестибулярного нейронита и ТИА. В случаях хронической патологии малой или средней выраженности целесообразно выбирать из списка препаратов, которые могут оказаться эффективными при всех трех фазах протекания вестибулярного расстройства. Среди них следует упомянуть концентрированный отвар мяты перечной в случаях истинного головокружения, тошноты и рвоты, корень имбиря – неясных головокружений и депрессий, трава тархун (эстрагон) положительно зарекомендовала себя при радиационной, вибрационной болезнях, травмах головы, кинетозах легкой и средней степени выраженности. Во многих случаях полезны витамины. Экстракт болиголова пятнистого особенно эффективен в случаях артериосклероза, сопровождающегося когнитивными расстройствами, нарушениями общения, истинным головокружением, возникающим при движениях головы. Анамирта коккуллюсовидная эффективна при лечении кинетозов, акрофобии и других НПО, общем недомогании. Амбру применяют при неврозах, неясном головокружении, нарушениях концентрации. Петролеум D эффективен у лиц с истинным головокружением, сопровождающимся тошнотой, рвотой, кинетозами и ушными шумами. Последние четыре продукта сочетаются в препарате вертигохель. У больных с отдаленными последствиями радиационной болезни средней и малой выраженности (n=884) вертигохель приводил к устранению вестибулосенсорных (ВВП), вестибуломоторных (пробы Уемуры и Фукуды), вестибуловегетативных (ЭКГ с нагрузочной пробой Такагаши) и лимбических (нейроотологическая анамнестическая система Клауссена) расстройств. Вертигохель не имеет противопоказаний даже для беременных и кормящих грудью,

поэтому его можно рассматривать в качестве кандидата на средство первой линии. Для внедрения во всемирную медицинскую практику препарата первой линии необходимо серьезное исследование вопроса с позиций доказательной медицины.

Теоретической основой терапии головокружений является концепция вестибулярной системы, которая обозначает следующее. Периферический орган, лабиринт состоит из шести датчиков: ускорения, гравитации, интенсивных звуков и инфразвука, низкочастотной вибрации, магнитных импульсов и метаболизма. Центральная часть анализатора, помимо чисто сенсорной функции, выполняет также интегративную роль, формируя пространственную ориентацию и эффекторные реакции. В пространственной ориентации принимает участие тетрада органов чувств: зрение, слух, проприорецепция и вестибулярный анализатор. Кроме того, обсуждают роль нюха, магнитного компаса и магнитного калибратора в сетчатке глаза. Пространственная ориентация начинается с уровня вестибулярных ядер ромбовидной ямки, важны также медиальный продольный пучок, четверохолмие, хвостовая порция хвостатого ядра. В коре больших полушарий мозга, помимо самой вестибулярной проекции, выделяют вестибулярные представительства в соматосенсорной, зрительной и слуховой корковых зонах. Вестибулярные эффекторные реакции реализуются через вестибуломоторную, вестибуло-вегетативную и вестибулолимбическую проекции. Вестибулярные нарушения, независимо от генеза, протекают в три периода:

- острый период;
- период мнимого благополучия;
- отдаленные последствия.

Этиологическая терапия

Этиологическая терапия означает создание оптимальных условий для функционирования анализаторов. Как недостаточная, так и

чрезмерная нагрузка определенных систем приводит к вестибулярным расстройствам и необходимости их коррекции.

Ускорения. Система, чувствительная к ускорениям, нарушается при пребывании на борту движущегося транспортного средства, к скоростям которых современный человек не привык, или вследствие воздействия других физических факторов: травмы головы, вибрации. С другой стороны, физиологические вестибулярные воздействия ускоряют выздоровление лиц с инфарктом миокарда, детей с аутизмом, способствуют коррекции дыхательных и сердечных аритмий у новорожденных.

Кинетоза. Комплекс симптомов, появляющийся в движущихся транспортных средствах. Он положительно коррелирует с нарастанием массы тела и фотофобиями при мигрени. В отличие от других симптомов, связанных с головокружением, корреляция с рвотой выше (0,3081), чем с тошнотой (0,2259). Профилактика заключается в диете, требуемой для сохранения или даже снижения веса, при необходимости, минимизации копченых продуктов, шоколада, гистамин-содержащих продуктов (клубники, киви), пива, красного вина, кофе. Тренировка и обучение имеют сомнительный успех. Некоторые положительные результаты описаны при применении биологической обратной связи. При проведении вестибулярных нагрузочных проб с использованием сил Кориолиса добровольцам выполняли ЭКГ в покое и текущую. Обследуемых просили усилием воли приводить текущую ЭКГ к форме ЭКГ в покое (Lee, Yoo, 2008). Среди препаратов для профилактики используют блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, кальциевые, мускариновые блокаторы, ГАМК, ноотропы с седативным действием (ноофен) и моноамины; для беременных – гомеопатический препарат вертигохель, траву эстрагон, корень имбиря. Применяют седативные, вестибулярные блокаторы с седативной активностью,

β -блокаторы, антиаритмические препараты, изовалериановую кислоту, ментол. В ходе длительных авиаперелетов персонал лайнера должен быть в хорошей форме, поэтому употребляют стимуляторы: фенамин, меридил-центедрин, сиднокарб, сиднофен, триметилксантины, стрихнин, секуринин, алкалоиды аралии, сепарал.

Травма головы. Это повреждение является зашкальным раздражением для вестибулярного анализатора. Травма головы – ведущая причина смертности во всем мире. В США от нее страдает более 1,5% всего населения, чаще всего в возрасте 15–24 года, а в 30% случаев больные нуждаются в госпитализации. В 80% случаев травмы головы имеют место повреждения малой степени, в 10% – средней и в 10% – выраженной. У лиц с травматическим повреждением мозга обнаружены физические, личностные и когнитивные отдаленные последствия повреждения. В острую фазу легкой и умеренной травмы в сенсорной проекции отмечают псевдоголовозвращение, интенсивность которого зависит от интенсивности травмы, НПО в ситуации и времени. В тяжелых случаях больные теряют сознание. В вестибуломоторной проекции наблюдаются нарушения координации движений, падения, нистагм. Среди расстройств функции вестибуловегетативной проекции наиболее опасными являются сердечно-сосудистые, но описаны также головные боли, рвоты, неконтролируемые акты мочеиспускания и дефекации. Лимбические реакции характеризуются эмоциональностью, подавленностью, страхами, анорексией.

Показаны седативные средства: блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, кальциевые блокаторы, ГАМК, антиэметики, ментол, в тяжелых случаях – стимуляторы сердечной активности (производные адреналина), триметилксантины, лекарственные средства, восстанавливающие функции нейронов: церебролизин (обладает положительными эффектами)

ми на нейрогенез, синаптогенез и нейропластичность, подобно факторам роста нервов: CNTF, GNTF, IGF-1, IGF-2 и NGF), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, коэнзим Q₁₀). Пациенту лучше находиться под наблюдением профессионального персонала, МРТ и КТ показаны для оценки степени повреждения вещества мозга и костей черепа. В течение периода мнимого благополучия больные жалуются на кратковременные эпизоды легкого головокружения, иногда на преходящие нарушения координации движений при физических и эмоциональных нагрузках, метеочувствительность. Клиническую картину дополняют развитие кинетозов и НПО, таких как акро-, агора-, клаустрофобия, в более тяжелых случаях – десцендофобия. В этот период показана группа ноотропных препаратов, рекомендованы вестибулярная реабилитация и коррекция стиля жизни. Очень важно избегать перегрузок пострадавшего органа – необходимо уменьшить длительные поездки, химические нагрузки, воздействие электромагнитных полей. В третьей фазе расстройства развиваются шаг за шагом во всех эффекторных вестибулярных проекциях. Обнаруживаются неврологические, сердечно-сосудистые и психические нарушения. В комплексную терапию, помимо «профильного лечения», необходимо включить обязательную коррекцию вестибулярной функции. Если этого не сделать, через несколько месяцев или лет расстройство достигает коры полушарий мозга. Нарушается баланс корковых процессов (особенно ГАМК-глициновый), что приводит к нарушениям медиаторных систем, метаболизма, «обвалу» иммунитета и, далее, к хроническим инфекциям, аутоиммунным и онкозаболеваниям. Необходимы восстановление ГАМК-ергических процессов (ГАМК, антагонист NMDA-рецепторов, мемантин, в тяжелых случаях – габапентин), а также коррекция вестибулярной функции в зависимости от характера нарушения: при гипофункции –

препараты с ноотропным эффектом, при гиперрефлексии – терапия в два этапа (сначала устранение перевозбуждения, затем ноотропные препараты для активации пластических процессов). Само собой разумеется, что одновременно следует проводить лечение заболевания, которое является основным на момент обследования: гипертензии, аритмии, атеросклероза, диабета, хронической вирусной инфекции или опухоли.

Вибрационная болезнь. Развивается подобно последствиям травмы головы, но отличается низкой интенсивностью травмирующего процесса и его хроническим характером. Первый период этого умеренного по тяжести процесса наблюдают практически каждый день после интенсивных нагрузок (например, весенних и осенних сельскохозяйственных работ, ударной работы шахтеров или пилотов дальней авиации). Дополнительно в большинстве механизмов, генерирующих вибрацию, присутствует местная вибрация. Мнимое благополучие обычно длится 5–10 лет, лечение в этот период подобно таковому при посттравматическом или пострадиационном синдроме. После 10-летнего профессионального стажа обычно идет речь о профессиональном заболевании, которое помимо вегетативно-вестибулярного синдрома характеризуется радикулитами, ангиодистоническим, психоэмоциональным и синдромом Рейно. Последний документируют признаками «термоампутации конечностей» при помощи термографии.

Спецификой профессиональной патологии является глубокое истощение тормозных обратных связей, что ограничивает применение ноотропных средств, с одной стороны, а с другой – характеризуется комплексом нарушений, при котором необходимо назначение множества препаратов, нередко конфликтующих друг с другом (ноотропы и гистаминовые блокаторы или тиоктовая кислота и магнийсодержащие комплексы). В этом случае можно предложить большо-

му ноотропные препараты с седативной активностью (фенибут) и комбинацию ноотропного средства с донатором SH-групп тиоцетамом (комбинация антиоксиданта тиотриазолина с ноотропным агентом пирацетамом). Тиоцетам является уникальным нейрометаболическим стимулятором, который улучшает интегративную и когнитивную функции мозга, активизирует память и оптимизирует освоение новых навыков. Тиотриазолин и пирацетам имеют потенцирующий эффект, который повышает нейропластичность и синаптическую передачу. При болевых синдромах эффективен габапентин, а при синдроме Рейно – танакан, который имеет многокомпонентный состав и поэтому обладает широким спектром активности: расширяет артериолы, венулы и капилляры, разжижает кровь, обладает антипероксидантной и антилипидемической активностью, облегчает утилизацию глюкозы, накопление АТФ в клетках и нервных медиаторов, активизирует нейропластические процессы и хорошо переносится при длительном применении. Танакан оказался единственным препаратом EGb 761, содержащим <50/00 токсической гинкголевой кислоты. Он также эффективен для устранения головокружения и шумов в ушах.

Гипертензию у таких больных зачастую сопровождает повышенный уровень холестерина и глюкозы в крови, что требует изменений стиля жизни и характера питания, а в тяжелых случаях – применения статинов (аторвастатин, симвастатин, серивастатин, флувастатин) в первом случае и производных сульфонилмочевины (гликлазид, хлорпропамид, глибенкламид, гликвидон, метформин), бигуанидов – во втором. Загрязнение воздуха рабочих мест аэрозолями приводит к появлению астматических компонентов, которые ограничивают применение β-блокирующих агентов. Для этой группы больных используют кальциевые блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны,

диуретики, а в случаях индивидуальной чувствительности к названным группам медикаментов – препараты второй линии, например, алкалоиды раувольфии. Лимбические нарушения, чаще подобные паркинсонизму, легко поддаются лечению дофаминовыми агонистами.

Купулолитиаза. Сопровождается ДППГ и характеризуется приступами головокружения, длящимися секунды или минуты, провоцируемыми определенными положениями головы. ДППГ было впервые описано Adler в 1887 г. Оно может возникнуть вследствие перенесенного отита, синусита, менингита, травмы или болей головы, мигрени, литиазиса, злокачественного диабета, тиреопатии, аллергии и многих других нозологий. Предполагают, что истинное головокружение возникает в результате того, что оторвавшиеся от макулы отокониальные частички контактируют с купулой. В определенных положениях головы они прикасаются к рецепторам купулы, вызывая при этом интенсивное истинное головокружение (иллюзию движения). При этом следует обращать внимание на заболевания, нарушающие рост, созревание и резорбцию отоконий (обсуждается специфическая роль карбоангидразы). Нистагм, сопровождающий ДППГ характеризуется уставанием (биения исчезают через несколько минут) и габитуацией (при повторении теста происходит уменьшение интенсивности головокружения и нистагма, вплоть до полного исчезновения). Диагностически значимым оказывается только тест Холлпайка (изменение положений головы).

Лечение заключается в движениях, позволяющих переместить оторвавшиеся отоконии из полукружного канала в утрикулус, где они подвергаются резорбции. Наиболее популярным является маневр Эпли. Больного укладывают на бок, на котором появляется нистагм. Доктор ожидает остановки нистагма и затем быстрым движением переводит больного в зеркальное положение. Этиотропная

терапия направлена на нормализацию гомеостаза карбоангидразы, при необходимости включает противомикробное и антибактериальное лечение, препараты, содержащие кальций, антиоксиданты, витамины D, E, B₁, B₆, C, ниацин, биотин.

Изменения гравитации. Бывают природные (полная луна, парад планет, пролетающая комета – лунатизм) и техногенные, связанные с авиационными и космическими полетами (космическая болезнь).

Лунатизм подразумевает появление патологических симптомов, вызванных полнолунием и перемещением небесных тел. В литературе описаны попытки поиска корреляций фаз луны с артериальным давлением (АД), частотой сердечных сокращений и дыхательных движений. В такие периоды появляются симптомы: бессонница, головная боль, возбуждение, включая раздражительность вплоть до агрессивности, булимия, сексуальное возбуждение, саливация, иногда приступы сердцебиения, изменения кровяного давления, гастриты, энтериты. Профилактика заключается в создании оптимального режима функционирования вестибулярного органа, уменьшении нагрузок на него и избегании перегрузок.

Лечение состоит в применении седативных средств, блокаторов вестибулярной гиперчувствительности – гистаминовых H₁-, кальциевых блокаторов, содержащих калий и магний агентов, агонистов ГАМК, ингибиторов глициновых рецепторов, мускаринолитиков, в некоторых случаях – β-блокаторов и блокаторов дофаминовых рецепторов.

Макро- и микрогравитация характерны для скоростной авиации и космических летательных аппаратов. Помимо типичных вестибулярных нагрузок они также характеризуются перераспределением крови (в случае макрогравитации в сверхзвуковых истребителях в направлении градиента гравитации, микрогравитации – в голову и верхнюю часть туловища). Вести-

булярные расстройства в условиях микрогравитации детально описаны в трудах профессора Корниловой. К ним относятся: истинное головокружение, иллюзии координат ориентации, нарушения координации движения, тошнота, рвота, которые развиваются в инициальный период адаптации к микрогравитации (или реадaptации к земным условиям) и подобны клинике болезни движения, возникающей в земных условиях. Это позволило исследователям физиологических эффектов микрогравитации идентифицировать данное состояние как космическую болезнь движения (КБД). Большинство астронавтов и космонавтов, которые провели время на орбите, подвергались болезни движения, известной как «космический адаптационный синдром» (КАС). Исследователи, рассматривающие КБД с точки зрения клинической неврологии как настоящее заболевание, подчеркивают подобие симптомов КБД и клинических проявлений различных форм вестибулярных дисфункций.

Ученые, принимающие общепризнанную физиологическую позицию, считают набор ответов, выходящих за пределы нормативных параметров в ходе адаптации к микрогравитации (или реадaptации к земным условиям), проявлениями естественных реакций организма на внешние факторы, то есть как специфический КАС. КБД – это состояние, когда нормальная физиологическая адаптация достигает фазы декомпенсации, то есть сенсорной дезинтеграции, которая проявляется вестибулярным расстройством, связанным с КБД. Большинство исследователей в США, Европе и России связывают необычные реакции, наблюдаемые в микрогравитации, с изменениями вестибулярной функции, а также всеми функциями, основой для которых является вход вестибулярных афферентов (Clarke, Kornilova, 2007). Изменения функции вестибулярной системы по-разному приписывают изменениям внутренних сред лабиринта вследствие смещения жидкости в направлении

головы (теория смещения жидкости), деафферентации отолитов, канал-отолитового конфликта, межлабиринтной асимметрии или нарушений сенсорных взаимодействий (теория сенсорного конфликта).

Российские ученые разработали сборники вопросов и проб для изучения головокружения и иллюзий пространственных координат, сенсомоторных и автономных реакций, возникающих при адаптации к невесомости (эксперименты «АНКЕТА», «ОПТОКИНЕЗ») (Kornilova, 1997). В ходе полетов обследовали 114 космонавтов. Практически все (98%) испытывали иллюзии пространства различных видов, интенсивности и длительности в первые часы космического полета. Иллюзии обычно отмечали в темноте или при закрытых глазах (77%) во время свободного полета. В этих условиях 98% космонавтов ощущали состояние частичной или полной дезориентации. Наиболее частой иллюзией было ощущение перевернутости (16%), за ней следовали иллюзия движения окружающих предметов (15%), вращательного движения тела (9%), смещения или наклона предметов (8%) и линейного движения тела (4%).

Иллюзии классифицировали следующим образом:

- иллюзии координат (31%): доминировали иллюзии наклона тела или окружающих предметов (инверсии); Грейбил считает, что иллюзии инверсии вызваны ответами отолитов на невесомость;
- кинетические иллюзии (28%): согласно данным опроса, российские космонавты испытывали следующие типы кинетических иллюзий:
 - головокружение в сагиттальном (килевом) плане вокруг оси Y (иллюзия килевой качки);
 - головокружение вокруг продольной (Z) оси (иллюзия рыскания по курсу);
 - головокружение во фронтальном плане вокруг оси X (иллюзия качения); иногда от-

мечали комбинацию килевой, рыскания и качения.

- смешанные иллюзии (41%): комбинация координатных и кинетических иллюзий.

Большинство космонавтов (72%) согласны, что триггером иллюзий и вегетативных реакций (гиперсаливации, тошноты и рвоты) в первые несколько дней полета выступает повышенная двигательная активность, особенно резкие движения головы и тела. Некоторые космонавты (11%) связывали появление иллюзий с ощущением прилива крови к голове в ходе острого периода адаптации к невесомости. Другие (21%) указывают, что триггерными факторами в развитии иллюзий и вегетативных реакций являются оптокинетическая стимуляция, а также отсутствие привычного ощущения опоры «верха и низа». У многих космонавтов отслеживание движущихся объектов через окно значительно интенсифицировало иллюзии и вегетативные реакции.

Согласно отчетам космонавтов, иллюзии можно подавлять следующими простыми приемами: зрительной фиксацией какого-то объекта; жесткой фиксацией тела на кушетке с прижатой к ней головой/ногами или путем использования методов аутогенной тренировки обратной связи. Для коррекции и устранения иллюзий и вегетативных реакций в невесомости возможно использование специальных методов: напряжения мышц, создаваемого упражнениями с эластическим бинтом, контакта с неподвижным основанием, физической нагрузкой при упражнениях с велоэргометром или тредмилом, применения отрицательного давления к нижней части тела, ношения на ногах окклюзионных пневматических манжет, ношения пневматического демпфера на шее для ограничения движений головы, приема лекарственных средств. У 82% опрошенных космонавтов названные меры приводили к улучшению их состояния и снижению уровня иллюзий.

В истории российской космонавтики все без исключения космо-

навты, испытывавшие вестибулярный дискомфорт, были способны адаптироваться к условиям невесомости. Анализ данных в ходе полета показывает, что иллюзии виртуально появляются при переходе к невесомости, тогда как вегетативные симптомы либо не возникают вообще, либо появляются значительно позже. Проведенный статистический анализ продемонстрировал отсутствие корреляции между сенсорными и вегетативными реакциями. Это предполагает, что иллюзии не являются первичными сенсорными реакциями, предшествующими вегетативным нарушениям, но имеют независимый механизм развития.

Акустическая травма и шумовая болезнь возникают в результате ударного шумового инцидента или длительно (бытового, профессионального или случайного) воздействия интенсивных звуков или шумов. При этом саккулюс воспринимает звуки от инфразвука до 16 кГц с порогом в 40–60 дБА. Поэтому как акустическая травма, так и шумовая болезнь сопровождаются вестибулярными нарушениями, кроме слухового, типично протекающими в три периода (Gavalas, 1988). Их проявлением в сенсорной проекции являются жалобы на ушные шумы, которые инструментально документируют при помощи аудиометрии и вызванных потенциалов, как слуховых, так и вестибулярных. Выявляются нарушения координации, а также вегетативные симптомы: сердцебиения, изменения АД, состава ферментов крови, потливость, головные боли, тошнота, эпизоды рвоты довольно редки, более частыми оказываются слезо- и слюнотечение или синдром сухого рта (для первого случая используют мускариновые блокаторы, для второго – агонисты). Профилактика подразумевает избегание шумов и импульсных взрывных или синкопальных звуков, использование средств защиты. Фармакотерапия направлена на восстановление поврежденных нервов – используют антиоксиданты, витамины, особенно группы В

(В₆). Важными компонентами лечения являются ноотропные средства (танакан, тиоцетам), тиоктовая кислота (эспалипон), янтарная и яблочная кислоты. К симптоматическим средствам относятся антиаритмические, гипотензивные, гистаминовые Н₁- и мускариновые блокаторы.

Эффекты электромагнитных полей (ЭМП). Датчики магнитных импульсов находятся в лабиринтах. Они были созданы природой для восприятия изменений погоды, поскольку движущиеся облака создают ЭМП с поверхностью земли и разрядов грома. В настоящее время множество генераторов излучают ЭМП техногенного происхождения. Их активность заканчивается перегрузкой датчика и далее процесс развивается подобно кинетозу и вибрационной болезни. Было показано, что даже умеренная нагрузка ЭМП приводит к нарушению функции координации движений, особенно у чувствительных больных. У пациентов, подвергавшихся воздействию ЭМП, в качестве отдаленных последствий отмечаются повышение АД и риск онкозаболеваний. Профилактика: экранированные комнаты, компенсация ЭМП при помощи пассивных передатчиков (фильтр «Радуга»). При остром нарушении (облучение, перегрузка) лечебная стратегия подобна кинетозу, лечение отдаленных последствий подобно таковому после травмы или радиационной болезни.

Изменение окислительно-восстановительного потенциала во внутренних средах организма приводит к изменениям соотношения SH- и SS-групп, что в свою очередь влияет на жесткость циллий волосковых клеток в лабиринте. Чувствительность этой системы наивысшая, она превышает таковую всех других подобных систем на 3–5 порядков. Одной из функций вестибулярной периферии является восприятие изменений окислительно-восстановительного потенциала, а значит, состояния метаболических процессов и его нарушения при проникновении во

внутренние среды организма токсинов и ионизирующей радиации.

Изменения метаболизма, как было показано, приводят к грубым нарушениям вестибулярной функции, а это значит, что кроме специфического лечения диабета, тиреоидита и т.д. необходимо обращать внимание на вестибулярную функцию, а также перекисные процессы, липиды и патологические метаболиты.

Интоксикации с точки зрения изложенного воспринимает вестибулярная система (Кегаиов, 1986). Показано, что именно вестибулярный анализатор инициирует цепь реакций, направленных на восстановление гомеостаза, начиная от состава ферментов плазмы крови и заканчивая эвакуацией ядовитых веществ из желудка и кишечника. Таким образом, в токсикологии, кроме применения специфических антидотов и коррекции минерального и протеинового состава крови, полезно оптимизировать вестибулярную функцию на всех уровнях ее формирования. На периферическом уровне страдают сульфгидрильные группы циллий волосковых клеток. На основе этого показаны комплексоны, донаторы сульфгидрильных групп (унитиол, димеркапрол, сукцимер, тиосульфат натрия), восстановители и хелатирующие агенты, внеклеточные и внутриклеточные антиоксиданты. Цикл Кребса активируют при помощи яблочной и янтарной кислот (Saha, 1999). Угнетение в сенсорной проекции, в зависимости от уровня локализации патологического процесса, требует активации соответствующих медиаторных систем: холинергических, адренергических, дофаминергических или серотонинергических. Их гиперактивность, наоборот, требует агентов, блокирующих отдельные медиаторы. Снижение тонуса в вестибуломоторной проекции нуждается в коррекции минерального баланса, приеме витаминов, блокаторов холинэстеразы, агонистов адреналина или дофамина. Угнетение дыхания устраняют применением никотиновых агонистов:

лобелина, цитизина, анабазина или габазина. Мышечные спазмы снимают миорелаксантами (центральными или периферическими), в случаях осложнения туннельными синдромами используют анальгетики, противовоспалительные средства, витамины группы В (В₁₂), в отдельных случаях – ботулиновый токсин (диспорт).

Нарушения в вестибуловегетативной системе могут быть разнообразными: неукротимая рвота, интенсивная головная боль, спазмы пищевода, желудка и кишечника, сердцебиение и аритмии, повышение АД. Необходим прием сорбентов (смекты), восстановление состава плазмы крови, применение коллоидных и регидратирующих растворов. Рвоту купируют антиэметиками: дофаминовыми, мускариновыми, серотониновыми блокаторами, ментолом. Например, рвоту, возникающую при химиотерапии онкобольных, устраняют дофаминовыми блокаторами: метоклопромидом, домперидоном, галоперидолом, хлорпромазином и ализапридом. Выраженной антиэметической активностью обладают фенотиазиновые транквилизаторы, которые кроме основного дофаминоблокирующего эффекта обладают менее выраженным антигистаминовым и холинолитическим действием. К этой группе принадлежат: ацепромазин, хлорпромазин и прохлорперазин. Среди побочных эффектов упоминают гипотензию, связанную с α-адреноблокирующим действием, и снижение порога судорожной готовности у эпилептиков. Экстрапирамидные синдромы могут возникать при взаимодействии с антигистаминовыми препаратами (дифенгидраминам). Применяют мускаринолитические антиэметики – атропин, скополамин, изопрямид, а также периферические холинолитики – гликопирролат, пропантелин, метскополамин. Они отличаются кратковременной активностью и используются преимущественно для лечения кинетоз. Используют также гистаминовые блокаторы, которые характеризу-

ются холинолитическим эффектом, – дифенгидрамин, дименгидринат, прометазин (фенотиазин с H_1 -блокирующим эффектом), циклизин и меклизин (тератогенны в высоких дозах). Метоклопрамид имеет три проявления антиэметической активности: в малых дозах – антидофаминовой, в высоких – антисеротонинергической, а также периферическим активирующим воздействием на перистальтику желудка и двенадцатиперстной кишки. Его используют при хемотерапии, при понижении перистальтики желудка, рефлюксе и вирусных энтеритах. Препарат популярен в ветеринарии как антиэметик для мелких животных. Противопоказанием к применению является дуоденальная обструкция или язва. У больных, у которых рвота вызвана цитотоксическими препаратами, облучением или хемотерапией, показаны серотониновые антагонисты обратного захвата: ондасетрон (неэффективен при кинетозах), доласетрон, гранисетрон, трописетрон, ализаприд. Терапия препаратами этой группы должна сопровождаться мониторингом ЭКГ, так как некоторые из них (гранисетрон) значительно удлиняют QT. Среди популярных народных рецептов применяют ментол, который издавна известен в виде концентрированного отвара мяты перечной. В подострую фазу используют нуклеозиды, антиоксиданты, витамины групп B, C, E, ноотропы. Отдаленные последствия лечат симптоматически.

Вирусные токсины в острой форме заболевания могут вызывать вестибулярные нарушения: головокружение, расстройства координации, тошноту, рвоту, запоры. Детоксикацию проводят при помощи антацидных, антиоксидантных, антиаллергических препаратов. Если инфекция вызвана вирусом гриппа группы A, ранее эффективным считали амантадин (также обладает выраженным антидофаминергическим эффектом при болезни Паркинсона и вызванными лекарственными средствами экстрапирамидными реакциями)

и римантадин. Амантадин также потенцирует активность интерферонов в комплексном лечении гепатита C. Для терапии инфекций, вызываемых вирусами группы B, наиболее эффективными оказались озельтамивир и замивир.

Известно, что грипп и другие вирусы, вызывающие острые респираторные болезни, являются тропными к статоакустическому нерву. Группа герпеса может характеризоваться наличием хронической формы и низкой активностью с минимальными клиническими проявлениями (патологической хронической усталостью, слабостью, потерей инициативы, хронической головной болью, снижением слуховой функции, ушными шумами) и повышенным уровнем только IgG к герпесу 1, 2, 3-го типа, краснухе, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейн-Барра (в последнем случае наблюдают также моноцитоз). Положительного эффекта добиваются использованием противовирусных: ацикловира, валацикловира, ганцикловира, панавира (при микстинфекции). Неврологическое лечение зависит от конкретного набора симптомов и их выраженности.

Вестибулярный нейронит (неврит) может развиваться либо во время, либо после инфекционного заболевания. Волосковые клетки I типа и толстые волокна страдают первыми, поскольку имеют менее оптимальное соотношение площади поверхности и объема, чем волосковые клетки II типа и тонкие волокна. Болезнь проявляется интенсивным истинным головокружением, нистагмом, расстройством координации, парезом канала или преимуществом направления при регистрации нистагмографии. Лечение: противовирусные, гистаминовые, кальциевые, мускариновые блокаторы, нуклеозиды (цитизин и уридин), антиоксиданты, витамины B, C, E, препараты, оптимизирующие метаболизм нервной клетки. В случаях резидуальных нарушений координации показана вестибулярная реабилитация.

Вестибулярный нейронит следует отличать от ТИА, которая

разнится с инсультом отсутствием остаточных симптомов в форме параличей и парезов. ТИА характеризуется временным снижением кровоснабжения в определенной области мозга, причинами бывают тромбозы артерий мозга, повреждение или спазм кровеносных сосудов мозга. Клиническими проявлениями ТИА являются: неясное головокружение, снижение уровня сознания и чувствительности органов чувств, конфузия или потеря памяти, нарушение пространственного окружения в ситуации и времени, затруднения глотания, больной не узнает родственников, возможны неконтролируемые акты мочеиспускания и дефекации, слабость одной руки и ноги, асимметрия лица, координаторные, эмоциональные, речевые нарушения. У лиц с вестибулярным нейронитом не встречаются ни нарушений сознания, ни параличей, ни парезов. Рвота более типична для нейронита, причем движения головы приводят к значительному усилению симптома (Zozulia, 2010). При ТИА может наблюдаться повышенное АД, а над магистральными артериями – прослушиваться пульсирующий шум. Использование ангиографии позволяет обнаружить сужение артерии, оценить его степень и наличие кровотечения. ТИА нередко сопровождается повышением уровня холестерина и глюкозы крови. ТИА следует вести специально подготовленному персоналу в стационаре, лечение подразумевает антикоагулянты, спазмолитическую терапию, а при необходимости микроинвазивное хирургическое вмешательство. Церебролизин уменьшает размер зоны инфаркта мозга за счет предупреждения отека, стабилизирует микроциркуляцию, нормализует неврологический и когнитивный дефициты и повышает индекс выживаемости. Эти феномены описаны в случаях инсульта и сосудистой деменции в двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях на Евразийском, Американском и Австралийском континентах. В испытаниях на животных

инъекция церебролизина в терапевтическом окне 24–48 часов от начала ишемии повышает пролиферацию, миграцию, созревание и индексы выживания нейробластов.

Бактериальные токсины имеют выраженное влияние на вестибулярную систему. Дополнительным фактором является выраженная нейро- и ототоксичность отдельных классов антибиотиков. Следует обратить внимание на наиболее опасные группы.

Предлагается перечень антибиотиков, распределенных по классам.

Аминогликозиды: амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин, паромомицин. Применение: инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, *Escherichia coli* и *Klebsiella*, частично *Pseudomonas aeruginosa*. Эффективны против аэробных бактерий (необлигатных/факультативных анаэробов) и туляремии. Возможные побочные эффекты: потеря слуха, головокружение, поражение почек.

Анзамицины: гелданамицин, гербимицин. Применение: в исследованиях, в качестве противоопухолевых антибиотиков.

Карбапенемы: эртапенем, дорипенем, имипенем/циластин, меропенем. Применение: бактерицидные как для грамположительных, так и для грамотрицательных микроорганизмов и потому полезны для эмпирического антибактериального покрытия широкого спектра. (Внимание: метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* [MRSA], резистентный для этого класса). Возможные побочные эффекты: тошнота, головная боль, судороги, приливы и аллергические реакции, замедление желудочно-кишечной перистальтики и диарея.

Цефалоспорины. Первое поколение: цефадроксил, цефалотин, цефалексин. Применение: хорошее покрытие против грамположительных инфекций. Второе поколение: цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим. Применение: меньше грамположительного,

улучшенное грамотрицательное покрытие. Третье поколение: цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон. Применение: улучшенное покрытие грамотрицательных микроорганизмов, кроме *Pseudomonas*. Сниженное грамположительное покрытие. Четвертое поколение: цефепим. Применение: против инфекций, вызванных *Pseudomonas*. Пятое поколение: цефтаролина фозамил, цефтоби-прол. Применение: лечение MRSA. Возможные побочные эффекты: тошнота (при конкурентном применении алкоголя), аллергические реакции, замедление желудочно-кишечной перистальтики и диарея.

Гликопептиды: тейкопланин, ванкомицин, телаванцин. Применение: широкого спектра действия. Возможные побочные эффекты: аллергические реакции.

Линкозамиды: клиндамицин, линкомицин. Применение: серьезные стафило-, пневмо-, и стрептококковые инфекции у лиц с аллергиями на пенициллин, а также анаэробные инфекции; местно клиндамицин при угрях. Возможные побочные действия: псевдомембранозный энтероколит.

Липопептиды: даптомицин. Применение: грамположительные инфекции.

Макролиды: азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандромицин, телитромицин, спектиномицин. Применение: стрептококковые инфекции, сифилис, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, микоплазменные инфекции, болезнь Лима, пневмония, гонорея. Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота и диарея (особенно в высоких дозах), удлинение интервала QT (особенно эритромицин), нарушения зрения, гепатотоксичность, желтуха.

Монобактам: азтреонам. Применение: стрептококковая инфекция, сифилис, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, микоплазменные инфекции, болезнь Лима, пневмония, гонорея.

Нитрофураны: фуразолинон, нитрофурантоин. Применение: бактериальная/протозойная диарея или энтерит, инфекции мочевыводящих путей. Возможные побочные эффекты: общая интоксикация.

Пенициллины: амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин, тикарциллин. Комбинации пенициллинов: амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулат. Применение: второй компонент предотвращает развитие резистентности бактерий к первому компоненту. Широкий спектр инфекций; пенициллины используют при стрептококковой инфекции, сифилисе и болезни Лима. Возможные побочные эффекты: аллергии с серьезными анафилактическими реакциями, повреждения мозга и почек, снижение желудочно-кишечной моторики и диарея.

Полипептиды: бацитрацин, колистин, полимиксин В. Применение: инфекции глаз, ушей или мочевого пузыря; обычно используют непосредственно на глаз или путем ингаляции в легкие; редко в инъекциях. Возможные побочные эффекты: повреждение почек и нервов (при инъекционном способе введения).

Хинолоны (фторхинолоны): цiproфлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксиновая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин. Применение: инфекции мочевыводящих путей, бактериальный простатит, госпитальная пневмония, бактериальная диарея, микоплазменные инфекции, гонорея. Возможные побочные эффекты: тошнота, необратимые повреждения ЦНС, тендиноз.

Сульфонамиды: котримоксазол, тримексазол, сульфадиметоксин, сульфаниламид, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфацетамид, сульфадиазин, сульфадиазин сере-

бра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол. Применение: инфекции мочеполовых путей (кроме сульфацида, применяемого при глазных инфекциях, мафенида и сульфадиазина серебра, применяемых локально при ожогах). Возможные побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, фоточувствительность, лейкопения, аллергия (включая кожные реакции), появление кристаллов в моче, нейротоксичность, почечная недостаточность.

Тетрациклины: демеклоцилин, доксицилин, миноцилин, окситетрацилин, тетрацилин. Применение: сифилис, хламидии, болезнь Лима, микоплазма, угри, риккетсиозы, малярия. Возможные побочные эффекты: чувствительность к солнечному свету, снижение желудочно-кишечной моторики и диарея, потенциальная токсичность для матери и плода при беременности, гипоплазия эмали (окраска зубов, потенциально необратимая), временное угнетение роста костей.

Препараты против микобактерий: клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пиразинамид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, стрептомицин. Применение: антилепрозные, анти туберкулезные, при инфекциях мочеполовых путей, преимущественно вызванных грамположительной флорой и микобактериями комплекса *Mycobacterium avium*. Возможные побочные эффекты: симптомы общей интоксикации, красно-оранжевый цвет пота, слез и мочи, приливы, зуд, нейро-, ототоксичность.

Прочие: арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, платенсимицин, хинупристин/дальфопристин, рифаксимин, тиафеникол, егидецилин, тинидазол. Применение: инфекции, вызванные спирохетами, менингит, MRSA, для местного применения или для дешевого внутреннего лечения. Исторически: тиф, холера,

грамотрицательные, грамположительные, ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus*, инфекции, вызванные анаэробными бактериями, амебиаз, трихомоноз, гардиаз, диарея путешественников, вызванная *E. coli*, протозойные инфекции. Возможные побочные эффекты: бесцветная моча, головная боль, металлический привкус во рту, тошнота, апластическая анемия, тромбоцитопения, вздутие желудка, горечь во рту и икота; противопоказан алкоголь.

Антибиотикотерапию рекомендовано проводить с протекторами: антиоксидантами, сорбентами (активированный уголь, смекта), восстановителями и донаторами сульфгидрильных групп. В большинстве случаев их следует разделять по времени от употребления антибиотиков.

Гельминты, простейшие и грибки. Вызывают симптомы общей интоксикации, в частности вестибулярные: головокружение, головную боль, тошноту, эпизоды рвоты. Антигельминтные препараты прогоняют червей-паразитов (гельминтов, глистов) из организма путем их обездвиживания или убивания. Их называют вермифугами (обездвиживают) или вермицидами (убивают). Само собой разумеется, что вермициды являются более токсичными. Различают следующие бензимидазолы. Альбендазол эффективен против остриц, кольчатых червей, власоглавы, ленточных червей, нематод; мебендазол – против остриц, кольчатых червей и нематод; тибендазол – против кольчатых червей и нематод; фенбендазол – против желудочно-кишечных паразитов; триклабендазол – против печеночных трематод; флюбендазол – против большинства кишечных паразитов; абамектин – против большинства червей, обитающих в кишечнике, кроме ленточных, для удаления которых обычно используют празиквантел в сочетании с абамектином; диэтилкарбамазин – против *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, тропической легочной эозинофилии, лоаоза; никло-

замид – против ленточных червей; ивермектин – против наиболее часто встречающихся кишечных паразитов (кроме ленточных червей). Сурамин: пирантела памоат – более эффективен против нематод; левамизол: празиквантел – против цестод и некоторых трематод; октадепептиды (например, эмодапсид) – против многих желудочно-кишечных глистов; производные аминацетонитрила (например, монепантел) – против множества желудочно-кишечных паразитов, в том числе резистентных к другим классам препаратов.

Существуют также природные антигельминтные препараты, к ним относятся: табак (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*), моринга масличная, азадирахта индийская, черный грецкий орех, полынь, гвоздика, пижма обыкновенная, хагения абиссинская, чеснок, горная мука (diatomaceous earth), ананас настоящий, семена черного тмина, папоротник мужской, дикий бергамот, разведенный водой мед с уксусом также используют в качестве глистогонного средства, а в бразильской народной медицине – плюмерию (*Plumeria acutifolia*), гармалу обыкновенную, лозу духов (*Banisteriopsis caapi*), генистеин (из сои и прочих овощей).

Антипротозойные агенты (код АТС P01) представляют собой класс лекарственных средств, применяемых для лечения протозойных инфекций. Простейшие мало похожи друг на друга (например, *Entamoeba histolytica* менее похожа на *Naegleria fowleri*, чем на *Homo sapiens*), поэтому агенты, эффективные против одного патогена, могут быть неэффективны против другого. Однако метронидазол избирателен против анаэробных организмов и потому эффективен против многих (хотя не всех) этих патогенов.

Противогрибковые лекарственные средства используются для лечения грибковых инфекций, таких как нога атлета, кандидиазис (молочница), кольчатые черви, серьезные системные инфекции, подобные криптококковому менингиту

и др. Эти препараты относятся к рецептурным средствам. Представители: эфлорнитин, фуразолидон, меларсопрол, метронидазол, орнидазол, сульфат паромомицина, пентамидин, пириметамин, тинидазол. Выделяют следующие классы. Полиеновые противогрибковые: натамицин – 33 атома углерода, легко связывается с эргостеролом, римоцидин, филипин – 35 атомов углерода, имеет сродство к холестеролу (токсичен), а также нистатин, амфотерицин В, кандидин. Класс имидазоловые: миконазол, кетоконазол, клотримазол, эконазол, омоконазол, бифоназол, бутконазол, фентиконазол, изоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сульконазол, тиоконазол. Класс триазоловые: флуконазол, интраконазол, изавуконазол, равуконазол, посаконазол, бопиконазол, терконазол, альбаконазол; тиазоловые: абафунгин. Аллиламины: тербинафин, нафтифин, бутенафин. Эхинокандины: анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин. Прочие: полигодиал – выраженное быстрое действие *in vitro* против *Candida albicans*, бензойная кислота – противогрибковая активность, но следует применять в комбинации с кератолитическими агентами, такими как циклопирокс (оламин циклопирокса), который наиболее эффективен против отрубевидного лишая, толнафат; ундециленовая кислота – ненасыщенная жирная кислота, производная натурального касторового масла, помимо фунгистатического, обладает антибактериальным и противовирусным действиями. Флукцитозин или 5-фтороцитозин – антиметаболит, гризеофульвин связывается с полимеризованными микротрубочками и угнетает митоз грибов, галопротин – выпуск прекращен из-за появления более современных противогрибковых с меньшими побочными эффектами, бикарбонат натрия (NaHCO_3) демонстрирует эффективность против зеленой плесени на лимонах при содержании в холодильнике и парше на растениях розы.

Аллергии. Значительный процент аллергий развивается с вовлечением вестибулярной системы. По этой причине все антиаллергические лекарственные средства оказывают влияние на вестибулярную функцию. Терапию следует начать с определения продуктов питания, вызывающих аллергию, в частности с тех, которые содержат высокие концентрации гистамино-подобных субстанций: клубники, цитрусовых, помидоров, β -лактоглобулинов – их следует исключить из рациона на время лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний. Необходимо быть осторожными при терапии больных с некоторыми типами НПО (например потемнениями в глазах), поскольку у них наблюдаются тенденции к удлинению интервала QT на ЭКГ, тогда как известно, что некоторые H_1 -блокаторы вызывают удлинение интервала QT. Поэтому в определенных случаях аллергических реакций препаратами выбора могут быть десенсибилизирующие агенты, такие как хлорид или глюконат кальция. У больных с неясными головокружениями принято применять гистаминовые агонисты и ноотропные средства, которые могут оказаться опасными у пациентов с аллергическими проявлениями. Аллергии сопровождаются изменением состава сульфгидрильных групп в тканях организма, поэтому эти группы требуют специальной защиты, начиная с алиментарных продуктов с высоким содержанием сульфгидрильных групп: свиного, куриного, индюшачьего мяса, яиц, молока и творога, кисломолочных и растительных продуктов: красного перца, чеснока, лука, брокколи, семян. Показаны неорганические низкомолекулярные молекулы (тиосульфат натрия) и высокомолекулярные средства (α -липоевая кислота, унитиол). В тяжелых случаях применяют глюкокортикоидные гормоны. Для некоторых больных выраженный положительный эффект дало лечебное голодание (обязательно под контро-

лем специалистов).

Беременность. Это состояние означает изменения функционального состояния ЦНС, гормонального фона и повышенную нагрузку на системы выведения метаболитов. Все три фактора изменяют вестибулярную функцию – ранний токсикоз представляет собой вестибулярное нарушение. Беременность серьезно ограничивает ассортимент используемых препаратов. Очень важна диета, среди фармакологических средств противопоказаний не имеет вертигохель.

Мигрень. Во многих случаях мигрень связана с вестибулярными нарушениями и сопровождается истинным головокружением. В профилактике мигрени без ауры весьма эффективными (до 80%) оказались гистаминовые агонисты (вестинорм, ноофен), менее действенны (50–70%) β -блокаторы. В Консорциуме головной боли США упоминается пять препаратов со средней – высокой активностью при лечении мигрени: амитриптилин, дивалпрокс, тимолол, пропранолол и топирамат (Kaniecki, Lucas, 2004). У лиц с гистаминергической мигренью с аурой, аурой без головной боли и кластерными головными болями, если локализация боли окципитальная, наиболее эффективен цикланделат, темпоральная – арлеверт (смесь циннаризина с дименгидрином). При приступах назначают золматриптан, номигрен, эрготамин. Описаны положительные эффекты алпрозолама при приступах. Среди последних данных имеются отчеты о положительных эффектах амантадина как при приступах, так и для профилактики (Snow, 2002). Действие нестероидного противовоспалительного агента – диклофенака калия в порошковой форме в виде саше, приготовленного по специальной DBT-технологии (Cambia, Volfast, катафаст), начинается раньше, чем других обезболивающих, а по активности в исследованиях, проведенных в Европе и США, оценено как равное суматриптану при приступах.

Информационные нагрузки (мониторная болезнь). Такие нагрузки связаны с широким распространением компьютеров, телевизоров, плазменных экранов и даже неоновых мигающих огней. Перегрузкам подвержены практически все органы. Понятно, что наибольшая нагрузка направлена на зрение, но звуки также изменены. Более того, в основном они техногенные, изменены спектр запахов и вкусовой спектр, а также состав пищевых продуктов. Последние 50 лет наши органы чувств функционируют в неприродном режиме. Признаками мониторной болезни являются: длительная работа с мониторами в анамнезе, неясное головокружение и НПО, головная боль, зрительные нарушения, тошнота, ушные шумы, онемения, потемнения в глазах, сердцебиения, кожные симптомы на лице, аллергии. Профилактика начинается с диеты, содержащей фолиевую кислоту: брокколи и прочие типы капусты, шпинат, икра, телячья печенька, яйца; продуктов, содержащих мелатонин: черники, голубики, черной смородины, ежевики, слив; продуктов, содержащих гистаминоподобные вещества: клубники, цитрусовых (лимоны, грейпфруты), киви.

Лечение: ноотропы, витамины группы В, антиоксиданты, серосодержащие средства. При спазмах кишечника или пищевода – мускариновые, при сердцебиениях – β-блокаторы.

Терапия, зависящая от топографии патологии

На сегодняшнем уровне развития науки мы лишь приближаемся к принципу прицельной терапии в неврологии в целом и в вопросе головокружения в частности. Тем не менее, даже первые новости о целевых уровнях мозга для некоторых препаратов, даже в случаях, когда они являются не единственной мишенью, необыкновенно важны для практического врача.

Патология периферических структур. Данная патология может быть врожденной или приоб-

ретенной. Первая может касаться формы лабиринта (например, недоразвитые полукружные каналы, суженный или расширенный эндолимфатический проток), развития отоконий (мегаотолит), дегенерации волосковых клеток или вестибулярного нерва. Эти патологии диагностируют в детстве (6–12 лет), они проявляются неясным или субъективным головокружением, нарушениями координации и слуха, сопровождаемыми ушными шумами. Окончательный диагноз устанавливают на основании данных МРТ. Лечение симптоматическое. Приобретенные нарушения могут быть вызваны травмой, разнообразными токсинами, включая эндотоксины и метаболиты, нарушениями кровообращения, шумами, вибрациями, электромагнитными и ионизирующими излучениями. В большинстве случаев окислительно-восстановительный потенциал сдвигается в сторону перекисления, поэтому эффективными оказываются химические восстановители, к числу которых принадлежат моносахариды (глюкоза), полисахариды (лактоулоза) и алкоголи (маннитол). В зависимости от характера токсина (тяжелые металлы, диабет, урикемия, ревматоидный артрит, гепатоцеребральная или гепатолентикулярная дегенерация) в некоторых случаях эффективными оказываются донаторы сульфгидрильных групп: тиосульфат натрия, α-липоевая кислота (эспа-липон), производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, унитиол, димеркапрол, сукцимер, пеницилламин (купренил). Описаны положительные эффекты внутриклеточных (α-токоферол) и внеклеточных (аскорбиновая кислота) антиоксидантов. Восстановлению нарушенной функции периферических структур способствуют лекарственные средства с ноотропной активностью: пирацетам, мексидол, экстракт гинкго двухпалого (танакан), ноофен, оксибутират натрия, пантогам, пикамилон, ацефен, бемитил, тиоцетам. Улуч-

шения достигают за счет использования витаминов D, B₁, ниацина, B₆, биотина. В случаях умеренной гипоксемии в большей мере страдают волосковые клетки I типа и толстые волокна, при этом эффективна янтарная кислота. Снижение уровней калия приводит к лабиринтным нарушениям, баланс восстанавливают применением солей калия: бромиды, ацетата, оротата, хлорида, панангина или аспаркама.

Дисфункции вестибулярных ядер ствола мозга. Проявляются множеством клинических признаков: неясным или субъективным головокружением, нарушением координации, тошнотой, позывами на рвоту, ее эпизодами, симпатическими или парасимпатическими вегетативными расстройствами. На этом уровне гистамин и, до некоторой степени, ацетилхолин являются важнейшими медиаторами. перевозбуждение или асимметрию активности вестибулярных ядер блокируют гистаминовыми H₁-блокаторами: этаноламинами (дименгидринат, дифенгидрамин, клемастин), этилендиаминами (хлоропрамин), тетрагидрокарболинами (димебон, меггидролин), фенотиазинами (прометазин), производными алкиламина (диметинден), квинуклидинами (квифенадин, секвифенадин), фталазолинами (азеластин) и блокаторами второго поколения: акривастином, астемизолом, клемастином, лоратадином, терфенадином, цетиризином, эбазином, бикарфеном, дипразином, фенкаролом, ципрогептадином, димебоном, диметинденом, оксатомидом, сетастинном, фенираминам. Необходимо помнить, что вся группа, а особенно астемизол и терфенадин могут удлинять интервал QT. Неясное головокружение холинергического происхождения у больных, прекративших курение, эффективно устраняется при помощи холиномиметических препаратов: лобелина, цитизина, абазина, гамибазина. Эти же препараты оказываются эффективными и у пациентов с артериальной

гипотензией и ортостатическим расстройством. При перевозбуждениях, подобных кинетозам, вибрационной болезни, постстрессовом синдроме, перегрузке, вследствие воздействия электромагнитных полей эффективными оказываются мускаринолитики: атропин, экстракты белладонны, беллатаминал, гиосцин, скополамин, гиосциногматропин, платифиллин (пальюфин, тепафиллин, солютан) и спазмолитин. В случаях истинного головокружения достаточно эффективны кальциевые блокаторы: циннаризин, флунаризин, цикланделат, нифедипин, нимодипин, алкалоиды барвинка малого – винкапан, кавинтон, инстенон.

Дисфункция вестибулярных ядер среднего мозга. Наиболее связана с мускариновыми, дофаминовыми, адренорецепторами и проявляется в форме НПО. Повышенная дофаминергическая активность характеризуется объективным и субъективным головокружением, психомоторным возбуждением, бредом и паранойей (при шизофрении они сопровождаются НПО), иногда с эпизодами рвоты, судорогами, тенденциями к зависимостям или азартным играм, зачастую с депрессией (иногда сезонного характера). Эффективными оказываются: клозапин (истинное головокружение), метоклопромид, домперидон, галоперидол, трифлуперидол (обладает также противосудорожными свойствами), хлорпромазин и ализаприд. Велбутин считают единственным антидепрессантом, эффективным при сезонных депрессиях. В двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании было показано, что подобной активностью при депрессивном расстройстве малой и средней степени выраженности обладает экстракт зверобоя *Hypericum STW 3-VI*, в составе которого содержатся алкалоиды, блокирующие обратный захват синаптическими серотонина, дофамина и норадреналина на уровне преси-

наптической аксонной терминали, отличающийся от синтетических аналогов менее выраженными побочными действиями.

Дофаминергическая недостаточность сопровождается нарушениями координации, паркинсонизмом, синдромом беспокойных ног, опухолью шишковидной железы (пролактиномами), акромегалией, снижением сексуальной функции. Улучшают ситуацию агонисты дофамина: мезилат бромкристина, ропинирол, каберголин (применяют при ангедонизме, алкоголизме, облегчает обучение новым моторным навыкам, повышает концентрацию и память), перголида мезилат, апоморфин (эффективен в случаях гомосексуализма, героиновой зависимости и недостатке инициативы), лизурид (повышает когнитивную функцию и память, обладает антимигренозным эффектом), ротиголин, амантадин (эффективен против вирусов гриппа группы А, при хронической усталости и рассеянном склерозе).

Дисфункция подкорковых вестибулярных ядер. Помимо всего прочего она приводит к адренергическим и серотонинергическим нарушениям, которые проявляются в форме неясных и истинных головокружений, НПО, гипертензии и лимбических расстройств. Если преимущественно объективное или псевдоголовокружение сопровождается феохромцитому, мигрень, нарушения кровообращения, эндартериит, болезнь Рейно, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены, трофические язвы конечностей, пролежни, кризисное течение гипертензии, применяют α -адреноблокаторы: теразозин, доксазозин (артезин), омник или альфазозин. При опасности сердечной катастрофы, мигрени, аритмии, последствиях стресса применяют β -адреноблокирующие агенты: атенолол, бисопролол, бетаксоллол, метопролол, небиволол (влияет непосредственно на стволотомозго-

вой сосудистый центр), талинолол, этмолол, пропранолол. Подробности выбора этой группы препаратов описаны в специализированных руководствах. Если неясное головокружение сопровождаются эмоциональные депрессивные нарушения, применяют ингибиторы обратного захвата серотонина: амитриптилин, триавил, имипрамин, цефедрин, герфонал, малеинат дамилена, кломипрамин и особенно последнее поколение: ондасетрон, доласетрон, гранисетрон, трописетрон, ализаприд (вергентан). В подкорковых областях мозга определяют высокую активность эндорфинов, энкефалинов, системы динорфина и субстанции P, их роль в формировании вестибулярной функции не установлена.

Дисфункция вестибулярной коры. Приводит к драматическим изменениям баланса ГАМК – глицин и, таким образом, процессов возбуждения/торможения. Снижение тормозного влияния ГАМК приводит к нарушению активности всех медиаторных систем, что клинически проявляется в виде невротизации, появляются расстройства метаболизма, выявляют заболевания внутренних органов: почек, печени, щитовидной железы. Среди тяжелых последствий – «обвал» иммунитета, вызывающий хронические инфекции: вирусные, бактериальные, протозойные, аутоиммунные и онкологические заболевания. Лечение на этапе невротизации: агонисты ГАМК, гистаминовые блокаторы, при тяжелой патологии – габапентин. Само собой разумеется, что при резистентной гипертензии на этом этапе необходимо ее лечение, однако следует помнить, что в этом случае «основной диагноз» представляет собой следствие, а не причину. При лечении последствий доктор не устраняет магистральный патологический процесс. ■

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.homofortunatus.com

Впервые опубликовано в журнале «НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия» №1 (56), 2014, с.47-62

www.neuronews.com.ua

Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс»



Воробьева О.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Изучали эффективность и переносимость вальдоксана (агомелатин) при легких и умеренных депрессиях, обусловленных неврологическими заболеваниями (цереброваскулярная патология, нейроциркуляторная дистония, синдром хронической боли). Обследовали 277 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний – $46,0 \pm 11,3$ года), среди которых были 21,66% мужчин и 76,53% женщин. Терапия вальдоксаном проводилась в течение 6 нед. После завершения курса лечения у подавляющей части (81,20%) пациентов депрессивная симптоматика была купирована, регрессировали также проявления утомляемости, улучшилась эффективность работы (по специальным тестам) и достиг нормативных показателей коэффициент психической устойчивости.

Пациенты, страдающие хроническими неврологическими заболеваниями, часто имеют сопутствующие эмоциональные расстройства в виде депрессии и тревоги. Результаты российского эпидемиологического исследования [1] показали, что приблизительно 24% пациентов неврологического профиля имеют очерченное депрессивное состояние, что значительно превышает распространенность депрессии в общей популяции. Депрессия не только негативно влияет на течение основного (неврологического) заболевания, но и обуславливает снижение качества жизни пациентов, уменьшение их физической активности, что приводит к возрастанию

затрат здравоохранения на лечение и увеличивает риск летальности. Было отмечено [3], что даже легкая форма депрессии, осложняя течение хронического неврологического заболевания, является независимым фактором риска летальности, не связанной с суицидом. Своевременно же начатое лечение депрессии позволяет улучшить прогноз основного заболевания, повысить качество жизни пациента.

Лечение депрессии у пациента, страдающего хроническим соматическим заболеванием, представляет более сложную задачу, чем лечение депрессии у соматически здоровых лиц. Очевидна потребность этой категории больных в более эф-

фективных и быстродействующих антидепрессантах с улучшенным профилем переносимости. Побочные эффекты, которые часто сопровождают прием антидепрессантов, приводят к недостаточной комплаентности и преждевременному прекращению лечения, являясь еще одним фактором, снижающим вероятность выздоровления. Важным аспектом терапии в этих случаях является взаимодействие тимоаналептической терапии с препаратами, направленными на устранение основных проявлений неврологического заболевания. В связи со сказанным особый интерес представляют новейшие антидепрессанты, в частности вальдоксан.

Вальдоксан (агомелатин) является агонистом МТ1-, МТ2-мелатонинергических рецепторов и антагонистом 5НТ_{2c}-рецепторов [5]. Мелатонинергическое действие препарата обеспечивает нормализацию сна, тогда как взаимодействие с серотониновыми 5НТ_{2c}-рецепторами, имеющими отношение к патогенезу депрессии, приводит к усилению высвобождения норадреналина и дофамина. Вальдоксан отличается благоприятный профиль побочных эффектов, в частности, при использовании препарата не развивается синдром отмены, препарат не вызывает сексуальных дисфункций и не влияет на массу тела пациента [2]. Передозировка препарата не влечет фатальных последствий.

Исследований по оценке эффективности и безопасности вальдоксана в неврологической практике пока крайне мало. Поэтому сохраняется необходимость в уточнении клинического потенциала вальдоксана в терапии депрессивных состояний у пациентов, страдающих хроническими неврологическими заболеваниями.

Цель настоящего исследования – оценка терапевтической эффективности и переносимости вальдоксана (агомелатин) при лечении легких и умеренных депрессий, связанных с неврологическими заболеваниями.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 8 российских клинических центров, в каждом из которых были обследованы от 30 до 35 пациентов. Всего в исследование были включены 277 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний – 46,0±11,3 года). Среди них были 21,66% мужчин и 76,53% женщин.

Все пациенты, включенные в исследование, удовлетворяли следующим критериям: 1) наличие одной из трех категорий неврологических заболеваний (цереброваскулярные заболевания, нейроциркуляторная дистония, синдром хронической боли); 2) не менее 2 основных симптомов при депрессивном эпизоде легкой степени тяжести (F32.0) и 4 при депрессивном эпизоде средней

степени тяжести (F32.1), а также дополнительных симптомов депрессии по критериям МКБ-10, при условии их длительности не менее 2 нед.; 3) оценка от 8 до 24 (включительно) баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17); 4) от 3 до 4 баллов по шкале общего клинического впечатления – CGI-S; письменное информированное согласие пациента на участие в observationalном исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- наличие суицидального риска (т.е. более 2 баллов по пункту 3 шкалы HAMD-17 и/или по клинической оценке исследователя);
- наличие психотических симптомов (по клинической оценке лечащего врача);
- тяжелые или декомпенсированные соматические или неврологические заболевания;
- печеночная недостаточность;
- установленная ранее индивидуальная непереносимость либо неэффективность вальдоксана (агомелатин) в анамнезе при назначении препарата в адекватной дозе (не менее 25 мг в сутки) и при должной длительности (не менее 4 нед.);
- резистентность к терапии другими антидепрессантами.

Вальдоксан назначался вечером в стартовой терапевтической дозе 25 мг (1 таблетка) 1 раз в сут. в течение 6 нед. При отсутствии удовлетворительного начального терапевтического эффекта допускалось повышение дозы до 50 мг в сутки (2 таблетки), начиная с 10–14-го дня терапии.

Для оценки эффективности терапии использовались стандартные психометрические инструменты: 17-пунктовая шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), вопросник для оценки сна (LEEDS), шкала для оценки утомляемости (FSS), шкала общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I), тест Шульте. Переносимость терапии вальдоксаном

определялась на основании нежелательных явлений, зарегистрированных в течение всего периода исследования, а также лабораторного мониторинга основных показателей функции печени (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общин билирубин).

Результаты

Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица трудоспособного возраста, 3/4 (76,5%) пациентов были в возрасте от 30 до 59 лет; 68,59% пациентов сохраняли профессиональную занятость. Половина пациентов (55,60%) имели высшее образование. Женщины в исследуемой выборке доминировали над мужчинами – 3:1. Большинство пациентов были вполне благополучны в социальном плане, в частности, 2/3 (65,34%) из них состояли в браке. Таким образом, под нашим наблюдением находились преимущественно социально адаптированные пациенты.

По основному неврологическому заболеванию пациенты были относительно равномерно распределены по 3 нозологическим категориям (критерий включения 1) (табл. 1).

В большинстве случаев основное неврологическое заболевание имело хроническое течение (средняя длительность составила 6 лет). У 56,68% пациентов помимо основного неврологического расстройства наблюдались сопутствующие соматические заболевания, среди которых лидирующее положение занимала артериальная гипертензия, наблюдавшаяся у 28,52% пациентов. Согласно шкале CGI-S, у большинства (64,62%) больных состояние до лечения было умеренной степени тяжести. На протяжении всего исследования пациенты продолжали получать терапию по поводу основного неврологического и/или сопутствующего соматического заболевания.

По мнению исследователей, сопутствующая основному неврологическому заболеванию депрессия у 117 (42,24%) больных была легкой и у 160 (57,76%) имела среднюю степень выраженности. Средний суммарный балл оценки депрессии по шкале HAMD-17 составил 15,3±3,8

Таблица 1. Распределение пациентов согласно нозологической категории основного неврологического заболевания

Диагноз по МКБ-10	Число больных	%
Цереброваскулярные заболевания (I67.2; I67.4; I67.8; I67.9; I69)	88	31,77
Нейроциркуляторная дистония (G90; G94; F45.3)	109	39,35
Синдром хронической боли (G44.2; G50.0; G63.2; M25.5; M42; F45.4)	80	28,88

Таблица 2. Распространенность (в %) симптомов депрессии у обследованных больных

Частые симптомы депрессии		Редкие симптомы депрессии	
СИМПТОМ	% больных	СИМПТОМ	% больных
Нарушение сна	93,86	Чувство вины или низкая самооценка	41,52
Утомляемость или снижение активности	84,84	Возбуждение или заторможенность движений или речи	31,41
Пониженное или печальное настроение	82,31	Снижение полового влечения	27,44
Трудности при сосредоточении	70,40	Расстройство аппетита, приводящее к изменению веса	8,30
Утрата интересов или чувства удовольствия	62,09		

Примечание. К частым симптомам отнесены встречающиеся более чем у половины больных, к редким – менее чем у половины больных.

балла. Сумма баллов по самооценочной госпитальной шкале депрессии HADS-D составила $9,7 \pm 3,3$ балла, что соответствует субклинически выраженной депрессии. В то же время средний показатель тревоги по госпитальной шкале тревоги HADS-A составил $11,0 \pm 3,5$, что соответствует клинически выраженной тревоге, которая имела у 56,02% пациентов.

Ведущими клиническими симптомами депрессии у обследованных пациентов были нарушения сна, утомляемость или снижение активности, а также пониженный фон настроения, которые наблюдались почти у 90% больных. В то же время пищевая и сексуальная мотивации нарушались редко, что, видимо, обусловлено условиями отбора (исключение пациентов с тяжелыми депрессиями). Распределение частых и редких симптомов депрессии приведено в табл. 2.

Одной из ведущих жалоб (помимо расстройств настроения) была усталость, которая субъективно оценивалась в среднем по группе как тяжелый симптом – $4,5 \pm 1,15$ балла по шкале FSS. Субъективная оценка больными тяжести утомляемости коррелировала с объектив-

ными показателями устойчивости внимания и работоспособности по тесту Шульге. Так, эффективность работы в среднем по группе составила $51,6 \pm 20,3$ с, что соответствует 2 баллам по 5-балльной шкале. Показатель степени вработываемости в среднем по группе составил $1,01 \pm 0,13$ единицы. Соответствие коэффициента вработываемости уровню 1,0 или выше свидетельствует, что испытуемый затрачивает больше времени на подготовку к основной работе, чем этого требуется в норме. Коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий также превышал нормативные показатели (меньше 1,0) и составил $1,0 \pm 0,11$ единицы.

Почти половина (55,59%) пациентов перед включением в исследование лечились психотропными средствами в течение последнего года; 30,32% больных применяли препараты растительного происхождения и 14,44% – транквилизаторы, 7,94% имели опыт приема антидепрессантов. Это косвенно свидетельствует о низкой приверженности неврологов к назначению пациентам с депрессией специфической терапии.

На момент включения в исследование 16,61% лечились в стационаре и 82,31% получали амбулаторное лечение. Из исследования преждевременно выбыли 11 (3,97%) пациентов. Среди причин преждевременного выхода этих больных из исследования были «отказ пациента от дальнейшего участия» и «неэффективность терапии» – у 36,36% пациентов, «нежелательные явления» – у 63,64%. По группе в целом нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, наблюдались у 7 (2,53%) пациентов. Их перечень представлен в табл. 3.

Среди пациентов, полностью завершивших исследование, только 10,53% пациентам потребовалось увеличение дозы вальдоксана до 50 мг. Основная часть (89,47%) пациентов, по мнению врачей, хорошо реагировали на начальную дозу препарата (25 мг) и в этих случаях не потребовалось повышения дозы в ходе лечения.

Эффективность терапии вальдоксаном. Уже после 1-й недели терапии отмечалось значимое снижение общего балла по шкале HAMD-17. Сумма баллов по ней через 1 нед. терапии снизилась с $15,4 \pm 3,8$ до $12,7 \pm 4,3$ ($p < 0,00001$). По-

Таблица 3. Нежелательные явления, приведшие к преждевременному выбыванию пациентов из исследования

Симптом	Число больных	Предполагаемая связь с приемом препарата
Аллергическая реакция	2	Сомнительная
Ухудшение сна	3	Вероятная
Головокружение и слабость (через 30 мин. после приема препарата)	1	Вероятная
Тошнота, рвота, диарея, общая слабость, вздутие живота	1	Сомнительная

сле завершения курса терапии (после 6 нед. лечения) оценка составила $4,7 \pm 3,2$ балла. Согласно общепринятой интерпретации результатов по HAM-D, у пациента нет депрессии, если суммарная оценка не превышает 7 баллов. Таким образом, к концу лечения у подавляющей части (81,20%) пациентов депрессивная симптоматика была купирована. Важно отметить, что у половины (55,26%) больных купирование депрессивной симптоматики произошло через 4 нед. лечения. Динамика регресса депрессии по шкале HAM-D-17 представлена на рис. 1.

Через 6 нед. терапии респондеры (больные, у которых сумма баллов по шкале HAM-D-17 уменьшилась не менее чем в 2 раза) составили 82,33% от всех леченых пациентов. Появление респондеров было отмечено уже после 1-й недели терапии, и далее их доля неуклонно возрастала.

Аналогичные результаты влияния терапии были отмечены и по шкале HADS-D. Сумма баллов по этой шкале статистически достоверно снизилась уже после 1-й недели терапии ($8,8 \pm 3,4$ против $9,7 \pm 3,3$ балла до лечения, $p < 0,00001$); через 6 нед. она составила $4,3 \pm 3,1$ балла ($p < 0,00001$), и полная редукция депрессивной симптоматики была достигнута у 83,46% пациентов.

Вальдоксан оказал хороший эффект и на тревожную составляющую депрессии. Начало анитревожного эффекта проявилось уже на 1-й неделе лечения. Сумма баллов по госпитальной шкале тревоги – HADS-A статистически достоверно снизилась после 1-й недели терапии ($9,6 \pm 3,4$ против $11,0 \pm 3,5$ балла до лечения, $p < 0,00001$); через 6 нед. терапии она составила $4,8 \pm 3,1$

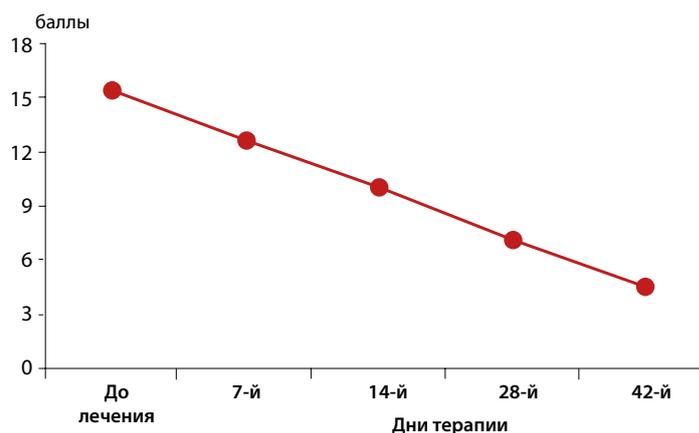


Рисунок 1. Динамика регресса депрессии по HAM-D-17, баллы.

балла ($p < 0,00001$), и полная редукция тревожной симптоматики была достигнута у 80,83% пациентов. Более $\frac{2}{3}$, (73,68%) пациентов после завершения курса терапии не имели ни тревожных, ни депрессивных симптомов.

Оценка эффективности вальдоксана с помощью шкалы CGI-I показала, что выраженное улучшение состояния больных и очень выраженное улучшение (5 и 6 баллов) было достигнуто у (34,96%) пациентов через 2 нед. лечения, у 58,65% пациентов – через 4 нед. лечения. После завершения курса лечения выраженное улучшение состояния больных и очень выраженное улучшение (5 и 6 баллов) было отмечено у 78,95% больных; небольшое (4 балла) – у 15,41% пациентов. Не произошло изменений в состоянии (3 балла) у 1,13% пациентов, и лишь у 1 (0,38%) пациента наблюдалось некоторое ухудшение состояния (2 балла).

Под влиянием проведенной терапии наблюдалась также редукция нарушений функционирования пациентов. В частности, после проведенного курса терапии вальдокса-

ном средняя степень утомляемости по шкале FSS составила $2,67 \pm 1,55$ против $4,48 \pm 1,15$ балла до начала терапии ($p < 0,00001$). Таким образом, после завершения курса лечения у пациентов регрессировала клинически значимая утомляемость. Причем достоверный тренд позитивной динамики наблюдался уже после 1-й недели терапии. Объективная оценка работоспособности по тесту Шульте показала, что под влиянием терапии вальдоксаном достоверно улучшилась эффективность работы. После проведенного курса терапии вальдоксаном эффективность работы в среднем по группе составила $45,0 \pm 11,7$ с против $52,0 \pm 20,6$ с до начала терапии ($p < 0,00001$), что соответствует улучшению эффективности работы до 3 баллов по 5-балльной шкале (до лечения эффективность работы составляла 2 балла). Кроме того, под влиянием проведенного лечения нормативных показателей достиг коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий, он составил $0,989 \pm 0,098$ единицы (в норме показатель должен быть меньше еди-

ницы). Описанная позитивная динамика наблюдалась независимо от характера основного неврологического заболевания.

Многомерная оценка субъективных параметров сна по шкале LEEDS показала, что улучшение сна наблюдается уже после 1-й недели лечения и достигает максимума к концу курса терапии. При этом позитивные изменения отмечались по всем анализируемым параметрам сна.

Наиболее выраженное позитивное влияние вальдоксан оказал на функцию засыпания. Обращает на себя внимание также субъективное уменьшение ночных пробуждений и нарастание ощущения бодрости в течение дня. В отличие от большинства препаратов гипнотического действия, вальдоксан не оказывал негативного эффекта на функцию равновесия и координацию движений после пробуждения.

Общая оценка эффективности терапии вальдоксаном, проведенная врачами и пациентами, имела общую направленность с превалированием оценки «отличный эффект» (рис. 2).

Более 95% пациентов полностью завершили исследование, что свидетельствует о высокой приверженности к лечению вальдоксаном. Также о приверженности свидетельствует желание 84,59% пациентов продолжить прием вальдоксана. Врачи рекомендовали продолжить курс лечения вальдоксаном 87,22% пациентам.

Безопасность терапии вальдоксаном. Врачи и пациенты высоко оценили переносимость терапии вальдоксаном. Врачи отметили отличную (нежелательные реакции отсутствуют) переносимость препарата у 78,95% пациентов. Ни у одного больного врачи не оценили переносимость терапии вальдоксаном как плохую и не отметили серьезных нежелательных явлений. Среди пациентов более половины (69,55%) также оценили переносимость вальдоксана как отличную. Информация о нежелательных явлениях была внесена в карты 56 пациентов (20,22% из 277 пациентов, включенных в исследование). Все нежелательные явления встречались с частотой менее 5%. Наиболее частые побочные эффекты (диапазон – 5%), зафиксированные в ходе исследования, представлены в табл. 4.

Объективно вальдоксан не оказал какого-либо влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Не было выявлено также статистически значимых в ходе терапии изменений массы тела. В период приема вальдоксана достоверно

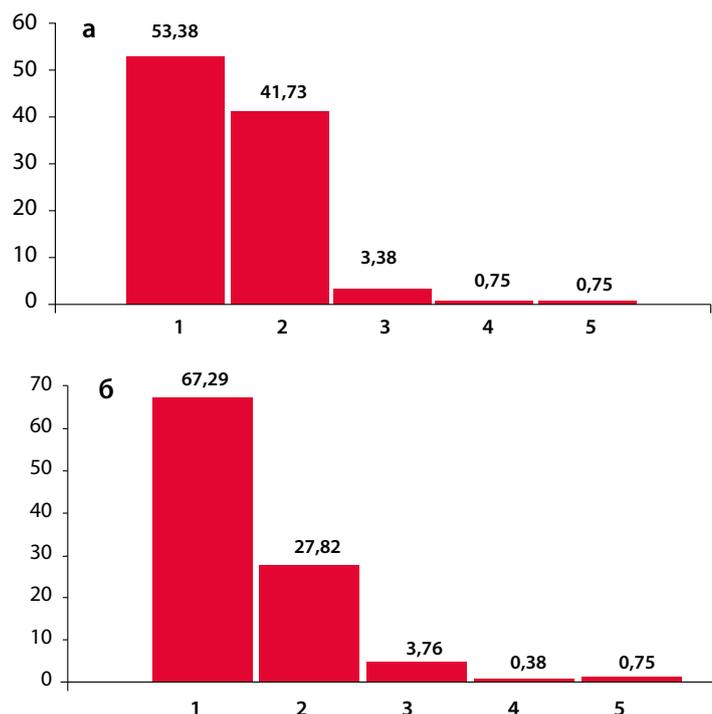


Рисунок 2. Оценка эффективности терапии вальдоксаном пациентом (а) и врачом (б).

1 – отлично, 2 – хорошо, 3 – удовлетворительно, 4 – плохо, 5 – нет данных.

Таблица 4. Нежелательные явления

Симптом	Число больных	
	n	%
Головная боль	13	4,69
Дневная сонливость	9	3,25
Ухудшение сна	8	2,89
Повышение АД	8	2,89
Головокружение	7	2,53
Тошнота	7	2,53
Сухость во рту	5	1,81
Диарея	3	1,08
Повышение АЛТ и АСТ	3	1,08
Сердцебиение	3	1,08

увеличились следующие биохимические показатели: общий билирубин, АСТ, АЛТ, но их колебания оставались в пределах нормы.

Обсуждение

Результаты кратковременной (6 нед.) терапии вальдоксаном больных с мягкой и умеренной депрессией при изученных

неврологических заболеваниях свидетельствуют о высокой его терапевтической активности: число респондеров среди пациентов, закончивших исследование, составило 82,33%. Получены дополнительные подтверждения быстрого развертывания тимоаналептического и анксиолитического эффектов вальдоксана, первые значимые

признаки которых регистрировались уже на 1-й неделе терапии. Столь быстро реализующийся эффект, возможно, связан с особым механизмом действия вальдоксана, принципиально отличающим его от всех других современных антидепрессантов.

Проведенное исследование еще раз продемонстрировало клинические особенности коморбидной психической патологии при неврологических заболеваниях. В первую очередь это касается тревожной симптоматики и превалирования таких неспецифических симптомов, как нарушения сна и повышенная усталость, которые, по данным литературы, плохо поддаются лечению, и, сохраняясь длительное время, могут быть основой для формирования рецидива депрессии. При этом было подтверждено ранее установленное [6] выявление вальдоксана и на тревогу. Результаты данного исследования показали, что уровень тревоги у пациентов прогрессивно снижался на протяжении всего курса терапии, и к завершающему визиту полная редукция тревожной симптоматики была достигнута у 80,83% пациентов.

Нарушение структуры сна может рассматриваться как целевой симптом при выборе вальдоксана. Вальдоксан – первый препарат, антидепрессивный эффект которого реализуется через нормализацию циркадианных ритмов. Высокая эффективность вальдоксана во многом объясняется его двойным воздействием на биологические

механизмы депрессии. Действие вальдоксана как агониста к рецепторам мелатонина позволяет ему оказывать влияние на хронобиологические нарушения (в частности, нормализовывать цикл сон-бодрствование), тогда как антагонизм к 5-HT_{2c}-рецепторам позволяет активизировать нейромедиаторные системы. Клинические исследования показывают, что, несмотря на сопоставимый с другими средствами антидепрессивный эффект, вальдоксан вызывает более быстрое и выраженное улучшение показателей «пробуждение» и «качество сна». Результаты также показали субъективное уменьшение ночных пробуждений (максимально улучшившийся показатель) и нарастающие ощущения бодрости в течение дня.

Кроме того, дополнительным механизмом действия вальдоксана является опосредованное высвобождение норадреналина и дофамина во фронтальной коре, что предполагает эффективность препарата в отношении когнитивных нарушений. Настоящее исследование показало, что наряду с купированием ощущения усталости, у пациентов увеличивается эффективность работы (в том числе за счет когнитивной составляющей). Важно, что под влиянием проведенного лечения нормативных показателей достиг коэффициент психической устойчивости (выносливости) больных к выполнению заданий (данные теста Шульте).

Побочные эффекты вальдоксана немногочисленны и, в основном,

носят переходящий характер. Препарат не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы и массу тела.

Данные по оценке нежелательных явлений полностью согласуются с результатами предыдущих исследований [4] и свидетельствуют о благоприятном профиле переносимости и безопасности вальдоксана у пациентов с депрессией, ассоциированной с неврологическими заболеваниями.

Столь оптимистичные результаты эффективности вальдоксана, полученные в настоящем исследовании, должны мотивировать клиницистов на расширение использования антидепрессивной терапии для лечения депрессии у неврологических больных. К сожалению, в настоящее время симптомы депрессии часто игнорируются клиницистами, что неизбежно приводит к формированию ее нелеченых хронических форм. Проведенное исследование показало, что в качестве использовавшейся ранее психотропной терапии у включенных в исследование пациентов лидирующее положение занимали препараты растительного происхождения (применялись у 30,32% больных) и транквилизаторы (применялись у 14,44% больных). И только 7,94% больных имели опыт приема антидепрессантов. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения образовательных программ для неврологов по лечению пациентов с коморбидной депрессией. ■

Список литературы

1. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы «Компас»). Консилиум 2004; 6: 2: 154–158.
2. Goodwin G.M. Emsley R., Rembn S. et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70: 1128–1137.
3. Hanpood D., Hawton K., Hope T., Jacob R. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and casecontrol study. International Journal of Geriatric Psychiatry 2001; 16: 155–165.
4. Loo H., Hale A., D'Haenen H. Determination of the close of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 239–247.
5. San L., Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. Eur Psychiatry 2008; 23: 396–402.
6. Stein D.J., Ahokas A.A., de Badinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 561–566.

Впервые опубликовано в «Журнале неврологии и психиатрии», №9, 2012, стр. 47–51.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо–контролируемое исследование применения актовегина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями: дизайн исследования ARTEMIDA

Alla Guekht (Алла Гехт)¹, Ingmar Skoog², Amos D. Korczyn³, Vladimir Zakharov (Владимир Захаров)⁴, Martin Eeg⁵, Ulf Vigonius⁵

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета, Московский исследовательский и клинический центр нейропсихиатрии, г. Москва

²Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, г. Гетеборг

³Tel Aviv University, г. Тель-Авив

⁴Отделение неврологии Первого Московского государственного медицинского университета, г. Москва

⁵Takeda Development Centre Europe, г. Роскильде

Абстракт

Обоснование. На сегодняшний день не существует медикаментозных методов лечения, позволяющих получить убедительный эффект восстановления когнитивных функций или профилактики дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Целью проводимого в настоящее время исследования ARTEMIDA является оценка эффективности и безопасности применения актовегина для симптоматического лечения постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) и изучение его возможного модифицирующего влияния на течение заболевания на основании анализа стойкости изменений после курса лечения. **Дизайн исследования.** ARTEMIDA представляет собой многоцентровое исследование, участниками которого являются пациенты с ПИКН (планируемое число участников – 500 человек, в настоящее время набраны), продолжительностью 12 месяцев. Исследование состоит из следующих фаз: скрининг при включении в

исследование (≤ 7 дней после инсульта), после которого пациенты, удовлетворяющие критериям включения, рандомизируются в группу актовегина (2000 мг/сутки, до 20 инфузий на курс лечения, с последующим переходом на пероральный прием 1200 мг/сутки) или плацебо-группу. Двойной слепой период лечения длится 6 месяцев. В течение следующих 6 месяцев периода наблюдения пациентам проводится лечение в соответствии со стандартами клинической практики. Первичной конечной точкой исследования являются изменения показателя расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale) по сравнению с исходными величинами. Вторичные конечные точки включают: тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), диагноз деменции (по МКБ-10), показатель по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), индекс Бартела

(Barthel Index, BI), оценку по EQ-5D, показатель шкалы депрессии Бека, версия II (Beck Depression Inventory, version II, BDI-II), а также безопасность. **Заключение.** Существует настоящая необходимость разработки эффективной стратегии лечения ПИКН. Результаты исследования ARTEMIDA должны способствовать разработке и внедрению новых методов лекарственной терапии ПИКН.

Введение

Нарушение когнитивных функций – частый спутник перенесенного инсульта и одна из ведущих причин развития связанных с ним осложнений [1, 2]. Лечение когнитивных нарушений и профилактика их дальнейшего прогрессирования являются ключевыми аспектами реабилитации больных, перенесших инсульт. Хотя в ходе исследований проводилась оценка применения различных видов терапии, данные об эффективности физических упражнений, когнитивного тренинга и снижения факторов риска существенно ограничены, что требует

проведения дальнейших исследований [3, 4].

Фармакотерапия помимо позитивного влияния на когнитивные функции может также теоретически способствовать улучшению процессов восстановления после перенесенного инсульта. Однако на сегодняшний день не существует медикаментозных методов лечения, позволяющих получить убедительный эффект восстановления когнитивных функций или профилактики дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Таким образом, необходимо проведение всесторонних, хорошо спланированных исследований фармакотерапии постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) и профилактики их прогрессирования [5].

Постинсультные когнитивные нарушения

ПИКН являются основной причиной функциональной инвалидизации и ассоциируются с нарушением качества жизни, развитием депрессии, повышением риска прогрессирования деменции и снижением долгосрочной выживаемости [6–8]. Хотя четкого определения ПИКН не существует, обычно под этим термином подразумевается любой когнитивный дефект, сформировавшийся после цереброваскулярного заболевания, от легких когнитивных нарушений до выраженной сосудистой деменции. Более строгое определение когнитивных нарушений сосудистого генеза исключает случаи деменции (недементные сосудистые когнитивные нарушения) [9].

Патоморфологические признаки ПИКН разнообразны и обусловлены различными процессами. Поражение больших и малых сосудов при цереброваскулярных заболеваниях может способствовать развитию кортикальных инфарктов, а также субкортикальных инфарктов в стратегически значимых зонах, что приводит к деактивации коры и прямому повреждению нейронов. Также существенную роль играют «молчашие» очаги в субкортикальном белом веществе, являющиеся

результатом поражения малых сосудов [5, 10]. Более того, существует тесная взаимосвязь между ПИКН (так же, как с сосудистой деменцией) и болезнью Альцгеймера; развиваясь одновременно, они оказывают выраженное негативное влияние на когнитивные функции [5, 11, 12].

Для разработки методов лечения ПИКН, являющихся частью нозологического синдрома сосудистой деменции, проведены исследования ряда препаратов. Однако, согласно результатам исследований, ингибиторы холинэстеразы или антагонисты рецепторов NMDA, используемые для лечения болезни Альцгеймера, обладают ограниченной эффективностью при сосудистой деменции; ни один из исследуемых препаратов не был одобрен ведущими регулирующими агентствами для применения по столь специфическим показаниям [13]. Хотя результаты ряда исследований свидетельствуют о возможной эффективности при сосудистой деменции плейотропных препаратов с мультимодальным механизмом действия [14], однако на сегодняшний день не существует рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), доказывающих, на основании использования соответствующих оценочных шкал, эффективность фармакотерапии ПИКН.

Актовегин

Актовегин (Takeda Pharmaceuticals, Цюрих, Швейцария) представляет собой депротенинизированный ультрафильтрат крови телят, состоящий более чем из 200 биологических субстанций. Показания к его применению в клинической практике разнообразны и включают ишемический инсульт и черепно-мозговую травму, заболевания, обусловленные нарушениями артериального и венозного кровотока, диабетическую полинейропатию и травматические повреждения кожных покровов [15].

Наличие большого количества биоактивных компонентов обуславливает способность актовегина оказывать влияние на разнообразные биохимические процессы, а также его плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты

[16]. Известно, что применение актовегина способствует увеличению количества нейронов и синаптических контактов; при добавлении препарата к только что выращенным первичным нейронам крыс *in vitro* выявлено дозозависимое влияние актовегина на уменьшение выраженности апоптоза [17]. Недавние исследования показали, что актовегин *in vitro* активирует экспрессию фактора транскрипции NF- κ B, который, как полагают, обладает нейропротективными свойствами [16]. Модуляцией каскада NF- κ B может, в частности, объясняться нейропротективный и антиапоптотический эффект препарата. Кроме того, разнообразные метаболические эффекты актовегина – улучшение утилизации и потребления кислорода, повышение клеточного энергетического метаболизма и потребления глюкозы [18–20] – способствуют усилению энергетического метаболизма клеток головного мозга, а также служат объяснением преимуществ его применения у пациентов с осложнениями сахарного диабета (например, с диабетической полинейропатией) [21].

В предыдущих исследованиях была показана клиническая эффективность и хорошая переносимость актовегина у больных с деменцией смешанного генеза. Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, внутривенное применение актовегина в течение 4 недель у 60 пациентов с деменцией легкой и умеренной степени (синдром органического поражения мозга) привело к значительно более выраженному улучшению когнитивных функций, оцениваемых на основании гериатрической шкалы клинической оценки Сандоз (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale) по сравнению с плацебо [22]. Сходным образом у 200 пациентов с деменцией легкой и средней степени тяжести на фоне перорального приема актовегина отмечено значительно более выраженное улучшение показателей краткого теста уровня когнитивно-

го функционирования (Syndrome Kurztest) и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale) по сравнению с плацебо [23]. Также эффективность актовегина в отношении когнитивных функций (краткий тест уровня когнитивного функционирования, Syndrome Kurztest, и шкала общего клинического впечатления, Clinical Global Impression Scale) продемонстрирована в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 120 пациентов, 77 из которых был поставлен диагноз сосудистой деменции [24].

Согласно результатам двух недавно проведенных пилотных исследований, при назначении пациентам актовегина в остром периоде ишемического инсульта значительно улучшается функциональное восстановление и уменьшается выраженность неврологического дефицита. В первом исследовании у 32 пациентов на фоне применения актовегина в течение 30 дней зарегистрирова-

но значительно более выраженное улучшение показателей краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкалы Гусева-Скворцовой по сравнению с пирацетамом (n=11) [25]. В другом исследовании внутривенное назначение актовегина в качестве монотерапии (n=25) или в комбинации с цитиколином (n=25) в течение 10 дней способствовало значительному улучшению индекса Бартела по сравнению с плацебо (n=26). Также на фоне терапии актовегином отмечено улучшение показателей шкалы оценки тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), хотя различия достигли статистической значимости только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с цитиколином [26]. Однако до сих пор не существует данных масштабных долгосрочных РКИ, свидетельствующих об эффективности актовегина у пациентов с ПИКН.

Дизайн исследования

ARTEMIDA представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности применения актовегина у пациентов с ПИКН продолжительностью 12 месяцев (www.clinicaltrials.gov: NCT01582854). Набор планируемого числа участников, равного 500, проводился в 25 центрах в России, Белоруссии и Казахстане; период включения завершился за 1 месяц до окончания фазы набора. Протокол исследования одобрен соответствующими компетентными органами и этическими комитетами; исследование проводится в соответствии с Хельсинкской декларацией, принципами Надлежащей клинической практики и другими местными регулирующими правилами.

Исследование состоит из следующих фаз: исходный скрининг (≤7 дней от начала инсульта), по окончании которого пациенты, удовлетворявшие критериям включения,

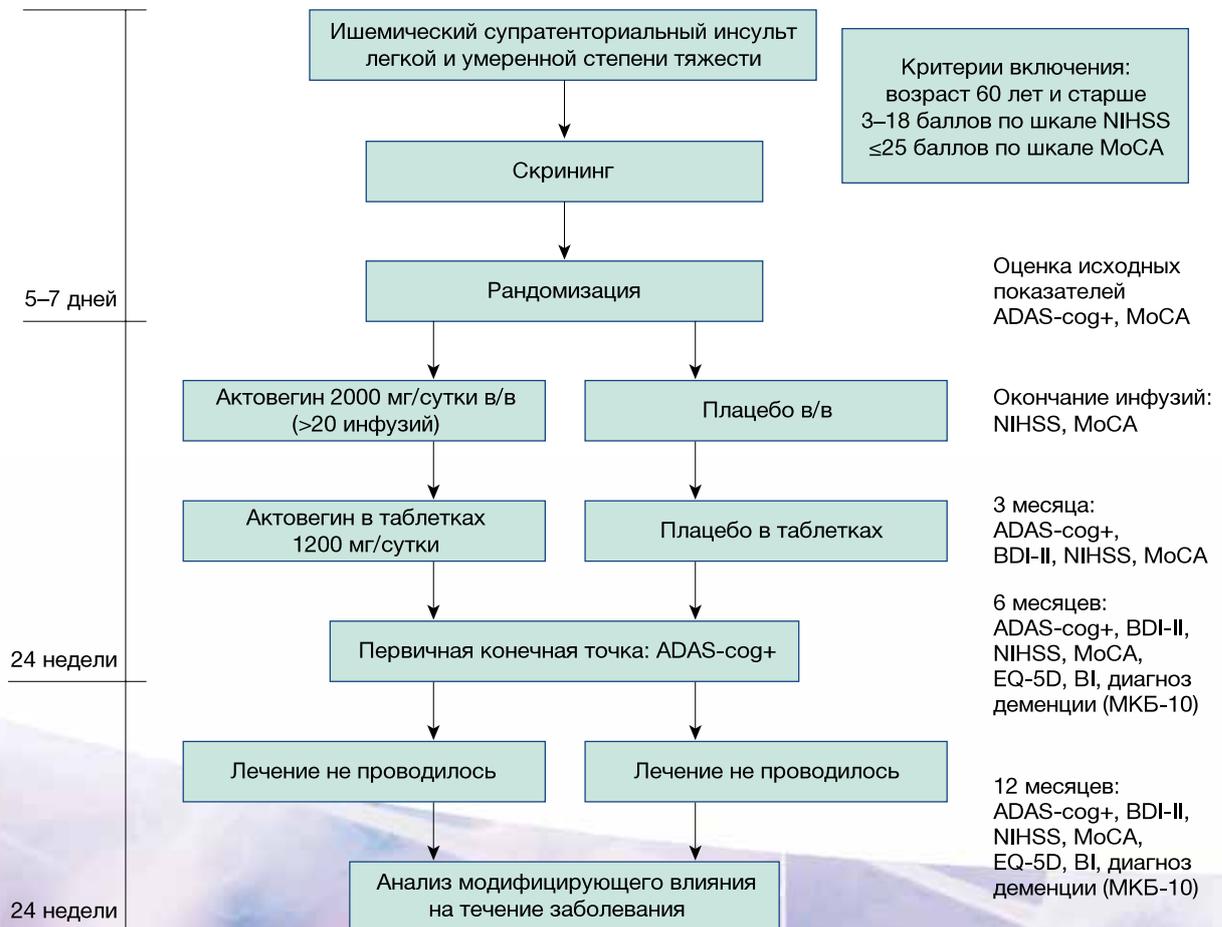


Рисунок. Дизайн исследования.

будут рандомизированы в группы актовегина или плацебо; продолжительность двойного слепого периода лечения составит 6 месяцев. В течение последующих 6 месяцев периода наблюдения пациентам будет проводиться лечение в соответствии со стандартами клинической практики, не включающими применение актовегина (см. рисунок).

Основной целью исследования является оценка эффективности и безопасности применения актовегина для симптоматической терапии ПИКН. Также в ходе исследования планируется изучить возможность его модифицирующего влияния на течение заболевания на основании оценки стойкости изменений, достигнутых через 6 месяцев терапии, после курса лечения. Кроме того, намечается регистрация других исходов заболевания, связанных с инсультом, но не относящихся к когнитивным нарушениям.

В исследование будут включены мужчины и женщины в возрасте 60 лет и старше, недавно перенесшие супратенториальный ишемический инсульт легкой и средней степени тяжести, подтвержденный данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Критериями включения являются: наличие ясного сознания, симптомов и/или признаков нарушения когнитивных функций, оценка по шкале NIHSS 3–18 баллов и ≤ 25 баллов по MoCA (в соответствии с уровнем образования). Условием рандомизации служит способность пациента выполнить задания расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog+) и шкалы MoCA. Все пациенты должны подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являются: деменция в анамнезе; выраженная депрессия или психические заболевания; любые сопутствующие угрожающие жизни заболевания, которые могут привести к смерти в течение 12 месяцев; подозрение на кардиоэмболический инсульт на фоне антикоагулянтной терапии; тромболитическая терапия; хирур-

гическое вмешательство на каротидных артериях или нейрохирургические операции, а также наличие показаний к оперативному лечению; признаки ишемии миокарда.

Критерии исключения на этапе рандомизации: подозрение на прогрессирующий инсульт, уровень систолического артериального давления выше 220 мм рт.ст. или диастолического артериального давления выше 140 мм рт.ст., а также прием любых не разрешенных протоколом исследования препаратов.

Целью исследования является изучение терапевтического влияния актовегина на когнитивный статус в постинсультном периоде. Кроме того, мы полагаем, что ожидаемое ухудшение уровня когнитивных функций после повторного инсульта может оказать чрезвычайно разное влияние на первичные конечные точки. Поэтому пациенты, перенесшие повторный инсульт в течение исследования, будут исключены из него, однако включены в анализ. Также из исследования будут исключены пациенты, перенесшие транзиторные ишемические атаки, потребовавшие госпитализации или лечения. Прием любых не разрешенных протоколом препаратов является еще одним показанием для исключения из исследования. Планируемая ангиография сонных артерий, хирургическое вмешательство на каротидных артериях или нейрохирургическая операция также служат критериями исключения.

Намечается рандомизация пациентов в соотношении 1:1 с использованием интерактивной голосовой системы ответов или интерактивной веб-системы ответов. Лечение будет начато на 5–7-й день от момента манифестации инсульта. Пациенты будут получать актовегин или плацебо в течение 6 месяцев. В группе актовегина планируется внутривенное введение препарата 2000 мг/сутки (8 мг/мл) до 20 инфузий на курс лечения с последующим переходом на пероральный прием 1200 мг/сутки (2 таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение оставшегося времени до окончания 6-месячного периода. Для достижения ослепления во

время назначения все флаконы для инфузий будут визуально идентичными и снабжены цветными метками. Таблетки актовегина и плацебо также будут иметь одинаковый вид.

Режим дозирования соответствует инструкции по применению актовегина, за исключением более продолжительного периода перорального приема. Ранее в исследовании у пациентов с диабетической полинейропатией показано, что увеличение продолжительности пероральной терапии является эффективным и безопасным (в наивысших дозах 1800 мг/сутки) [21].

Все пациенты будут получать лечение в соответствии с наилучшими стандартами клинической практики, включая терапию сосудистых факторов риска и реабилитационные мероприятия. Хотя сведения об улучшении когнитивных функций после инсульта на фоне применения ноотропных препаратов немногочисленны, механизм действия данных препаратов может повлиять на различия между группами, поэтому их прием, за исключением глицина, не разрешается. Глицин включен в стандарты терапии инсульта в России (где расположено большинство исследовательских центров) и обычно назначается пациентам на этапе оказания экстренной помощи, поэтому его прием разрешен.

Выбор продолжительности периода лечения, равного 6 месяцам (с последующим 6-месячным периодом наблюдения), был основан на рекомендациях Европейского медицинского агентства (European Medical Agency; EMA); именно этот интервал является минимальным периодом лечения в исследованиях у пациентов с деменцией [27]. С учетом предполагаемого механизма действия актовегина, раннего начала лечения и цели исследования продолжительность периодов лечения и последующего наблюдения, равная 6 месяцам, признана адекватной. Оценка по истечении 12 месяцев наблюдения позволит изучить любой эффект, модифицирующий течение заболевания, с использованием метода анализа градиента (slope-анализ).

Оценка результатов исследования

В качестве первичной конечной точки исследования были выбраны изменения показателей шкалы ADAS-cog+ по сравнению с исходными величинами. Оценка степени выраженности когнитивных нарушений не являлась основной целью предыдущих масштабных исследований у пациентов с острым инсультом; если оценка когнитивных функций и проводилась, то скорее в качестве скрининга, чем для оценки исходов (например, шкалы MMSE, MoCA), хотя, возможно, они не идеальны [28, 29]. Лишь в немногих клинических исследованиях, посвященных оценке ПИКН, проводился комплексный анализ выраженности когнитивных нарушений [30, 31].

Когнитивная подшкала ADAS, ADAS-cog, широко используется в клинических исследованиях для оценки изменений когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [32] и сосудистыми когнитивными нарушениями [13]. Комбинированная оценка когнитивного статуса проводится на основании показателей 11 тестов. Основными когнитивными функ-

циями, оцениваемыми с использованием ADAS-cog, являются память (краткосрочная), владение языком, способность ориентироваться (отражает состояние памяти), создание/планирование простых целей (задач) и уровень активности. Расширенная версия ADAS-cog (ADAS-cog+) включает три дополнительных задания: тест на внимание с использованием теста отмены двух чисел, отсроченный тест на воспоминания для проверки прочности памяти и тест с лабиринтом для оценки способности к целенаправленным действиям [33]. ADAS-cog+ обладает более высокой чувствительностью для выявления пациентов с легкой степенью деменции; ее применение может быть особенно полезным при сосудистых когнитивных нарушениях без развития деменции, так как в этом случае на ранних стадиях в первую очередь страдает способность концентрировать внимание и совершать целенаправленные действия.

Хотя шкала ADAS-cog+ применялась в исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера, ее использование у больных в остром постинсультном периоде не одобрено и не

валидировано. Однако мы считаем, что она является наиболее подходящим инструментом для оценки уровня когнитивных функций как в остром, так и в отсроченном периоде инсульта. Принимая во внимание существование шкалы стадий развития деменции-2 (Dementia Rating Scale-2), мы тем не менее отдаем предпочтение шкале ADAS-cog+, так как ее применение в исследованиях у пациентов с деменцией рекомендовано EMA [27]; кроме того, она использовалась в более ранних исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией [14].

Одним из возможных ограничений дизайна исследования служит использование изменений показателей ADAS-cog+ по сравнению с исходными величинами, при этом оценка исходных показателей проводится на 5–7-й день от начала инсульта. Однако в остром периоде инсульта пациенты могут испытывать затруднения в выполнении заданий, предусматриваемых шкалой. Также неизвестно, насколько шкала ADAS-cog+ отражает нарушения когнитивных функций и их изменение в динамике, что подразумевает увеличение вариабельности первичных конеч-

Таблица. Периодизация и первичные конечные точки исследования

	Окончание курса инфузий	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Первичная конечная точка ADAS-cog+ (6 месяцев)*			✓	
Вторичные конечные точки, специфические для когнитивных функций: ADAS-cog+ (3 и 12 месяцев) ¹		✓		✓
Доля пациентов, ответивших на лечение, по ADAS-cog+		✓	✓	✓
MoCA ¹	✓	✓	✓	✓
Диагноз деменции (МКБ-10)			✓	✓
Вторичные конечные точки, специфические для инсульта: NIHSS ¹	✓	✓	✓	✓
Индекс Бартела			✓	
Другие вторичные конечные точки: EQ-5D			✓	✓
BDI-II		✓	✓	✓

¹ Изменения по сравнению с исходными величинами (NIHSS: относительные изменения, оценка исходных величин на этапе скрининга).

ных точек при измерении исходных величин. С целью нивелирования этого ограничения исходные показатели ADAS-cog+ были включены в статистический анализ в качестве ковариаты.

Применение шкалы ADAS-cog+ в настоящем исследовании будет способствовать определению ее пригодности для оценки выраженности когнитивных нарушений в постинсультном периоде и, таким образом, может помочь в разработке дизайна дальнейших исследований у пациентов с ПИКН.

Вторичные конечные точки представлены в таблице. Помимо ADAS-cog+ для оценки выраженности когнитивных нарушений будет использован тест МоСА (при включении в исследование, по окончании курса инфузий, а также через 3, 6 и 12 месяцев). Так как возраст пациентов составляет 60 лет и старше, подавляющее большинство из них окончили 10 классов (законченное среднее образование являлось обязательным в Советском Союзе), поэтому не было необходимости корректировать задания теста МоСА в соответствии с уровнем образования пациентов. Однако для менее образованных участников требуется коррекция в соответствии с рекомендациями, описанными в литературе [34].

Ни MMSE, ни шкала основанных на интервью впечатлений врача об изменениях с участием лица, осуществляющего уход (Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input), не будут использоваться. MMSE традиционно считается менее чувствительной для выявления изменений при умеренных когнитивных нарушениях; шкала основанных на интервью впечатлений врача об изменениях с участием лица, осуществляющего уход, также обладает меньшей чувствительностью в плане выявления клинических улучшений (более чувствительна для выявления снижения когнитивных способностей); кроме того, валидный исходный уровень не поддается определению. Способность актовегина предотвращать развитие деменции будет оцениваться исследователем; диагно-

стика деменции будет проводиться через 6 и 12 месяцев на основании Классификации психических заболеваний и поведенческих нарушений по МКБ-10 [35].

Изучение эффективности применения препарата для лечения неврологического дефицита не является целью исследования. Однако использование шкалы NIHSS для оценки тяжести инсульта (в периоде скрининга, по окончании курса инфузий, а также через 3, 6 и 12 месяцев) и индекса Бартела для оценки повседневной активности (через 6 месяцев) может оказаться полезным для оценки динамики неврологической симптоматики. Для оценки качества жизни через 6 и 12 месяцев предполагается использовать шкалу EQ-5D. Выбор именно этой шкалы, а не SF-12 или SF-36, объясняется большей стабильностью ее результатов при использовании у пациентов, говорящих на разных языках и относящихся к различным этническим группам. Оценка симптомов депрессии через 3, 6 и 12 месяцев будет проводиться на основании шкалы депрессии Бека, версии II (BDI-II).

Оценка безопасности будет проводиться на основании регистрации данных о побочных эффектах, оценки лабораторных показателей, физического обследования, оценки витальных функций и регистрации ЭКГ.

Статистический анализ

Общее число планируемых участников исследования составляло 500 человек. С учетом, что расчетная доля выбывших из исследования составит 20%, для достижения 90%ной силы выявления различий средних значений, равных по меньшей мере 2,6 для конечной точки ADAS-cog+ через 6 месяцев, и принимая во внимание общее стандартное отклонение, равное 8,0 с использованием t-теста для двух групп с двусторонним уровнем значимости, равным 0,05, число участников в каждой группе должно составлять 200 человек. Предположения о величине выборки были основаны на данных нескольких РКИ у пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Аль-

цгеймера; величина погрешности конечных точек ADAS-cog/ADAS-cog+, равная 8,0, и релеванность величины эффекта, равная 2,6, были основаны на данных четырех ранее опубликованных исследований [14, 36–38] и одного планируемого исследования [39]. В известной степени большой размер выборки и рандомизированный дизайн исследования также должны обеспечивать отсутствие влияния потенциальных вмешивающихся факторов, которые невозможно контролировать в течение периода исследования (например, курение, развитие сопутствующих заболеваний), на конечные точки исследования.

Первичный анализ будет проведен в популяции пациентов, намеренных закончить лечение, включая участников, рано прекративших лечение. Для первичного анализа изменений показателей шкалы ADAS-cog+ через 6 месяцев по сравнению с исходными величинами будет использован двусторонний тест терапевтической разницы в линейной модели, включающей лечение и центр как фиксированные эффекты и исходные показатели как ковариату. Терапевтическая разница будет рассчитана методом наименьших квадратов средних значений и представлена с соответствующим 95%-ным доверительным интервалом. Для пропущенных данных через 6 месяцев будет применяться метод продвижения вперед последнего наблюдения с использованием данных ADAS-cog+ через 3 месяца. В анализ будут включены пациенты, перенесшие повторный инсульт и выбывшие из исследования. Данные пациентов, перенесших повторный инсульт, будут исключены из анализа эффективности; к данным, полученным перед возникновением повторного инсульта, будет применен метод продвижения вперед последнего наблюдения.

В соответствии с рекомендациями руководства ЕМА по деменции анализ будет подкреплен анализом данных пациентов, ответивших на лечение (responder-analysis) [26]; ответом будет считаться улучшение показателей шкалы ADAS-cog+ на 4

балла и более. Анализ показателей MoCA, NIHSS и BDI-II будет идентичным анализу первичных конечных точек, за исключением того, что расчет изменения показателей по шкале NIHSS будет выполнен относительно исходных величин, а анализ шкалы BDI-II будет проводиться в отсутствие исходных показателей.

Для анализа среди пациентов, ответивших на лечение, и анализа диагноза деменции будет использован точный тест Фишера 2×2 для сравнения терапевтической разницы. Число участников с непропущенными данными будет принято в качестве знаменателя при расчете частоты в двух группах. Расчет соответствующего точного 95%-ного доверительного интервала для частоты будет выполнен в биномиальном распределении.

Заключение

ПИКН являются частым следствием перенесенного инсульта и оказывают значительную нагрузку на пациентов, лиц, осуществляющих

уход, и систему здравоохранения. Необходимость в разработке новых методов лечения ПИКН очевидна. На сегодняшний день не существует данных РКИ о положительных результатах фармакотерапии ПИКН, подтвержденных такими признанными шкалами оценки когнитивных функций, как ADAS-cog+.

В исследованиях *in vitro* показан нейропротекторный эффект актовегина; в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с деменцией смешанного генеза и в пилотных исследованиях у пациентов с инсультом выявлена его многообещающая клиническая эффективность без изучения безопасности [16, 22–26]. Продолжающееся рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование ARTEMIDA должно способствовать разработке и внедрению новых методов лекарственной терапии ПИКН. Кроме оценки эффективности и безопасности актовегина в лечении пациентов с ПИКН целью исследования является изучение возмож-

ного модифицирующего влияния препарата на течение заболевания, оцениваемого на основании стойкости улучшения когнитивных функций или предотвращения развития деменции у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Благодарности

Написание статьи осуществлялось при помощи Andy Bond из Spirit Medical Communication Ltd., поддерживаемой Takeda Pharmaceuticals International GmbH.

Сведения о конфликте интересов

Организационная помощь и финансирование исследования осуществляются Takeda Pharmaceuticals. Мартин Ээг (Martin Eeg) и Ульф Вигониус (Ulf Vigonius) являются сотрудниками Takeda Pharma A/S. Другие авторы получали вознаграждения за участие в клинических исследованиях, чтение лекций и/или являлись советниками Nycomed/Takeda. ■

Список литературы

1. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., et al: Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997; 28: 785–792.
2. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Wyller T.B., et al: Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 401–407.
3. Hoffmann T., Bennett S., Koh C.L., et al: A systematic review of cognitive interventions to improve functional ability in people who have cognitive impairment following stroke. *Top Stroke Rehabil* 2010; 17: 99–107.
4. Teuschl Y., Matz K., Brainin M. Prevention of post-stroke cognitive decline: a review focusing on lifestyle interventions. *Eur J Neurol* 2013; 20: 35–49.
5. Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P., et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2010; 299: 168–174.
6. Nys G.M., van Zandvoort M.J., van der Worp H.B., et al. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. *J Neurol Sci* 2006; 247: 149–156.
7. Sachdev P.S., Chen X., Brodaty H., et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 915–923.
8. Oksala N.K., Jokinen H., Melkas S., et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1230–1235.
9. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V., et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology* 2000; 54: 447–451.
10. Korczyn A.D., Vakhapova V., Grinberg L.T. Vascular dementia. *J Neurol Sci* 2012; 322: 2–10.
11. Korczyn A.D. Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 129–134.
12. Korczyn A.D., Vakhapova V., Grinberg L.T. Vascular dementia. *J Neurol Sci* 2012; 322: 2–10.
13. Auchus A.P., Brashear H.R., Salloway S., et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007; 69: 448–458.
14. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., et al. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 310–318.
15. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., et al. Actovegin*: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 80–88.
16. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012; 322: 222–227.

Полный список литературы находится в редакции
Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2013;3:459–467

DOI: 10.1159/000357122

АКТОВЕГИН®

Депротенизированный гемодериват

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Разрешение № 4071 от 18.04.2013 г.

Мощный антигипоксанта, обеспечивающий энергетические потребности клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии

Показания

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе инсульты, черепно-мозговые травмы и их последствия)
- гипоксические состояния органов и тканей различного генеза
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы)
- диабетическая полинейропатия

Способ применения и дозы

Актовегин® раствор для инъекций применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриартериально; совместим с изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором декстрозы. В зависимости от тяжести клинической картины, начальная доза составляет 5-20 мл внутривенно или внутриартериально; в дальнейшем по 5 мл в/в или медленно в/м ежедневно или несколько раз в неделю. **Таблетки.** Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания. Внутрь назначают по 1-2 таблетки 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды.

Дозы в зависимости от показаний:

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга: от 5 до 25 мл (200 - 1000 мг в сутки) внутривенно ежедневно в течение двух недель, последующим переходом на таблетированную форму приема. **Нарушения мозгового кровообращения и питания, такие как ишемический инсульт:** 20-50 мл (800 - 2000 мг) в 200-300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутривенно капельно ежедневно в течение 1 недели, далее по 10 - 20 мл (400 - 800 мг) внутривенно капельно - 2 недели с последующим переходом на таблетированную форму приема. **Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия:** 20-30 мл (800 - 1000 мг) препарата в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, внутривенно или внутримышечно ежедневно; продолжительность лечения 4 недели. **Диабетическая полинейропатия:** 50 мл (2000 мг) в сутки внутривенно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму приема - 2-3 таблетки 3 раза в день не менее 4-5 месяцев. **Венозные язвы нижних конечностей:** 10 мл (400 мг) внутривенно или 5 мл внутримышечно ежедневно или 3 - 4 раза в неделю в зависимости от процесса заживления. Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Побочные действия: аллергические реакции, крапивница; внезапное появление жара, повышение температуры, анафилактический шок. **Противопоказания:** аллергическая предрасположенность к компонентам препарата Актовегин®. **Лекарственные взаимодействия:** не установлены. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций 40 мг/мл - 2,5 и 10 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 10% - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида) 20% - 250 мл; раствор для инфузий (в растворе декстрозы) 10% - 250 мл; таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. **Особые указания:** внутримышечно желателен ввод медленно не более 5 мл, так как раствор является гипертоническим. В виду возможности возникновения анафилактических реакций рекомендуется перед началом терапии проведение пробной инъекции. **Беременность и лактация:** применение препарата Актовегин® допускается. **Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:** не влияет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

В целях контроля безопасности и качества препаратов компании «Такеда» необходимо сообщать любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу: «Такеда Остевропа Холдинг ГмбХ» г. Алматы, ул. Шашкина 44, Тел. +7 (727)2444004, Электронная почта DSO-KZ@takeda.com

АСТО-ПРМ- 022015 -040

Доверие в системе отношений врача и пациента и психологические факторы его формирования



Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А.
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,
г. Харьков

В статье раскрыто содержание феномена доверия в системе взаимоотношений «врач – пациент». Определены его структурные особенности и предложены критерии диагностики его уровня и типа. Выявлены основные типы доверия у медицинских специалистов (рационалистический, реалистический, эмоциональный, интегративный) и больных с неврологическими и психическими расстройствами (рационалистический, идеалистический, эмоциональный, интегративный, индифферентный, амбивалентный). Исследованы факторы, влияющие на его формирование, а именно – личностные особенности, специфика копинг-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у пациентов).

Одним из наиболее актуальных направлений исследований в современной медицинской психологии является изучение психологических факторов лечебно-реабилитационного процесса, прежде всего сложной системы взаимоотношений, которая складывается между врачом и пациентом [8, 11, 15–19]. В данном контексте особую роль приобретает изучение такого значимого параметра межличностной коммуникации, как доверие. Можно предположить, что этот феномен занимает важнейшее место в системе детерминант формирования конструктивного терапевтического альянса, высокого уровня комплаенса больных, а также повышения эффективности лечебно-

реабилитационных мероприятий в целом. Следует отметить, что проблема доверия совсем недавно вошла в предметное поле психологической науки. Лишь в последнее время этот феномен стал рассматриваться как сложный, динамичный, интегративный конструкт, который играет особую роль как в процессе становления личности, так и в ходе межличностного и межгруппового взаимодействия [1, 9, 13]. Подобная ситуация в значительной степени обусловлена теми трудностями, которые связаны с разработкой концептуального подхода к изучению проблемы доверия и его определению. Различные исследователи рассматривают это понятие как ожидание, установку,

отношение, состояние, чувство, процесс социального обмена, личностное и групповое свойство и др. [1, 6, 9, 13, 20].

В настоящий момент проблема доверия наиболее полно разработана в рамках социальной психологии. Так, Т.П. Скрипкиной было показано, что доверие представляет собой единый феномен, который в обобщенном виде имеет общие условия возникновения, проявления, закономерности функционирования, независимо от того, в какой сфере жизни человека он проявляется и выступает базовым условием взаимодействия человека с миром. При этом доверие рассматривается как «форма веры, представляющая в социально-пси-

хологическом плане самостоятельный вид установки-отношения к миру и к себе, сущность которой заключается в наличии у человека в каждый момент определенной степени доверия, адресуется к себе и к миру» [13]. И.В. Антоненко определяет доверие как мета-отношение, которое является обобщением совокупности отношений субъекта к объекту и представляет собой самостоятельное отношение более высокого уровня. [1]. А.Б. Купрейченко рассматривает доверие как свойство самоопределяющегося субъекта, как «психологическое отношение или взаимоотношения партнеров, формирующееся на основе сопоставления их взаимных оценок, установок, представлений и ожиданий» [9].

Значительное внимание исследователей также уделяется тем функциям, которые выполняет доверие в процессе формирования личности, межличностных отношений и обществе в целом. Основными из них являются обеспечение взаимодействия между субъектом и миром, познание окружающей действительности, формирование и воспроизводство социально-психологического пространства человека, упрощение сложной системы отношений личности к различным объектам и явлениям, а также регуляция межличностных взаимоотношений. Доверие в межличностных взаимоотношениях обеспечивает формирование обратной связи в процессе общения, способствует самораскрытию и сближению партнеров по взаимодействию, качественному изменению характера их коммуникации [1, 9, 13].

В современной медицинской психологии феномен доверия в системе «врач – пациент» остается практически неизученным, хотя практически все исследователи, рассматривающие психологические аспекты лечебного процесса указывают на то, что оно играет существенную роль в процессе формирования их межличностных отношений и влияет на эффективность лечения и реабилитации [4, 8,

11, 15–19]. Следует также отметить, что проблема доверия в отношениях врача и пациента рассматривалась преимущественно с позиции больного [8, 11, 15, 18, 19]. Вместе с тем доверие врача к пациенту заслуживает не меньшего внимания. В исследованиях, посвященных изучению доверия как социально-психологического феномена, отмечается, что основными условиями его возникновения являются следующие параметры ситуации и партнеров взаимодействия: 1) наличие значимой ситуации, которая характеризуется неопределенностью и/или связана с риском; 2) оптимистические ожидания субъекта относительно исхода события; 3) уязвимость субъекта и зависимость его от поведения других участников взаимодействия; 4) добровольность взаимодействия; 5) отсутствие полного контроля над ситуацией со стороны субъекта [9]. Ситуация лечения, особенно тяжелого хронического заболевания, вполне соответствует данным параметрам. При этом отношение доверия (или недоверия) друг к другу неизбежно возникает у всех участников общения (как у больного, так и у врача) и во многом определяет характер их последующего взаимодействия. Поэтому, на наш взгляд, для комплексного, всестороннего освещения проблемы доверия в системе «врач – пациент» необходимо изучение этого феномена как с позиции больного, так и с позиции медицинского специалиста.

Таким образом, **целью** данной работы явилось изучение структурных и типологических особенностей доверия в системе отношений «врач – пациент» и психологических факторов его формирования.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 врачей: 14 неврологов и 16 психиатров (13 мужчин и 17 женщин в возрасте от 32 до 69 лет), которые работают в неврологических и психиатрических отделениях лечебных учреждений. Обследовано 103 пациента: 54 больных с невро-

логическими расстройствами (НР), среди них пациенты с различными формами сосудистых заболеваний головного мозга и с рассеянным склерозом (20 мужчин и 34 женщины в возрасте 21–62 года). 49 больных с психическими расстройствами (ПР): с шизофренией и шизотипическими расстройствами; с рекуррентным депрессивным расстройством легкой и умеренной степени тяжести (28 мужчин и 21 женщина в возрасте от 21 года до 65 лет). Психодиагностическое исследование проводилось на заключительном этапе их лечения в стационаре (18–30-й день от начала лечения).

В ходе исследования применялись следующие методы: наблюдение, стандартизированная беседа, психодиагностический и математико-статистический. Психодиагностический метод был реализован с помощью следующих методик. Для определения особенностей доверия в отношениях врача и пациента использовались: «Методика оценки доверия/недоверия в системе взаимоотношений «врач – пациент» (вариант для пациентов)» [18] и «Методика оценки доверия/недоверия в системе взаимоотношений «врач – пациент» (вариант для врачей)» [18].

Для изучения личностных и эмоционально-коммуникативных характеристик врачей и пациентов применялись: 16-факторный опросник Р. Кеттелла (16 PF) (форма С) [10]; методики «Уровень субъективного контроля» [2]; «Эмоциональный интеллект» [14]; «Диагностика уровня эмпатических способностей» [3]; «Направленность личности в общении» [5]; «Тип отношения к болезни» [12]. Для обработки полученных данных использовался метод установления достоверности различий выборок (U-критерий Манна-Уитни, ф-критерий Фишера, критерий ДЗР Тьюки), корреляционный анализ (коэффициент корреляции r-Спирмена).

Результаты исследования

Обобщая различные подходы к определению доверия, мы рассма-

триваем этот феномен как особый вид отношения личности к различным явлениям окружающей действительности (в том числе к себе и другим людям), которое формируется на основании их позитивных эмоциональных оценок, интереса к ним и включает готовность к открытости, ответственности, осознание изменчивости (себя и объекта доверия), а также предполагает ожидание благоприятного результата взаимодействия.

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных были выделены основные структурные компоненты доверия к больному у медицинских специалистов: 1) представления о личностных качествах и типичном поведении больного в ходе лечения; 2) оценка его комплаентности; 3) конвергентность мировоззренческой направленности; 4) положительное эмоциональное отношение к нему. Основными структурными компонентами доверия больного к врачу являются: 1) осведомленность о профессиональных и личностных качествах медицинского специалиста; 2) представление о его профессиональной компетентности; 3) конвергентность мировоззренческой направленности; 4) положительное эмоциональное отношение к нему; 5) ролевые ожидания. Для диагностики уровня и типов доверия необходимо учитывать как степень выраженности данных компонентов, так и особенности их соотношения между собой.

На этой основе были разработаны диагностические критерии уровня и типов доверия. Критериями диагностики уровня доверия выступают: 1) степень выраженности основных его структурных компонентов; 2) уровень открытости врача и пациента в ходе общения; 3) субъективная оценка больных необходимости оказания им медицинской помощи (у пациентов). Критериями диагностики типов доверия являются: 1) уровень доверия; 2) особенности его структуры; 3) характер репрезентации партнера по взаимодействию;

4) распределение ответственности за результат лечения.

По данным исследования, у 60% врачей отмечался умеренный уровень доверия к пациенту; у 40% – низкий; высокий уровень не диагностировался. У 62,65% больных имел место высокий уровень доверия к врачу; у 22,89% – умеренный; у 14,46% – низкий. Высокий уровень доверия преобладал у пациентов всех нозологических групп.

На основании вышеописанных критериев выделены 4 основных типа доверия врача к пациенту, а именно – *реалистический (Ре)*, *рационалистический (Рац)*, *эмоциональный (Эм)* и *интегративный (Инт)* (табл. 1).

Преобладающими типами доверия как у неврологов, так и у психиатров являются реалистический (30,00%) и рационалистический (26,67%). Женщины по сравнению с мужчинами чаще проявляют эмоциональный тип (35,28% и 7,69%, $p < 0,05$) и реже – рационалистический (11,77% и 46,16%, $p < 0,05$). С возрастом (21,06% и 36,36%) и с увеличением стажа работы (14,28% и 30,43%, $p < 0,05$) у медицинских специалистов возрастает удельный вес рационалистического типа.

Были также выявлены 6 основных типов доверия к врачу у пациентов с НР и ПР: *идеалистический (Ид)*, *эмоциональный (Эм)*, *рационалистический (Рац)*, *интегративный (Ин)*, *индифферентный (Инд)* и *амбивалентный (Амб)* (табл. 2).

В целом у пациентов с НР и ПР доминирует идеалистический тип доверия к врачу (36,15%). Реже всего отмечается амбивалентный (3,61%). У больных с НР чаще, чем у пациентов с ПР, наблюдаются интегративный (19,52% и 7,15%, $p < 0,05$) и эмоциональный (31,70% и 11,90%, $p < 0,05$) типы. У больных с НР значимых отличий в структуре доверия к врачу выявлено не было, тогда как у пациентов с ПР проявлялись определенные особенности в зависимости от нозологии. У больных шизофренией, наблюдался индифферентный тип (35,00% и 13,63%, $p < 0,05$). Амбивалентный тип диа-

гностировался лишь у больных шизофренией (13,63%), что отражает особенности их когнитивных, эмоциональных и личностных нарушений, снижение критичности. С возрастом и с увеличением длительности заболевания у пациентов возрастает удельный вес идеалистического типа (при НР) (37,50%, 25,00% и 66,67%, $p < 0,05$), а также индифферентного (при ПР) (25,00%, 19,05% и 40,00%, $p < 0,05$) и амбивалентного (при шизофрении) (4,76% и 40,00%, $p < 0,05$) типов и уменьшается представленность интегративного (при НР – 37,50% и 20,83%, при ПР – 12,50% и 4,76%, $p < 0,05$). У женщин по сравнению с мужчинами чаще отмечается эмоциональный тип (42,31%, 22,22% и 13,33%, 4,17%, $p \leq 0,01$) и реже – рационалистический (3,84%, 5,56% и 26,67%, 20,84%, $p \leq 0,01$).

В ходе исследования были выявлены основные индивидуально-психологические факторы, значимые для формирования доверия в системе «врач – пациент» у медицинских специалистов и пациентов: личностные особенности, специфика копинг-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у больных). Результаты исследования показали, что степень доверия к больным у врачей положительно связана с общим уровнем эмоционального интеллекта ($r_s = 0,56$, $p < 0,05$) и эмпатии ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$) и отрицательно – с авторитарной направленностью в общении ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$). Медицинские специалисты с эмоциональным и интегративным типом, в отличие от врачей с рационалистическим и реалистическим, более склонны к поиску социальной поддержки в кризисной ситуации ($70,60 \pm 13,25$; $70,40 \pm 21,22$ и $40,33 \pm 22,72$; $39,25 \pm 20,67$ соответственно, $p < 0,05$), к идентификации в эмпатии ($3,40 \pm 1,89$; $4,34 \pm 1,01$ и $1,60 \pm 1,89$; $1,50 \pm 1,92$, $p < 0,05$) и созданию атмосферы открытости в общении ($3,80 \pm 1,30$; $4,33 \pm 1,57$ и $2,60 \pm 1,89$; $2,37 \pm 1,91$, $p < 0,05$). Для

Таблица 1. Характеристика типов доверия врача к пациенту

Тип доверия	Характеристика типа
Ре	Низкий уровень доверия, который основан на обобщенном, стереотипном восприятии образа пациентов в сочетании с эмоционально нейтральным отношением к ним, диспропорция системы ответственности
Рац	Умеренный уровень доверия, основанный на осведомленности о типичном поведении пациентов в процессе лечения и оценке их комплаентности, эмоционально нейтральное отношение к ним, диспропорция системы ответственности
Эм	Умеренный уровень доверия, который формируется на основании эмоционального отношения к пациентам, положительная репрезентация образа больных, диспропорция системы ответственности
Инт	Умеренный уровень доверия, который основан на оценке комплаентности пациентов, эмоциональном отношении к ним и конвергентности мировоззренческой направленности; положительная репрезентация образа больных и способность разграничивать собственную ответственность и ответственность пациента за результат лечения

Таблица 2. Характеристика типов доверия пациента к врачу

Тип доверия	Характеристика типа
Ид	Высокий уровень доверия к медицинскому специалисту, некритическое восприятие его образа, завышенные, нереалистичные ожидания больных при взаимодействии с ним и склонность к его идеализации, низкий уровень собственной ответственности за результат лечения
Эм	Высокий уровень доверия, основанный на эмоционально положительном отношении к врачу, а также склонность возлагать ответственность за результат лечения исключительно на него
Рац	Высокий уровень доверия к врачу, который основан на представлениях о его профессиональной компетентности и ролевых ожиданиях; нейтральное эмоциональное отношение к медицинскому специалисту, низкий уровень ответственности за результат лечения
Инт	Умеренный уровень доверия, основанный на представлениях о профессиональной компетентности медицинского специалиста в сочетании с положительным эмоциональным отношением к нему и конвергентностью мировоззренческой направленности; положительная репрезентация его образа, способность разграничивать собственную ответственность и ответственность врача за результат лечения
Инд	Низкий уровень доверия, эмоционально нейтральное, отстраненное отношение к врачу, низкая степень ответственности за результат лечения
Амб	Низкий уровень доверия, парадоксальное, противоречивое восприятие образа медицинского специалиста, низкий уровень ответственности за результат лечения

них также характерны более высокие показатели эмоционального интеллекта ($5,80 \pm 2,16$; $6,38 \pm 3,78$ и $4,20 \pm 1,78$; $4,62 \pm 2,26$, $p < 0,05$). У таких медицинских специалистов в большей степени выражена альтероцентрическая коммуникативная стратегия ($31,00 \pm 10,83$; $27,00 \pm 21,38$ и $15,02 \pm 5,01$; $16,00 \pm 8,94$, $p < 0,05$) и в меньшей – авторитарная ($17,00 \pm 9,08$; $4,37 \pm 4,17$ и $28,33 \pm 12,58$; $29,87 \pm 18,31$, $p < 0,05$). Врачи с интегративным типом, в отличие от других медицинских специалистов, больше склонны к положительной переоценке в кризисной ситуации ($87,20 \pm 13,80$ и $55,80 \pm 11,62$;

$50,33 \pm 19,21$; $50,75 \pm 15,49$, $p < 0,05$) и проявлению диалогической коммуникативной стратегии ($6,87 \pm 7,52$ и $2,00 \pm 0,23$; $1,00 \pm 0,01$; $2,00 \pm 1,18$, $p < 0,05$).

Повышению уровня доверия пациентов к врачу способствует склонность к поиску социальной поддержки в кризисной ситуации ($r_s = 0,55$, $p \leq 0,01$), развитость эмпатических способностей ($r_s = 0,31$, $p \leq 0,01$), альтероцентрическая коммуникативная установка ($r_s = 0,44$, $p \leq 0,01$), коммуникабельность (фактор А+ по методике Р. Кеттелла) ($r_s = 0,61$, $p \leq 0,01$), доверчивость (L-) ($r_s = 0,51$, $p \leq 0,01$), ригидность (Q1-) ($r_s = 0,48$,

$p \leq 0,01$) и конформизм (Q2-) ($r_s = 0,44$, $p \leq 0,01$), а также тревожный ($r_s = 0,51$, $p \leq 0,01$) и сензитивный ($r_s = 0,48$, $p \leq 0,01$) типы отношения к болезни. Снижение уровня доверия связано с выраженностью таких копинг-стратегий, как «Конфронтация» ($r_s = -0,47$, $p \leq 0,01$) и «Бегство – Избегание» ($r_s = -0,41$, $p \leq 0,01$), авторитарной коммуникативной установкой ($r_s = -0,58$, $p \leq 0,01$), замкнутостью (А-) ($r_s = -0,61$, $p \leq 0,01$), подозрительностью (L+) ($r_s = -0,51$, $p \leq 0,01$), радикализмом (Q1+) ($r_s = -0,48$, $p \leq 0,01$), неконформизмом (Q2+) ($r_s = -0,44$, $p \leq 0,01$), а также с паранойальным ($r_s = -0,42$, $p \leq 0,01$) и дисфорическим ($r_s = -0,46$,

$p < 0,01$) типами реагирования на заболевание.

Также были проанализированы особенности личностных и эмоционально-коммуникативных характеристик у пациентов с различными типами доверия к врачу. У больных с *идеалистическим типом* отмечается выраженная тревожность (O) ($7,75 \pm 3,01$), эмоциональная напряженность (Q4) ($6,33 \pm 2,12$), низкая фрустрационная толерантность (C) ($3,01 \pm 2,07$), конформность во взаимоотношениях с окружающими (Q2) ($2,31 \pm 1,18$), ригидность (Q1) ($3,22 \pm 1,92$), высокая нормативность поведения (G) ($6,56 \pm 1,12$), экстернальный локус контроля ($4,14 \pm 2,27$), склонность к поиску социальной поддержки в стрессовой ситуации ($74,14 \pm 11,48$). У этих пациентов преобладают черты тревожного ($17,00 \pm 9,20$), ипохондрического ($17,33 \pm 16,91$) и сензитивного ($18,83 \pm 14,49$) видов реагирования на заболевание.

Больные с *эмоциональным типом* доверия склонны к общительности, открытости (A) ($7,33 \pm 1,52$) и конформности (Q2) ($3,38 \pm 1,12$) во взаимоотношениях с окружающими. У них также отмечается высокая тревожность (O) ($7,66 \pm 3,21$), эмоциональная лабильность (C) ($2,01 \pm 2,02$), чувствительность (I) ($6,16 \pm 3,21$) и ригидность (Q1) ($3,32 \pm 3,21$), низкий уровень субъективного контроля ($4,04 \pm 2,16$), анозогнозический ($13,33 \pm 15,78$), тревожный ($12,02 \pm 2,82$) и сензитивный ($10,07 \pm 5,65$) типы отношения к болезни.

Для пациентов с *рационалистическим типом* доверия к врачу характерны доминантность во взаимоотношениях с окружающими (E) ($6,33 \pm 1,52$), высокая нормативность поведения (G) ($7,66 \pm 1,52$), эмоциональная напряженность (Q4) ($6,56 \pm 2,45$) в сочетании со сдержанностью (F) ($2,05 \pm 1,02$), ригидностью (Q1) ($3,66 \pm 2,82$), экстернальным локусом контроля ($4,17 \pm 1,28$), низким уровнем эмоционального интеллекта ($3,56 \pm 2,31$), склонностью к самоконтролю ($68,53 \pm 16,26$) в кризисной ситуа-

ции. Доминирующими типами отношения к болезни у них являются эргопатический ($14,83 \pm 11,19$) и сензитивный ($16,02 \pm 7,13$).

При *интегративном типе* доверия к врачу у пациентов отмечается эмоциональная устойчивость (C) ($7,01 \pm 1,08$), высокий самоконтроль (Q3) ($8,35 \pm 2,08$), дипломатичность (N) ($7,44 \pm 1,50$) в отношениях с окружающими, низкий уровень тревоги (O) ($3,66 \pm 2,03$), доверчивость (L) ($4,65 \pm 3,44$), интернальный локус контроля ($6,99 \pm 1,03$), средний уровень эмоционального интеллекта ($5,76 \pm 2,16$) и когнитивной продуктивности (B) ($6,66 \pm 1,52$). Доминирующими способами совладания у них являются «Самоконтроль» ($68,77 \pm 15,67$), «Принятие ответственности» ($69,88 \pm 21,33$), «Планирование решения проблем» ($69,05 \pm 22,11$) и «Положительная переоценка» ($70,57 \pm 19,03$). У этих больных преобладают индифферентная ($24,82 \pm 11,21$) и альтероцентрическая ($25,64 \pm 12,43$) коммуникативные установки. Черты диалогической направленности в общении у них выражены значительно больше, чем у других пациентов ($3,98 \pm 3,23$, $1,03 \pm 1,62$, $1,02 \pm 1,45$, $0,98 \pm 1,63$, $0,63 \pm 1,17$ соответственно, $p < 0,05$). Доминирующими типами отношения к болезни у них являются гармоничный ($34,50 \pm 6,36$) и эргопатический ($27,50 \pm 6,38$).

Для пациентов с *индифферентным типом* доверия характерны замкнутость (A) ($2,23 \pm 1,12$), подозрительность (L) ($7,33 \pm 2,43$), тревожность (O) ($6,16 \pm 3,67$), низкая фрустрационная толерантность (C) ($2,58 \pm 1,77$), эмоциональная напряженность (Q4) ($6,21 \pm 2,49$), экстернальный локус контроля ($4,25 \pm 1,67$), низкий уровень эмоционального интеллекта ($3,61 \pm 2,56$). Они наиболее склонны проявлять такие стратегии совладания, как «Дистанцирование» ($75,23 \pm 18,56$) и «Бегство – Избегание» ($69,34 \pm 17,45$). Доминирующими типами отношения к болезни у них являются сензитивный ($18,44 \pm 13,67$), ипохондрический ($17,02 \pm 14,63$), меланхоличе-

ский ($16,04 \pm 11,05$) и апатический ($18,78 \pm 11,12$).

Больным с *амбивалентным типом* замкнутость (A) ($3,01 \pm 1,13$), подозрительность (L) ($7,79 \pm 2,11$), радикализм (Q1) ($7,89 \pm 2,13$), эмоциональная напряженность (Q4) ($7,60 \pm 2,01$), низкий уровень самоконтроля (Q3) ($3,43 \pm 1,44$) и фрустрационной толерантности (C) ($2,43 \pm 1,28$), экстернальный локус контроля ($3,15 \pm 1,55$), низкий уровень эмоционального интеллекта ($3,55 \pm 2,29$) и когнитивной продуктивности (B) ($3,34 \pm 1,24$), склонность к конфронтации ($69,12 \pm 16,51$), дистанцированию ($67,89 \pm 16,07$), избеганию ($71,68 \pm 27,89$) в стрессовой ситуации. У них преобладают черты эгоцентрического ($16,56 \pm 9,10$), параноидального ($15,99 \pm 8,02$) и дисфорического ($17,32 \pm 7,15$) видов отношения к заболеванию.

Таким образом, формирование интегративного типа доверия у пациентов связано с гибкостью коммуникативного стиля в сочетании с развитостью эмпатических способностей, широким диапазоном конструктивных копинг-стратегий, умением разграничивать собственную ответственность и ответственность врача за результаты лечения, высоким уровнем когнитивной продуктивности и гармоничным типом отношения к болезни. Установление других, менее конструктивных, типов доверия у них сопряжено с ригидностью коммуникативного стиля, ограниченностью диапазона копинг-стратегий и диспропорцией системы ответственности, а также с дезадаптивными вариантами реагирования на заболевание и низким уровнем когнитивной производительности.

Выводы

Доверие в отношениях врача и пациента является одним из важнейших параметров их коммуникации и может быть рассмотрено в двух аспектах. Во-первых, как институциональное доверие, т.е. отношение к социальным ролям «врач» и «пациент»; общая установка на доверие к представите-

лям данных социальных ролей и институту здравоохранения в целом (у пациентов). Во-вторых, как специфическая форма межличностного доверия, которая складывается в ходе лечебно-реабилитационного процесса между пациентами и медицинскими специалистами и имеет определенные уровневые и содержательные характеристики. Основными типами доверия врачей к пациенту являются реалистический, рационалистический, эмоциональный и интегративный. Определены также типы доверия пациентов к врачу, а именно – идеалистический, эмоциональный, рационалистический, интегративный, индифферентный и амбивалентный. Выявлены индивидуально-психо-

логические факторы, влияющие на формирование доверия в системе «врач – пациент» у медицинских специалистов и пациентов: личностные особенности, специфика копинг-стратегий и коммуникативных установок, эмоционального интеллекта, эмпатических способностей, а также тип отношения к болезни и уровень когнитивной продуктивности (у больных). Каждый из представленных типов доверия характеризуется типичными особенностями и спецификой соотношения этих параметров. Полученные результаты могут быть использованы в медико-психологической практике для диагностики уровня и типа доверия врача и пациента, и особенностей их взаимоотношений в целом.

Проведенное исследование является одной из первых клинико-психологических работ, посвященных проблеме доверия в отношениях врача и пациента. Перспективы дальнейших научных разработок этой проблематики могут состоять в анализе места и роли доверия между врачом и пациентом в процессе формирования терапевтического альянса, терапевтической среды, а также комплаенса больных. Необходимо также уделить особое внимание специфике установления доверительных отношений с врачом у больных в зависимости от клинических характеристик их заболевания, а также анализу факторов, обеспечивающих поддержание отношения доверия у всех участников лечебного процесса. ■

Список литературы

1. Антоненко И.В. Социально-психологическая концепция доверия. М.: изд-во «Наука». 2006. 245 с.
2. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. Метод исследования уровня субъективного контроля // Психологический журнал. 1984. №3. С. 152–162.
3. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и других. М.: Информационно-издательский дом «Филинь». 1996. 472 с.
4. Бородавко О.О. Психодіагностика та психологічні чинники формування довіри в системі взаємин «лікар – пацієнт»: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. психол. наук: спец. 19.00.04 «Медицина психологія». Харків. 2013. 20 с.
5. Братченко С.Л. Диагностика личностно-развивающего потенциала: Методическое пособие для школьных психологов. Псков. 1997. 68 с.
6. Зинченко В.П. Психология доверия. Самара: Издательство САОКПП, 2001. 104 с.
7. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла: Практикум по психодиагностике. СПб.: «Речь». 2001. 112 с.
8. Клиническая психология: Учебник / Под ред. Б.Д. Карвасарского. 2-е изд. СПб.: Питер. 2006. 960 с.
9. Купрейченко А.Б. Психология доверия и недоверия. М.: изд-во «Институт психологии РАН». 2008. 571 с.
10. Крюкова Т.Л., Куфтык Е.В. Опросник способов совладания (адаптация методики «WCQ») // Журнал практического психолога. 2007. №3. С. 93–112.
11. Любан-Плоцца Б., Запорожан В. Аряев Н. Терапевтический союз врача и пациента. К.: «АДЭФ – Украина». 2001. 292 с.
12. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни. Методические рекомендации / под ред. А.Е. Личко. Ленинград. 1987. 27 с.
13. Скрипкина Т.П. Психология доверия: учебное пособие. М.: Изд. Центр «Академия». 2000. 264 с.
14. Социальный и эмоциональный интеллект: от процессов к измерениям / под. ред. Д.В. Люсина, Д.В. Ушакова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2009. 352 с.
15. Ташлыков В.А. Психология лечебного процесса. Л.: Медицина. 1984. 192 с.
16. Шестопалова Л.Ф. Психологія лікувального процесу: сучасні проблеми та перспективи дослідження // Медичинська психологія. 2006. Т. 1, №4. С. 30–32.
17. Шестопалова Л.Ф., Кожевникова В.А., Бородавко О.О. Особливості терапевтичного альянсу у хворих на психічні та неврологічні розлади // Український вісник психоневрології. 2011. Т. 19, №2(67). С. 74–76.
18. Шестопалова Л.Ф., Бородавко О.А. Роль доверия в процессе формирования терапевтического альянса у пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы пограничной психической патологии (биопсихосоциальный подход)». Курск: КГМУ. 2013. С. 340–344.
19. Chaplin R. How can clinicians help patients to take their psychotropic medication? // Advances in psychiatric treatment. 2007. Vol. 13. P. 347–349.
20. Weber L., Carter A. Social Construction of Trust. The Kluwer Academic. Plenum Publishers. 2002. 184 p.

Впервые опубликовано в журнале «Обзор психиатрии и медицинской психологии», №3, 2014, стр. 42–47.

Опыт применения препарата Витаксон® в лечении полинейропатий

Тулбаев Р.М., Хван В.Е., Косжанова С.Е., Адильхан Ж.К., Джунисова Г.Т.,
Косаев Н.Т., Умиргалиева А.Т., Бекжанова С.А., Усенова А.А., Курманбаев М.
Лечебные учреждения г. Кызылорды

Диагностика и лечение полинейропатий – актуальная проблема современной медицины вследствие широкой распространенности и значительных материальных потерь, связанных с нетрудоспособностью таких пациентов.

Проявления нейропатии – междисциплинарная проблема, с которой сталкиваются в своей ежедневной практике такие специалисты, как неврологи, терапевты, эндокринологи, дерматологи, хирурги, специалисты по восстановительной медицине.

В настоящее время нейропатии активно изучаются диabetологами и неврологами: исследуют патогенез диабетической полинейропатии, развитие болевого синдрома, а также пути воздействия на эти процессы с целью улучшения качества жизни таких пациентов.

Существует множество теорий, объясняющих причины и механизм развития полинейропатий. В настоящее время выделяют основные четыре теории патогенеза диабетической нейропатии: метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов способствуют ишемии нерва.

Энергетическим источником для нервных волокон является результат метаболизма глюкозы в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), происходящего с высвобождением энергии. ЦТК имеет два дегидрогеназных комплекса, замедление функции которых может привести к оста-

новке деятельности всего цикла. Эти комплексы представлены одним ко-фактором (ионы магния), тремя ферментами и пятью коферментами, главные из которых – тиаминпирофосфат (В1) и α-липоевая кислота. Дефицит этих коферментов способствует развитию нейропатии. Витамины группы В принимают активное участие во многих этапах метаболизма нервной ткани, в частности в пентозофосфатном пути окисления глюкозы.

Витамины группы В, с одной стороны, являются средством патогенетической терапии, оказывая метаболическое влияние на аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах, с другой, средством симптоматической терапии, оказывая влияние на ноцицептивную боль. Витамины – слабые места в обширной сети реакций метаболизма. Снабжение организма витаминами оказывает благоприятное воздействие на ключевые процессы, обеспечивающие обмен углеводов, липидов, белков, а также поддержание за-

пасов энергетических субстратов. Нормализация углеводного обмена имеет важное значение для улучшения трофики нервов, белкового – способствует восстановлению миелиновых оболочек нервов. Нейротропные витамины защищают мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, предотвращают накопление в клетках таких метаболитов, как молочная и пировиноградная кислота, которые приводят к дисфункциям деятельности нервной системы. Все это является достаточным обоснованием для применения витаминного комплекса для метаболической профилактики и терапии поражения нервов при диабетических невропатиях. Однако этим не ограничивается полезный потенциал витаминов группы В. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование комбинации тиамина, пиридоксина и цианкобаламина эффективно купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Было

обнаружено, что в больших дозах они проявляют свойства, отличные от хорошо известного физиологического воздействия «природных» витаминов: способствуют улучшению кровообращения, нормализуют работу нервной системы и процесс кроветворения, проявляют обезболивающий эффект. С 1950 г. во многих странах эти витамины стали рассматривать не только как агенты, влияющие на процессы в нервной системе (на обмен веществ, метаболизм нейромедиаторов, передачу возбуждения), но и как анальгетики. Поэтому широкое применение комбинация витаминов группы В нашла в первую очередь в терапии острых вертеброгенных болей.

Применялись препараты витамина В1 (кокарбоксилазы) в лечении как диабетической, так и алкогольной невропатии, причем положительный эффект достигался только при парентеральном введении водорастворимых витаминов в высоких дозах, но не при пероральном приеме водорастворимых форм. Таким образом, решающим обстоятельством, ограничивающим эффективность пероральных форм водорастворимых нейротропных витаминов в лечении невропатий, является невозможность достижения их высоких концентраций в крови и тканях. Показано, что при пероральном введении водорастворимых солей тиамин его всасывание в кишечнике до концентрации 2 мк/моль осуществляется путем активного транспорта, так что уровень абсорбции терапевтических доз (50–100 мг) относительно низок (4–6%). Более высокие концентрации тиамин всасываются путем пассивной диффузии, которая лимитируется состоянием насыщения и прогрессивно уменьшается с увеличением концентрации водорастворимого тиамин. Ежедневный предел всасывания водорастворимого витамина В1 не превышает

5–10 мг, а его проникновение через мембраны нервных клеток крайне ограничено, поэтому внутриклеточная концентрация остается очень низкой. Для многокомпонентных водорастворимых препаратов витаминов группы В, которые при совместном применении проявляют синергические свойства, наиболее целесообразным является такой путь повышения биодоступности, как использование инъекционных форм.

Препарат Витаксон® раствор для инъекций (Фармак, Украина) содержит комплекс витаминов группы В (100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 1000 мкг цианкобаламина гидрохлорида), необходимых для патогенетической терапии метаболических нарушений, характерных для сахарного диабета и лежащих в основе поражения нервов и болевого синдрома при диабетической невропатии. В состав данной инъекционной формы, кроме витаминов, подобранных в оптимальном соотношении, входит лидокаин (20 мг) в качестве местного анестетика, снижающего болезненность в месте инъекции. Лидокаин, являющийся производным ацетанилида, в отличие от новокаина не содержит в своем составе пара-аминобензойной кислоты и поэтому не оказывает антисульфаниламидного действия, то есть не наблюдается конкуренции с сульфаниламидными препаратами и не уменьшается их антибактериальное и сахароснижающее действие. Механизм местноанестезирующего эффекта лидокаина заключается в стабилизации нейрональной мембраны, снижении ее проницаемости для ионов натрия, что препятствует возникновению потенциала действия и проведению импульсов. Быстро гидролизуются в слабощелочной среде тканей и после короткого латентного периода действует в течение 60–90 минут. При вос-

палении (тканевой ацидоз) анестезирующая активность снижается. Эффективен при всех видах местного обезболивания. Расширяет сосуды. Не оказывает раздражающего действия на ткани. Таким образом, включение лидокаина делает препарат Витаксон® раствор для инъекций интересным как для пациентов (обезболивающий эффект в месте инъекции – повышение приверженности к терапии), так и для врачей (нейропротекторное и общеобезболивающее действие препарата). Эффективность препарата Витаксон® раствор для инъекций в лечении острых болей в спине показана в ряде исследований. Имеющийся в настоящее время достаточно большой клинический опыт эффективного применения в терапии диабетической полиневропатии наряду с данными о метаболическом, нейропротекторном и обезболивающем эффектах комплекса витаминов группы В дает все основания рекомендовать использование препарата Витаксон® раствор для инъекций у пациентов с данной патологией.

Кроме витамина В1, препарат Витаксон® содержит витамин В6 пиридоксин, многообразие эффектов которого позволяет широко применять его в клинической практике. Он служит ко-фактором более чем 100 ферментам, влияет на структуру и функцию нервной ткани, в первую очередь, регулируя метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротропного яда – аммиака. Оптимизация пиридоксином деятельности нервной системы дополнительно обеспечивается его участием в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамина и тормозного медиатора ЦНС – (гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК)). Кроме того, он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важ-

ную роль в обменных, в частности, энергетических процессах и в деятельности нервной системы. Потребность взрослого человека в витамине В6 составляет 2–2,5 мг в сутки. Длительный прием высоких доз пиридоксина (более 200 мг/сутки) может вызвать побочные эффекты – невропатию, зависимость.

Кинетика жирорастворимой формы витамина В1 – бенфотиамина принципиально отличается от описанной. При его абсорбции в ЖКТ отсутствует эффект насыщения; он достаточно быстро и полно проникает в эпителиальные клетки кишечника, где превращается в тиамин, частично фосфорилирующийся. Далее тиамин и его фосфорилированные производные поступают в кровь и распределяются по организму. Биодоступность бенфотиамина в 4–5 раз превышает таковую у тиамин, а по некоторым данным достигает 100%. При назначении бенфотиамина максимальная концентрация тиамин в крови в 6–7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамин, при этом время достижения максимума в 2 раза меньше; высокая средняя концентрация поддерживается длительное время. Это приводит к тому, что бенфотиамин обеспечивает лучшее накопление тиамин в клетках: если у водорастворимого тиамин при создаваемых невысоких плазменных концентрациях соотношение накопившегося в эритроцитах и растворенного в плазме вещества составляет 0,94, то у бенфотиамина при значительно более высоких плазменных концентрациях это соотношение составляет 1,21; в результате содержание тиамин в эритроцитах в 3 раза более высокое на фоне приема бенфотиамина.

Таким образом, физиологически идентичный водорастворимому тиамину жирорастворимый бенфотиамин обладает более благоприятной кинетикой, что позволяет использовать его с большей эффективностью. Механизмы абсорбции в ЖКТ

пиридоксина не имеют эффекта насыщения, в связи с чем поступление его в кровь зависит от концентрации в просвете кишки. В тканях, в частности в печени он превращается в коферментные формы. Этот процесс нарушается при атеросклерозе, алкогольной болезни и ряде других патологических состояний. Выводится пиридоксин с мочой в виде неактивного метаболита, а при высоких плазменных концентрациях и в неизменном виде.

Материалы и методы исследования

С целью оценки эффективности и безопасности терапии пероральной и парентеральной форм препарата Витаксон® (Фармак, Украина) были проведены клинические наблюдения за пациентами с различными формами полинейропатий.

Общее количество пациентов в группе наблюдаемых в г. Кызылорде за период с 2013 г. по настоящее время, получавших в качестве назначений препарат Витаксон®, составило 155 человек.

По результатам клинических наблюдений средний возраст пациентов, нуждавшихся в использовании нейровитамина, составил 51,5±0,7 г. Практически все пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в нижних конечностях. В ходе наблюдений подробно оценивались жалобы больных (боли в покое, ночные боли, парестезии, судороги в мышцах голени), данные осмотра стоп (сухость кожи, гиперкератоз, деформация стоп и пальцев), а также динамика этих показателей в процессе лечения.

До начала и после окончания лечения проводилась оценка эффективности, индивидуальной переносимости препарата, наличия побочных эффектов. На фоне проводимой Витаксоном® терапии клинически существенно снизилось количество жалоб на болезненные ощущения (боли, парестезии, онемение, жжение),

Получена положительная динамика при проведении проб на чувствительность (болевая, температурная, вибрационная, тактильная), а также в рефлекторной сфере (ахилловы и коленные рефлексы).

Практически для всех клинических исследований отбирались пациенты с болевым вариантом невропатии, и всюду была показана высокая эффективность приема Витаксон® внутрь в отношении болевого синдрома. В результате наблюдений почти у всех пациентов уже через 3 недели приема Витаксона® интенсивность спонтанных болей в ногах уменьшилась на 30–50%, причем большинство пациентов, принимавших до лечения анальгетические средства, к этому моменту отказывались от них. К концу 6-недельного курса терапии интенсивность болей падала в 2–3 раза и более, что зависело от их исходной интенсивности – чем она была выше, тем труднее достигался положительный эффект. Полного исчезновения болей удавалось добиться в 30–66% случаев.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование состояния периферической нервной системы у больных СД 2 типа показало, что Витаксон® оказывает достоверное положительное влияние на тактильную чувствительность стоп, а также значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата, снижающего риск развития трофических язв стоп.

Параллельно порогу вибрационной чувствительности снижались пороги тактильной и температурной чувствительности. На фоне применения Витаксона® в таблетках подвергались редукции и другие неприятные ощущения, свойственные полинейропатии. Частота онемения и чувства покалывания конечностей сократилась более чем в 7 раз (с 50% случаев до 7% для

каждого симптома), а ощущение зябкости, отмечавшееся до лечения у 64% больных, после терапии наблюдалось у 29%. Из всех клинических симптомов вегетативной полиневропатии наиболее демонстративная динамика у больных с сахарным диабетом наблюдалась в отношении обмороков, частота которых после 6-недельного приема Витаксона® уменьшилась в 3 раза. На фоне приема витаминов гр. В не только уменьшаются симптомы диабетической невропатии, но и ускоряется заживление невропатических трофических язв. Динамика проявлений невропатии на фоне приема витаминов гр. В обусловлена не только непосредственным участием нейротропных витаминов в углеводном и энергетическом обмене, но и их влиянием на компоненты оксидативного стресса. При применении парентеральной формы Витаксона® у пациентов отмечено улучшение общего состояния (исчезли усталость, парестезии, боли и судороги ногных мышц), значительно снизились пороги вибрационной, температурной и болевой чувствительности, оживились сухожильные рефлексы. Витаксон® эффективен не только при диабетической невропатии, но и при других формах – алкогольной, посттравматической.

В результате дополнительных клинических наблюдений, было показано, что применение Витаксона® при пародонтите способствовало стиханию воспалительных явлений в пародонте и улучшению капиллярного кровотока. При многих неврогенных болевых синдромах с высокой интенсивностью болей, а также при опоясывающем лишае более показано использование Витаксона® в виде раствора для инъекций. Как показали наблюдения, ежедневные внутримышечные инъекции 2 мл Витаксона® при острых болях в спине по влиянию на болевой синдром сравнимы с ежедневными инъекциями 75 мг диклофенака (3 мл воль-

тарена), причем выраженный положительный эффект на фоне Витаксона® достигался чаще. Суммируя приведенные данные, можно сказать, что общими показаниями к назначению Витаксона® служат:

- полиневропатии, включая диабетическую и алкогольную,
- вертеброгенные радикулопатии,
- ишиас, люмбаго,
- плекситы, включая солярит,
- невриты и невралгии, включая тригеминит, межреберную невралгию,
- ганглиониты, включая опоясывающий лишай,
- парез лицевого нерва,
- ночные судороги мышц, особенно у лиц старших возрастных групп.

Весьма интересны в клиническом плане научные сообщения о лечении бенфотиамином других осложнений СД. Имеются данные, подтверждающие клиническую эффективность бенфотиамина при синдроме диабетической стопы (СДС), как известно, часто приводящем к ампутации нижних конечностей. В 85% случаев этим ампутациям предшествуют трофические язвы стоп, а одной из причин развития язвенных дефектов является ДПН. В результате клинических наблюдений показано, что на фоне приема Витаксона® (1 драже 3 раза в день в течение 6 нед.) отмечено достоверно большее количество пациентов с заживлением язвенных дефектов к концу исследования или выраженное уменьшение размеров трофических язв.

Выводы

По данным многочисленных международных исследований доказано, что для водорастворимых витаминов (в частности тиамин), принимаемых перорально, ограничением является его относительно низкая биодоступность, поскольку водорастворимый тиамин плохо всасы-

вается и частично разрушается тиаминазой кишечника, в котором он в основном абсорбируется. Решением этой проблемы стало использование жирорастворимых форм – бенфотиамина, не имеющих недостатков, свойственных водорастворимой пероральной форме этого витамина. Липофильная форма тиамин (бенфотиамин) выгодно отличается от гидрофильной более высокой биодоступностью, ускоренной резорбцией и более быстрым периодом насыщения. Среди липофильных производных витамина В1 бенфотиамин имеет самую высокую биодоступность.

По результатам клинических исследований убедительно доказано положительное терапевтическое действие бенфотиамина при диабетической дистальной полинейропатии (ДПН), улучшение функции соматических двигательных и чувствительных нервов и вегетативных нервных волокон.

Анализ наблюдений пациентов, обращавшихся в различные лечебные учреждения города Кызылорды с диагнозом полинейропатии и получавших в составе комплексной терапии препарат Витаксон® компании Фармак (Украина), показал достаточно эффективные результаты терапии с длительным действием. Разнообразии лекарственных форм (таблетки и раствор для внутримышечных инъекций) позволяет оптимизировать лечение и расширить круг пациентов с различными формами и степенями тяжести полинейропатий. Благодаря наличию бенфотиамина в составе таблетированной формы Витаксон® позволил достичь стойкого и длительного эффекта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

Таким образом, Витаксон® может быть рекомендован в качестве препарата комплексной патогенетической терапии у больных с различными формами нейропатий. ■

Витаксон Vitaxon

Новая ЖИЗНЬ нервных КЛЕТОК



- Оказывает благотворное влияние на течение воспалительных и дегенеративных заболеваний нервной системы и двигательного аппарата
- Устраняет дефицит витаминов В₁ и В₆

Витаксон Vitaxon



Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой бенфотиамина 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг

Фармакологические свойства

Бенфотиамин является жирорастворимым веществом, чем объясняется его высокая степень проницаемости. Выводятся из организма с мочой.

Пиридоксина гидрохлорид максимальные уровни в крови достигаются в течение 1,5 часа. Нейротропные витамины группы В (В1 и В6) оказывают благотворное влияние на течение воспалительных и дегенеративных заболеваний нервов и двигательного аппарата. Они обладают анальгетическим свойством, способствуют улучшению кровообращения и нормализуют работу нервной системы.

Принимает участие в основных процессах углеводного обмена.

Витамин В6 участвует в образовании физиологически активных аминов (например, адреналина, гистамина, серотонина, допамина, тирамина), а также в различных процессах расщепления и синтеза аминокислот.

Показания к применению

Симптоматическая терапия заболеваний нервной системы различного происхождения:

- невриты
- невралгии
- полинейропатии (диабетическая, алкогольная)
- миалгии
- корешковые синдромы
- ретробульбарные невриты
- герпетические поражения (опоясывающий лишай)
- парезы лицевого нерва
- дефицит витаминов В1, В6.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

1 таблетка 3 раза в сутки.

Курс лечения длится не меньше месяца.

Побочные действия

тошнота, рвота, кожная сыпь и/или зуд

Противопоказания

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Пиридоксин несовместим с препаратами, содержащими леводопу, циклосерином, Д-пеницилламином, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонидами, которое снижает эффект пиридоксина.

Бенфотиамин несовместим с окислителями и щелочными соединениями, с фенобарбиталом натрия, рибофлавином, бензилпенициллином, глюкозой и метабисульфитом, поскольку инактивируется в их присутствии. При применении с этанолом снижается всасывание тиамин. Антациды замедляют всасывание тиамин.

Особые указания

Следует с осторожностью назначать для пациентов с тяжёлой и острой СН.

Во время приема Витаксона не рекомендуется прием поливитаминов, имеющих в составе витамин группы В.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

ПАО «Фармак»

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

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

Республика Казахстан, 050009

г. Алматы, ул. Амангельды 59 а,

БЦ «Шартас», 9 этаж

Тел./факс: +7 727 267 64 63

E-mail: a.liadobruk@gmail.com

Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией

PK-ЛС-5№019877 от 06.05.2013

Разрешение №KZ44VBV00000263 от 07.07.2014

Применение экстракта *Ginkgo biloba* (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии



Левин О.С.

Российская медицинская академия последипломного образования,
г. Москва

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга [1, 13, 15]. В отличие от инсульта, являющегося формой острой цереброваскулярной патологии, при которой обычно происходит фокальное поражение мозга, ДЭП характеризуется двумя основными особенностями: более постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически «скрытого» течения) и мультифокальностью поражения мозга [12, 13]. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом более 50 лет назад и до сих пор вызывает дискуссии [13]. Тем не менее концепция ДЭП продолжает выглядеть привлекательной до настоящего времени, хотя представления об этом состоянии эволюционируют по мере развития знаний о цереброваскулярной патологии [1, 17].

Современные представления о ДЭП и механизмах ее развития

ДЭП, как и инсульт, представляет собой цереброваскулярный синдром, который может иметь различную этиологию. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения большинство случаев ДЭП связано не с патологией крупных экстракраниальных артерий и их основных интракраниальных ветвей, а с поражением мелких мозговых артерий (церебральной микроангиопатией), от которых в первую очередь зависит кровоснабжение глубоких отделов мозга (пенетрирующих артерий). Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пе-

нетрирующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия) [1]. У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, воспалительными ангиопатиями или другими причинами [5, 15, 17].

Распространенное поражение мелких артерий сопровождается широким спектром патоморфологических изменений, наиболее важными из которых являются диффузное поражение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества и множественные лакунарные инфаркты в глубоких отделах мозга. В развитии диффузного поражения белого вещества, которое выявляется при КТ или МРТ как лейкоареоз, ведущую роль играют

хроническая гипоперфузия, эндотелиальная дисфункция с утратой реактивности мелких сосудов, расстройством функционирования нейроваскулярных единиц и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Лакунарные очаги вызваны окклюзией мелких пенетрирующих артерий, снабжающих кровью глубокие отделы мозга [1, 5, 6, 8, 17].

При атеросклерозе мозговых сосудов крупного и среднего калибра прогрессивное ишемическое поражение вещества мозга может быть связано с повторяющимися эпизодами гипоперфузии или микроэмболизацией. Однако развитие выраженного когнитивного дефицита при поражении крупных сосудов, по-видимому, невозможно без развития инфарктов мозга, ко-

торые, в зависимости от локализации поражения, могут проявляться клиникой инсульта или оставаться «немыми» [7, 15].

Церебральная атрофия – практически облигатный компонент нейровизуализационной картины у больных ДЭП, который может быть следствием вторичной (постишемической) дегенерации или присоединения альцгеймеровского дегенеративного процесса [5, 12, 18]. Именно со степенью церебральной атрофии лучше всего коррелирует тяжесть когнитивных нарушений при ДЭП [22, 36].

Независимо от варианта сосудистого повреждения мозговой ткани, наиболее универсальный механизм развития клинических проявлений ДЭП – разобщение корковых и подкорковых структур, и прежде всего нарушение функции параллельных лобно-подкорковых кругов, которые обеспечивают психические и двигательные функции [2, 5].

Реальные показатели распространенности и заболеваемости ДЭП остаются неизвестными. Несомненно, что в России имеет место гипердиагностика ДЭП, которой способствует отсутствие четких критериев ее диагностики. По данным западных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 3–16 лиц старше 60 лет [22, 36]. По данным аутопсии, те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются примерно у трети пожилых лиц, что может соответствовать реальной кумулятивной распространенности ДЭП различной степени тяжести в этой возрастной группе [22].

Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ДЭП, которое во многом определяет тяжесть состояния больных. Они могут служить важнейшим диагностическим критерием ДЭП и являются, возможно, лучшим ориентиром для оценки динамики заболевания. Коррекция когнитивных нарушений у больных ДЭП часто имеет решающее значение для

улучшения качества жизни пациента и его родственников.

В значительной части исследований у больных с ДЭП или эквивалентными ему состояниями, связанными с микроваскулярной патологией головного мозга, отмечено преобладание в нейропсихологическом профиле нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений, преимущественно отражающих подкорково-лобную дисфункцию [2–5, 36]. Это в целом находит объяснение в характере поражения сосудов и патоморфологических изменений, свойственных ДЭП, и может облегчать дифференциальный диагноз с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера.

Тем не менее когнитивный дефицит по мере прогрессирования ДЭП эволюционирует, что сопровождается качественным изменением его профиля. На ранней стадии ДЭП преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, спонтанности, снижения работоспособности, истощаемости, ослабления концентрации внимания. Тем не менее такие пациенты в целом хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учета времени выполнения. Это соответствует легкой степени когнитивных нарушений [3, 4, 11]. При следующей градации тяжести когнитивных нарушений – умеренных когнитивных нарушениях – наряду с нейродинамическими нарушениями развиваются и регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром) [2, 29, 30]. В основе регуляторного дефекта лежат нарушения инициации, планирования, поэтапной реализации ментальных действий, вытормаживания неадекватных реакций, когнитивной гибкости (способность к переключению) и контроля за достижением запланированного результата [11].

В англоязычной литературе для обозначения подобных функций применяют термин *executive functions*, а для обозначения нарушений этих функций – термин *dysexecutive syndrome* (наиболее точные русские эквиваленты этих

терминов: «регуляторные функции» и «дисрегуляторный синдром») [22]. У пациентов с регуляторным дефицитом нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводилось ограничение времени. Нарушение памяти, как правило, бывает умеренным и носит вторичный характер (об этом свидетельствует дефицит свободного воспроизведения при относительно сохранном узнавании и эффективности опосредующих приемов). Эта особенность может служить частным случаем характерной для этой категории больных способности к компенсации когнитивного дефекта. Тем не менее указанный когнитивный дефицит может способствовать снижению качества жизни больных [9].

Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭП сопряжено с развитием деменции, при которой когнитивный дефицит (независимо от двигательных и других симптомов!) приводит к ограничению повседневной активности и, хотя бы частичной утрате бытовой независимости [2, 36]. В нейропсихологическом статусе при деменции, наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями, которые остаются ядром когнитивного дефицита, отмечаются также операциональные нарушения, проявляющиеся в тестах на память, речь, праксис, мышление. В отличие от больных с умеренной выраженностью когнитивного дефицита предоставление пациенту подсказок или алгоритма действий в значительно меньшей степени улучшает выполнение нейропсихологических тестов. Таким образом, если на ранних стадиях заболевания доминируют проявления дисфункции подкорково-лобных систем, то по мере прогрессирования ДЭП происходит своего рода «кортикализация» когнитивного дефекта, в основе которого может лежать дальнейшее распространение патологического процесса, например, за счет развития корковых микроинфарктов, вторичной церебральной атрофии либо присоединения альцгеймеровских изменений [6].

Общие подходы к лечению ДЭП

Лечение когнитивных нарушений при ДЭП должно прежде всего включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических проявлений заболевания [10, 15, 17].

Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего правильная гипотензивная терапия. В ряде исследований показано, что адекватная гипотензивная терапия позволяет отсрочить развитие выраженного когнитивного дефицита (особенно у пациентов с цереброваскулярной патологией) [28]. В исследовании PROGRESS было показано, что снижение артериального давления может замедлять прогрессирование диффузного поражения белого вещества. Вместе с тем проблема оптимальной гипотензивной терапии у пациентов с уже развившимися когнитивными нарушениями остается недостаточно изученной. У данной категории больных следует призвать к особой осторожности при проведении гипотензивной терапии ввиду опасности повреждения мозга при излишне резком снижении артериального давления [12, 22, 36, 38, 39].

Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины, помимо снижения уровня холестерина, могут оказывать антитромбогенный и антиоксидантный эффекты, замедлять накопление в мозге β -амилоида. Показано, что статины могут замедлять прогрессирование диффузного поражения белого вещества [34]. Важное значение могут

иметь также адекватная коррекция сахарного диабета и метаболического синдрома, поддержание адекватной физической активности. При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} , однако и в этом случае доказательств положительного влияния снижения уровня гомоцистеина на когнитивный статус пока не получено.

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ, целесообразен длительный прием антиагрегантов (например, ацетилсалициловой кислоты в дозе 50–300 мг 1 раз/сут.). Вместе с тем необходимо отметить отсутствие доказательств способности антиагрегантов сдерживать нарастание когнитивных нарушений. При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ применение высоких доз антиагрегантов и антикоагулянтов сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений [38].

Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, улучшающих функцию эндотелия (периндоприл, статины, галантамин), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), а также мер, направленных на уменьшение вязкости крови и улучшение венозного оттока. Несмотря на широкую популярность так называемых «вазоактивных средств», их роль в лечении ДЭП окончательно не определена. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д.

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.);

2) препараты с нейротрофическим действием; 3) препараты с нейрометаболическим действием; 4) препараты с вазоактивным действием [15]. Существенная проблема заключается в том, что в отношении большинства из них отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность.

На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана способность ингибиторов холинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора глутаматных рецепторов мемантина улучшать когнитивные функции [36, 38, 39]. Но в среднем их эффективность следует расценить как умеренную, более того, их применение, согласно данным контролируемых исследований, не приводит к существенному улучшению повседневной активности (по-видимому, за исключением тех случаев, когда сосудистая патология мозга сопровождается альцгеймеровскими изменениями). Не удалось в плацебо-контролируемом исследовании подтвердить положительное влияние на состояние повседневной активности у больных с сосудистой деменцией и антагониста кальция нимодипина, который тем не менее замедлял когнитивное снижение у этой категории больных [12, 38]. У больных с более ранней стадией ДЭП (при легких и умеренных когнитивных нарушениях) обнадеживающие данные получены при применении агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и некоторых других средств [4, 7, 8]. Тем не менее существующие методы лечения не решают вопроса коррекции когнитивных нарушений у всех пациентов. Сохраняется потребность в препаратах с другим механизмом действия, способных улучшать когнитивные функции.

Применение экстракта *Ginkgo biloba* (Танакан) для коррекции когнитивных нарушений при ДЭП

Ginkgo biloba (гинкго двулопастной) – реликтовое дерево, един-

ственный представитель растений класса гинкговых, которые в мезозойскую эру были широко распространены по планете. Оно занимает промежуточное положение между хвойными и лиственными деревьями. О лечебных свойствах гинкго неоднократно упоминают в древних китайских книгах, в том числе в медицинской монографии Ли Шичжэня (XVI в.). Название Ginkgo (буквально «серебряный плод» или «серебряный абрикос») растение получило благодаря описанию Е. Кемпфера (1712). Деревья гинкго были распространены в Китае, Японии и Корее и лишь в XVIII в. завезены в Европу и Америку. Изучение лечебных свойств препаратов, изготавливаемых из Ginkgo biloba, началось лишь с 1960-х гг. и первоначально связано с именем немецкого исследователя W. Schwabe [23, 37].

В настоящее время состав и механизм действия стандартизированного экстракта Ginkgo biloba (EGb 761) хорошо изучены. Основные биологически активные компоненты EGb 761 – это флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин), составляющие около 25% экстракта, и терпенолактоны (гинколиды А, В, С и билобалид), составляющие около 5% экстракта [23, 31, 37].

Согласно экспериментальным данным, компоненты EGb 761 оказывают антиоксидантный, вазодилататорный, антиагрегантный, противовоспалительный эффекты, стабилизируют состояние митохондриальных мембран, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование β -амилоида, усиливают активность холинергической системы [20, 21, 27]. На лабораторной модели болезни Альцгеймера EGb 761 способствует пролиферации клеток гиппокампа за счет подавления олигомеризации β -амилоида и усиления фосфорилирования CREB [41].

В целом ряде контролируемых клинических испытаний показано, что у пациентов с уже развившейся деменцией EGb 761 достоверно улучшает состояние когнитивных функций, уменьшает выраженность аффективных нарушений, созда-

ет позитивное общее впечатление (обычно при условии, что суточная доза превышает 200 мг/сут.), не уступая у пациентов с легкой деменцией ингибитору ацетилхолинэстеразы донепезилу [32, 33, 40]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования, проведенного на Украине, EGb 761 в дозе 240 мг/сут. не только уменьшал выраженность когнитивных и нейропсихиатрических расстройств, но и повышал уровень повседневной активности у пациентов с деменцией. В работе было показано, что степень улучшения была сопоставима как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой и смешанной деменции [35].

У лиц пожилого и старческого возраста, укладывающихся в пределы возрастной нормы, препараты EGb 761 улучшают когнитивные функции и могут предупреждать когнитивное снижение [26]. Так, недавно опубликованные результаты плацебо-контролируемого исследования, проведенного в США и включавшего 118 «здоровых людей» 85 лет и старше, свидетельствуют, что при условии непрерывного регулярного приема экстракт Ginkgo biloba (в дозе 240 мг/сут.) предупреждает когнитивное снижение у этой категории лиц в перспективе 4-летнего наблюдения [25].

Наиболее крупное на сегодняшний день многоцентровое плацебо-контролируемое исследование способности EGb 761 предупреждать развитие деменции у пожилых лиц, проведено в 2000–2008 гг. в США [24]. В него были включены более 3000 лиц 75 лет и старше, в том числе более 2500 лиц, соответствующих возрастной норме, и около 500 лиц с умеренным когнитивным расстройством. Пациенты принимали экстракт Ginkgo biloba в дозе 240 мг/сут. или плацебо. Состояние пациентов повторно оценивалось каждые 6 месяцев вплоть до развития в каждом конкретном случае деменции. Средний период наблюдения составил более 6 лет. В итоге исследования не удалось продемонстрировать снижения риска развития болезни Альцгеймера, к которой относились большинство случаев вновь развив-

шейся деменции. Тем не менее, снижение риска сосудистой деменции, особенно у лиц с исходной возрастной нормой, практически достигло уровня достоверности ($p=0,05$). Поскольку снижение риска сосудистой деменции не сопровождалось уменьшением частоты инсульта, резонно полагать, что указанное снижение риска могло произойти лишь за счет влияния EGb 761 на механизмы, свойственные ДЭП. Полученные результаты можно рассматривать как подтверждение данных серии открытых исследований, проведенных в нашей стране за последние 10 лет, которые свидетельствуют о способности EGb 761 улучшать когнитивные функции и субъективное состояние у пациентов с ранними стадиями ДЭП [14, 16, 19].

Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость экстракта Ginkgo biloba. Частота побочных эффектов препарата в большинстве исследований сопоставима с плацебо. Хотя в литературе описаны казуистические случаи внутримозговых кровоизлияний у лиц, принимавших Ginkgo biloba, их связь с приемом препарата представляется весьма сомнительной. Что касается отмеченной в исследовании Dodge и соавт. (2008) более высокой частоты ишемических инсультов и ТИА на фоне приема Ginkgo biloba по сравнению с плацебо [25], эти данные не подтвердились в гораздо более крупном исследовании DeKosky и соавт. (2008) [24].

Таким образом, экстракт Ginkgo biloba (Танакан) может включаться в комплекс лечения на различных стадиях ДЭП, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Полезность EGb 761 у пациентов с ДЭП определяется также способностью препарата уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции.

Следует подчеркнуть, что приведенные данные по эффективности и безопасности относятся лишь к стандартизированному препарату EGb 761, каким является Танакан, и не распространяются на те препараты Ginkgo biloba, состав которых не стандартизирован. ■

Список литературы

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 287 с.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн., 1999. N4. С. 4–11.
3. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum, 2004. N2. С. 138–141.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал, 2004. N10. С. 573–576.
5. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогеронтологии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М., ММА, 1995. С. 189–228.
6. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс. канд. мед. наук. М., 1996.
7. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // Консилиум, 2006. N12. С. 106–110.
8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. Consilium medicum, 2006. N8. С. 72–79.
9. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством // Российский медицинский журнал, 2006, N3. С. 25–28.
10. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения. // Трудный пациент, 2007. N8. С. 26–29.
11. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum 2007. N8. С. 47–52.
12. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Трудный пациент, 2008. N11. С. 14–20.
13. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина, 1975. 663 с.
14. Тимербаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А., и соавт. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты // Ж. неврол. и психиатр, им. С.С. Корсакова. 1999. С. 54–61.
15. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008. 6-е изд. 1050 с.
16. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и соавт. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого многоцентрового исследования // Неврол. журн. 1998. Т. 3, №6. С. 18–23.
17. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
18. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврологический журнал, 2001. №3. С. 10–18.
19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и соавт. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106, №12. С. 41–46.
20. Ahlemeyer V., Krieglstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease // Pharmacopsych. 2003. Vol. 36, suppl. 1. P. S8–S14.
21. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Review.// Cochrane Database Syst Rev. 2007. Vol. 18, N.2. P. 124–132.
22. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment // In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz, 2002. P. 9–26.
23. DeFeudis F.V. A brief history of EGb 761 and its therapeutic uses // Pharmacopsych. 2003. Vol. 36, suppl. 1. P. S2–S7.
24. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L., et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial // JAMA, 2008. V. 300. P. 2253–2262.
25. Dodge H.H., Zitzelberger T., Oken B.S. et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline // Neurology, 2008. V. 70. P. 1809–1817.
26. Dongen M., Rossum E., Kessels A., et al. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial // J. Clin. Epidemiol. 2003. Vol. 56, N.4. P. 367–376.
27. Eckert A., Keil U., Kressmann S. et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress // Pharmacopsych. 2003. Vol. 36, suppl. 1. P. S15–S23.
28. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in Syst-Eur trail // Lancet, 1998. V. 352. P. 1347–1351.
29. Galluzzi S., Sheu C.-F., Zanetti O. et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2005. V. 19. P. 196–203.
30. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice // Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual, 2004. P. 61–70.
31. Le Bars P.L., Velasco F.M., Ferguson J.M. et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease // Neuropsychobiol. 2002. Vol. 45. P. 19–26.
32. Le Bars P.L. Magnitude of effect and special approach to Ginkgo biloba extract EGb 761 in cognitive disorders // Pharmacopsych. 2003. Vol. 36, suppl. 1. P. S44–S49.
33. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13, N.9. P. 981–985.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 2009, 17(20):1356-1361. www.rmj.ru

Танакан EGb 761

энергия мозга



Церебропротектор

Торговое название

Танакан® Egb761

Лекарственная форма

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

Состав

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

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения деменций
Код АТХ: N06DX02

Фармакологические свойства

Стандартизованный и титрованный растительный препарат, действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови и микроциркуляцию, а так же вазомоторные реакции кровеносных сосудов. Препарат улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой. Обладает вазорегулирующим действием на всю сосудистую систему: артерии, вены, капилляры.

Способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов (**anti – sludge effect**). Оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов (**anti – PAF effect**). Нормализует метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Оказывает выраженное противоотечное действие, как на уровне головного мозга, так и на периферии. Воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, допамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

- Таблетки покрытые оболочкой: внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки во время еды, заливая 1/3 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 1/3 стакана воды. Используйте прилагаемую пилетку-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 из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 6 упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку. По 30 мл во флаконе из темного стекла с навинчивающейся пластиковой крышечкой 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!

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»

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

Современные возможности нейропротекции при артериальной гипертензии у пожилых: роль нитрендипина

Автор обзора Виктор Мицьо

Артериальная гипертензия (АГ) – патологическое состояние, широко распространенное у пожилых пациентов (по разным данным распространенность повышенного артериального давления (АД) у лиц 65 лет и старше колеблется в диапазоне 53–72% [1]) и неразрывно связанное с развитием целого ряда осложнений в данной популяции. Головной мозг является важнейшим органом-мишенью для повышенного АД, в связи с чем АГ у пожилых часто ассоциируется с развитием цереброваскулярных заболеваний и дегенеративных процессов в головном мозге, ведущих к нарушению когнитивных функций и развитию деменции. Поэтому важнейшей целью лечения АГ у пожилых пациентов является защита от мозговых катастроф путем правильного выбора антигипертензивных препаратов (АГП). Идеальный для пожилых пациентов АГП к тому же должен воздействовать с учетом возрастных особенностей АГ (преобладание изолированной систолической АГ (ИСАГ) с повышенным уровнем систолического АД (САД) и нормальным или сниженным уровнем диастолического АД (ДАД)), обладать высоким уровнем безопасности (в связи с высокой частотой хронических заболеваний и метаболических нарушений у пожилых) и обеспечивать не только рост продолжительности жизни и снижение риска осложнений, но и улучшение качества жизни пациента. Эти многочисленные требования значительно ограничивают выбор АГП для применения у пожилых и объясняют, почему нередко самой подходящей группой препаратов для этой категории пациентов становятся блокаторы кальциевых каналов (БКК).

БКК относятся к наиболее часто используемой группе сердечно-сосудистых (СС) лекарственных средств. Механизм действия БКК достаточно хорошо изучен и связан с угнетением транспорта ионов кальция из внеклеточного пространства в мышечные клетки сосудов и сердца через медленные кальциевые каналы L-типа, что ведет к расширению коронарных и периферических артерий и артериол, уменьшению повышенного периферического сопротивления и, соответственно, снижению уровня АД. Современные БКК хорошо зарекомендовали себя в долгосрочном лечении АГ как препараты, эффективно контролируемые уровень АД и улучшающие краткосрочный и отдаленный прогноз, не оказывая при этом неблагоприятных метаболических эффектов (не повышают атеро-

генный потенциал, не влияют на плазменный уровень электролитов, липидов, глюкозы и мочевой кислоты). Очень важна способность БКК «приспосабливаться» к возрастным изменениям паттернов АГ (более выраженный рост САД с развитием ИСАГ или преимущественно систолической АГ), что делает препараты этой группы средствами первого выбора в терапии пожилых людей, страдающих ИСАГ. При лечении пожилых пациентов предпочтение отдается дигидропиридиновым БКК второго поколения из-за отсутствия влияния на функцию синусового узла и внутрисердечную проводимость (в отличие от недигидропиридиновых БКК), а также в связи с большей продолжительностью действия, более высокой тканевой специфичностью и меньшим количеством побочных эффектов

(в отличие от первого поколения БКК). Нитрендипин относится к длительно действующим (период полувыведения 12 ч.) дигидропиридиновым БКК, является одним из эффективных и безопасных представителей своего класса АГП и, кроме того, препаратом, чья способность к защите головного мозга (нейропротекции) поддерживается наиболее убедительной базой доказательных данных.

Нитрендипин в профилактике инсульта у пациентов с АГ

Инсульт – одна из ведущих причин инвалидности и смертности, особенно среди лиц в возрасте старше 65 лет. Инсульт становится причиной 10–12% всех случаев смерти, порядка 90% которых происходят у людей в возрасте старше 65 лет [2, 3].

Доминирующая роль АГ как фактора риска инсульта известна хорошо и довольно давно: доказано, что АГ трехкратно увеличивает вероятность развития инсульта по сравнению с лицами с нормальным АД [4–6]. Несмотря на то что риск инсульта повышается пропорционально общему увеличению уровня АД, доказано, что уровень САД сильнее связан с развитием инсульта, чем уровень ДАД [7–9].

Поэтому ИСАГ является одним из самых значимых факторов риска развития цереброваскулярных осложнений [10–12]. Учитывая широкую распространенность ИСАГ у пожилых людей (60–70% в возрасте старше 60 лет [13]), лечение этой формы АГ с целью предотвращения цереброваскулярных осложнений представляет особый интерес.

Осознание роли АГ как фактора риска инсульта привело к пониманию возможности профилактики инсульта путем проведения адекватной антигипертензивной терапии (АГТ). Целесообразность подобной стратегии подтвердили многочисленные тематические рандомизированные клинические исследования (РКИ) [14–22], в том числе самые поздние из них, сосредоточенные на лечении ИСАГ у пациентов в возрасте старше 60 лет и показавшие значительное снижение риска инсульта на фоне АГТ [20–22]. Исследования Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly [23], Syst-Eur [21], Syst-China [22] и NICS-EH Study Group [24] показали, что препараты из группы БКК, в частности нитрендипин, особенно эффективны в профилактике СС и цереброваскулярных осложнений у пожилых пациентов.

Самые убедительные доказательства пользы нитрендипина в предупреждении инсульта у пожилых пациентов с ИСАГ были получены в исследовании Syst-Eur, оценивавшем влияние активной АГТ, основанной на приеме БКК нитрендипина, на развитие СС осложненной АГ [21]. Риск инсульта представлял для исследователей особый интерес, в связи с чем комбинация смертельного и несмертельного инсульта была принята первичной конечной точкой исследования. В это исследование включались пожилые пациенты (60 лет и старше) с САД (в положении сидя) 160–219 мм рт.ст. и ДАД менее 95 мм рт.ст. (n=4695), которые были случайным образом распределены на прием плацебо (2297 человек) или нитрендипина в дозе 10–40 мг в день (2398 человек) с возможным добавлением эналаприла 5–20 мг/сут. и/или гидрохлоротиазида (ГХТЗ) 12,5–25,0 мг/сут. Целью лечения было снижение уровня САД на 20 мм рт.ст. или более до достижения уровня менее 150 мм рт.ст. В среднем через 2 года наблюдения уровни САД и ДАД в положении сидя снизились на 13 и 2 мм рт.ст. в группе плацебо и на 23 и 7 мм рт.ст. в группе активной терапии. Межгрупповые различия в уровнях АД составили для САД 10,1 мм рт.ст. (95% доверительный интервал 8,8–11,4), для ДАД – 4,5 мм рт.ст. (95% ДИ 3,9–5,1) (рис. 1). За период наблюдения целевого уровня АД достигли 21,4% пациентов в группе плацебо и 43,5% – в группе активной терапии (p<0,001).

Активное лечение сократило общую частоту инсультов с 13,7 до 7,9 случаев

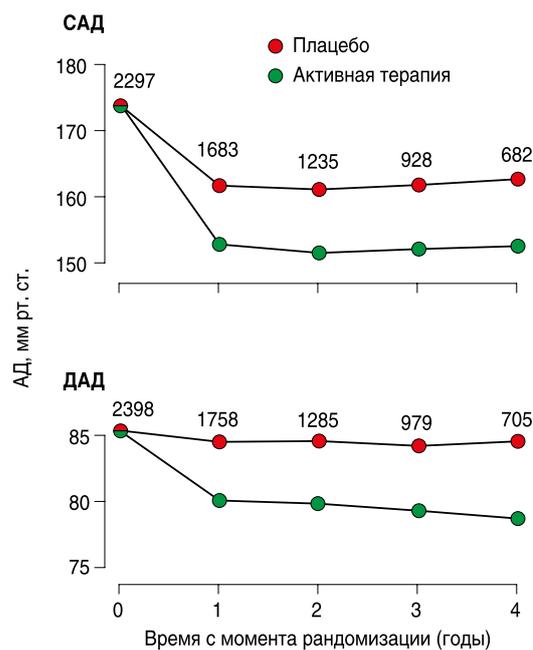


Рисунок 1. Среднее САД и ДАД в положении сидя при рандомизации и во время наблюдения в исследовании Syst-Eur [21]

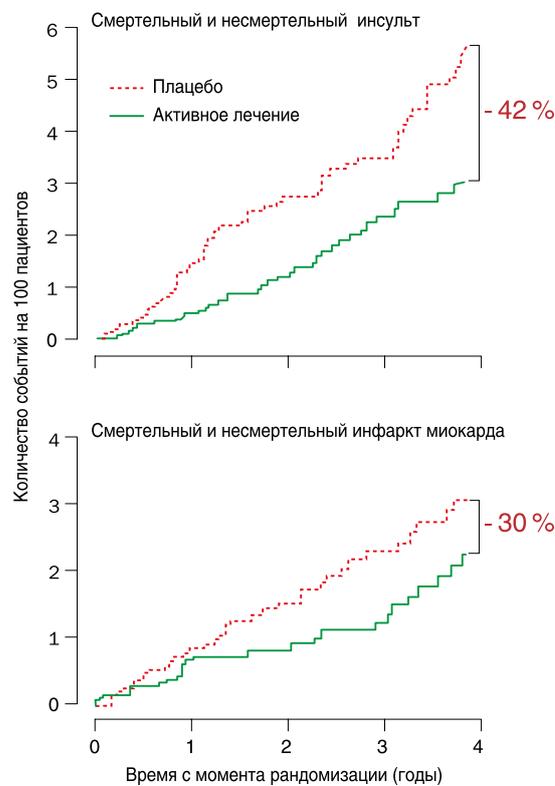


Рисунок 2. Суммарный коэффициент риска смертельного/несмертельного инсульта и смертельного/несмертельного инфаркта миокарда в соответствии с группой лечения в исследовании Syst-Eur (p=0,003) [21]

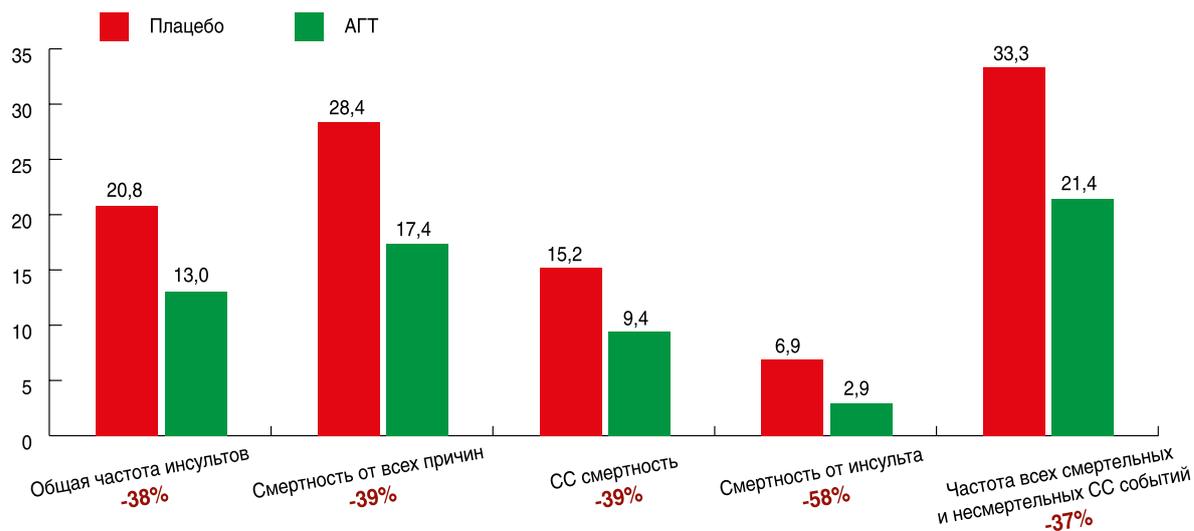


Рисунок 3. Эффективность АГТ на основе нитрендипина в исследовании Syst-China (изменение показателей по сравнению с группой плацебо) [22]

на 1000 пациенто-лет (снижение на 42%, $p=0,003$) (рис. 2); частоту несмертельного инсульта на 44% ($p=0,007$), частоту всех цереброваскулярных осложнений на 34% ($p=0,006$). Кроме того, в группе активного лечения частота всех смертельных и несмертельных сердечных событий, включая внезапную смерть, снизилась на 26% ($p=0,03$), частота всех смертельных и несмертельных СС событий – на 31% ($p<0,001$). На фоне АГТ была отмечена тенденция к снижению уровня СС смертности ($-27%$, $p=0,07$), тогда как влияние на смертность от всех причин ($-14%$, $p=0,22$) не приблизилось к уровню статистической значимости. Таким образом, в исследовании Syst-Eur было показано, что у пожилых пациентов с ИСАГ терапия с применением БКК нитрендипина в качестве препарата первого выбора не только позволяет достичь контроля уровня АД, но и снижает частоту СС осложнений и прежде всего – риск смертельных и несмертельных инсультов.

В категориях абсолютного риска это означает, что подобное лечение, длящееся в течение 5 лет, позволяет предотвратить 29 инсультов или 53 серьезных СС исходов у каждой 1000 пациентов. Важно, что польза активного лечения была зарегистрирована уже вскоре после рандомизации, когда

большинство пациентов в группе активной АГТ получали монотерапию нитрендипином [21].

Похожее исследование было проведено в когорте пациентов из Китая (Syst-China) [22]. Дизайн Syst-China был аналогичен исследованию Syst-Eur, но режим активной терапии отличался тем, что вместо эналаприла (в качестве дополнения к нитрендипину) использовался каптоприл 12,5–50,0 мг/сут. В группу активной АГТ вошли 1253 пациента, в группу плацебо – 1141 человек. При включении в исследование средний уровень АД в положении сидя составил 170,5/86,0 мм рт. ст., средний возраст пациентов – 66,5 лет, уровень общего холестерина – 5,1 ммоль/л. После 2 лет последующего наблюдения уровни САД и ДАД в положении сидя снизились на 10,9 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст. в группе плацебо и на 20,0 и 5,0 мм рт. ст. в группе активного лечения. Межгрупповые различия составили 9,1 мм рт. ст. для САД (95% ДИ 7,6–10,7 мм рт. ст.) и 3,2 мм рт. ст. для ДАД (95% ДИ 2,4–4,0). Активное лечение снизило общую частоту инсультов на 38% (с 20,8 до 13,0 событий на 1000 пациенто-лет, $p=0,01$), риск смерти от всех причин – на 39% (с 28,4 до 17,4 событий на 1000 пациенто-лет, $p=0,003$), риск СС смерти – на 39% (с 15,2 до 9,4 событий на 1000 пациенто-лет,

$p=0,03$), смертность от инсульта – на 58% (с 6,9 до 2,9 событий на 1000 пациенто-лет, $p=0,02$) и частоту всех смертельных и несмертельных СС событий на 37% (от 33,3 до 21,4 событий на 1000 пациенто-лет, $p=0,004$) (рис. 3).

Таким образом, АГТ на основе нитрендипина эффективно контролировала АД и предотвращала развитие инсультов и других СС осложнений у пожилых китайцев с ИСАГ. Следуя обнаруженным тенденциям, лечение 1000 пациентов в течение 5 лет с применением АГТ на основе нитрендипина могло предотвратить 55 смертей, 39 инсультов или 59 серьезных СС событий [22].

Дальнейший анализ результатов исследования Syst-Eur позволил определить особенности влияния режима АГТ на основе нитрендипина на долгосрочные исходы в зависимости от наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета (СД) [25]. Эта информация представляла особую важность, поскольку на тот момент была потребность в выявлении БКК, применение которых нежелательно у пациентов с сочетанием АГ и СД [26].

Во время рандомизации 492 участника Syst-Eur (10,5%) имели СД. Уровень АД снижился в равной степени у пациентов с разным статусом по СД. После среднего периода наблюдения продолжи-

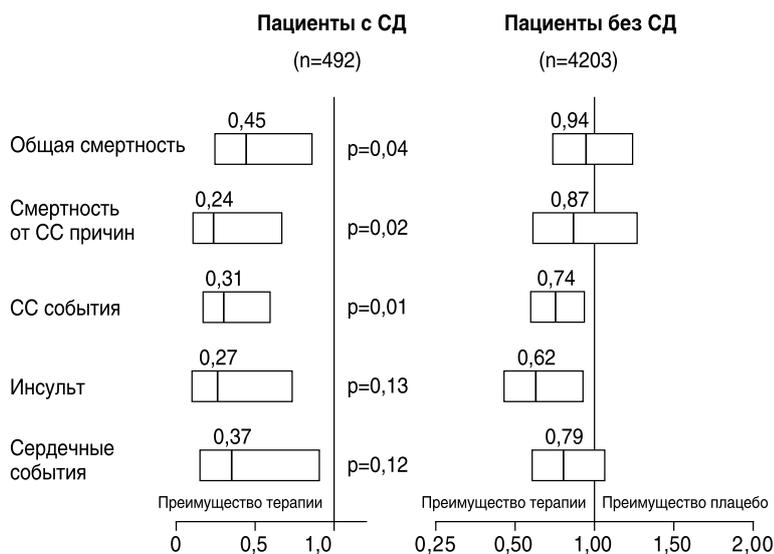


Рисунок 4. Скорректированные относительные риски, связанные с активным лечением в сравнении с плацебо у пациентов с СД и без СД [25]

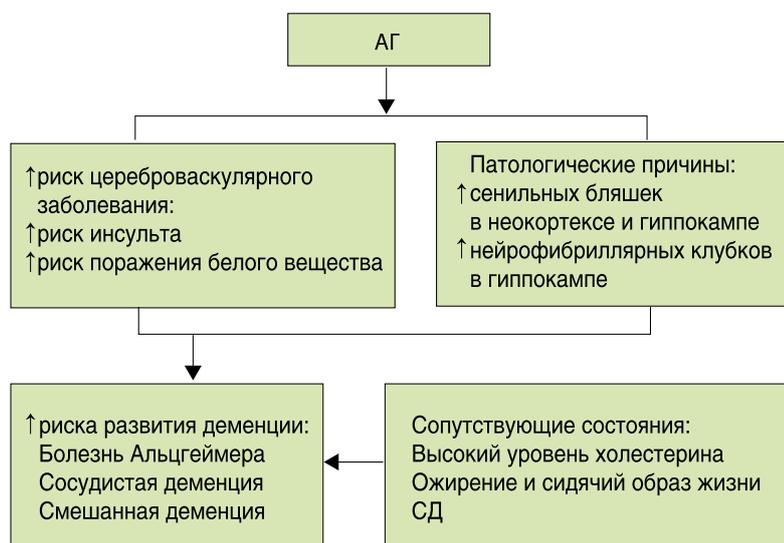


Рисунок 5. Механизмы развития деменции на фоне АГ [29]

тельностью 2 года уровни САД и ДАД у пациентов с СД снизились на $13,5 \pm 16,5$ и $2,9 \pm 7,8$ мм рт.ст. соответственно в группе плацебо и на $22,1 \pm 14,5$ и $6,8 \pm 8,2$ мм рт.ст. соответственно в группе активного лечения. Среди пациентов без СД снижение САД и ДАД составило $13,0 \pm 16,9$ и $2,2 \pm 7,8$ мм рт.ст. соответственно в группе плацебо и $23,3 \pm 16,2$ и $6,7 \pm 8,3$ мм рт.ст. соответственно в группе активного лечения. После корректировки с учетом возможных вмешивающихся факторов активное лечение среди пациентов с СД снизило общую смертность на 55%, смертность от СС причин – на 76%, риск всех СС событий – на 69%, риск

всех сердечных событий – на 63%, риск смертельных и несмертельных инсультов – на 73%. Среди пациентов без СД активная АГТ снизила риск всех СС событий на 26%, риск смертельных и несмертельных инсультов на 38%. Снижение показателей общей смертности, смертности от СС причин и частоты всех СС событий на фоне АГТ было значительно более выраженным у пациентов с СД, чем у пациентов без СД ($p=0,04$, $p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно).

Таким образом, АГТ на основе БКК нитрендипина оказалась особенно полезной для пожилых пациентов с СД и ИСАГ и не обнаружила каких-либо негативных

влияний, связанных с приемом БКК у пациентов с СД (рис. 4). Было подсчитано, что АГТ на основе нитрендипина в течение 5 лет помогает предотвратить 178 серьезных СС событий на каждую 1000 пациентов с СД и 39 таких же событий на каждую 1000 пациентов без СД.

Результаты, полученные в исследовании Syst-Eur, согласуются с выводами из мета-анализов и систематических обзоров, согласно которым БКК могут обеспечить лучшую защиту от мозговых катастроф, чем АГТ, основанная на приеме диуретиков и β -адреноблокаторов [27, 28].

Роль нитрендипина в предотвращении деменции

Деменция представляет собой синдром, характеризующийся нарушением памяти и других когнитивных функций: самым распространенным вариантом деменции является болезнь Альцгеймера, менее распространена сосудистая деменция [29]. Согласно данным проекта Global Burden of Disease, деменция занимает первое место как причина инвалидизации людей в возрасте старше 60 лет (11,2%), за ней идут инсульт (9,5%) и мышечно-скелетные нарушения (8,9%) [30]. Деменция лишает человека самостоятельности, повышает стоимость лечения, ухудшает качество жизни и ассоциируется с серьезным повышением заболеваемости и смертности, причем не только среди пациентов, но и среди лиц, осуществляющих уход за дементными больными [31–33]. В связи с увеличением продолжительности жизни современного человека, всемирная распространенность деменции, как ожидается, вырастет с 33 млн. в 2007 году до 81,1 млн. в 2014 году (с 4,6 млн. новых случаев заболевания в год) [34]. При этом препаратов и методов, обеспечивающих лечение деменции с хорошим результатом, в арсенале современных врачей как не было, так и нет. Поэтому основной акцент в борьбе с деменцией

делается на ее профилактике, которая за последние десятилетия стала одним из приоритетов научных исследований.

АГ является одним из факторов, повышающих риск развития когнитивного дефицита и разных вариантов деменции (возможные механизмы представлены на рисунке 5 [29]). Но, несмотря на то что высокое АД в среднем возрасте является сильным и независимым предиктором последующих когнитивных нарушений [35–40], роль АГТ в профилактике деменции до сих пор окончательно неясна.

Данные из завершившихся исследований довольно противоречивы и позволяют предположить, что защита от деменции при АГ может быть связана не с реализацией стратегии контроля над АД в целом, а с приемом отдельных классов АГП/представителей классов АГП, обладающих нейропротекторным эффектом. И в самом деле, из четырех плацебо-контролируемых РКИ по оценке влияния различных АГП на заболеваемость деменцией (Syst-Eur [21], SCOPE [41], SHEP [20] и PROGRESS [42]) только в двух (Syst-Eur – активная АГТ на основе нитрендипина, и PROGRESS – активная терапия на основе периндоприла и индапамида) АГТ была связана с уменьшением риска деменции и когнитивных нарушений по сравнению с плацебо [29]. Наиболее перспективные данные в отношении связи приема АГП с профилактикой деменции были получены для БКК и, в частности, для нитрендипина.

Основным источником доказательств этой связи стало уже упоминавшееся исследование Syst-Eur [21, 43]. По завершении двойного слепого плацебо-контролируемого периода Syst-Eur пациентам предложили продолжить участие в открытой фазе исследования для последующей оценки долгосрочного эффекта активной АГТ (нитрендипин ± эналаприл и/или ГХТЗ) на развитие деменции и когнитивных расстройств. Пациенты, которые в основной фазе исследования получали активное лечение, просто продолжили терапию, а участники из группы плацебо присоединялись к ним (также начинали прием указанных препаратов) после окончания двойной слепой фазы Syst-Eur. Средний период наблюдения в Syst-Eur за счет открытой фазы исследования увеличился до 3,9 года (диапазон 2,8–5,6 лет). На последнем визите средний уровень АД у пациентов, исходно входивших в группу плацебо, составил $156,1 \pm 12,0$ и $82,5 \pm 6,0$ мм рт.ст. для САД и ДАД соответственно. В группе, исходно получавшей активное лечение, показатели составили $149,1 \pm 9,7$ и $79,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. соответственно. Чистая межгрупповая разница в уровнях

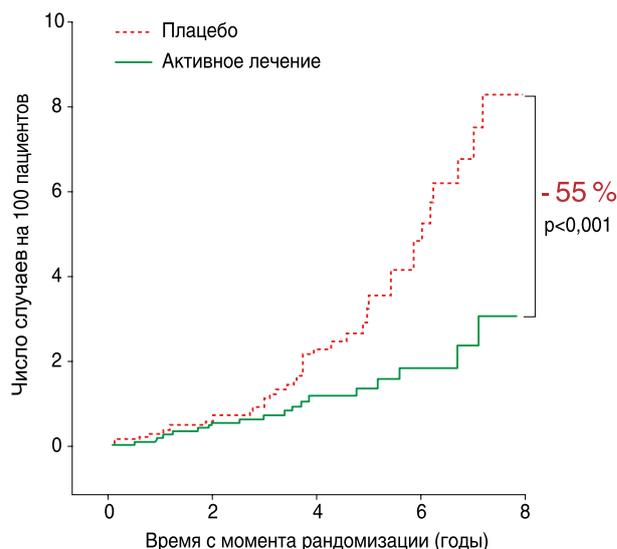


Рисунок 6. Суммарный коэффициент риска деменции в соответствии с группой лечения [43]

АД на протяжении периода наблюдения составила 7,0 мм рт.ст. для САД (95% ДИ 6,2–7,8 мм рт.ст.) и 3,2 мм рт.ст. для ДАД (95% ДИ 2,8–3,6 мм рт.ст.). Через 8 лет различия продолжали оставаться статистически значимыми (4,2 мм рт.ст. для САД и 2,9 мм рт.ст. для ДАД, $p < 0,01$). Количество случаев деменции за все время наблюдения достигло 64, из которых 41 случай был представлен болезнью Альцгеймера.

По сравнению с группой контроля (пациенты, начавшие АГТ в открытой фазе исследования) долгосрочный прием АГП снизил риск развития деменции на 55% – с 7,4 до 3,3 случаев на 1000 пациенто-лет (43 vs 21, $p < 0,001$) (рис. 6).

После коррекции с учетом пола, возраста, уровня образования и АД при включении в исследование отношение рисков развития деменции для нитрендипина составило 0,38 (95% ДИ 0,23–0,64, $p < 0,001$). По подсчетам, 5-летняя АГТ на основе нитрендипина, проведенная у 1000 пациентов, может предотвратить развитие 20 случаев деменции

(95% ДИ 7–33). Таким образом, продленное наблюдение за участниками исследования Syst-Eur показало, что АГТ, начатая с применения длительно действующего дигидропиридинового БКК нитрендипина, обеспечивает защиту от деменции у пожилых пациентов с ИСАГ. Причем БКК нитрендипин тормозил развитие не только сосудистых, но и дегенеративных поражений головного мозга (болезни Альцгеймера).

После публикации результатов исследования Syst-Eur возник вопрос – чем обусловлена защита головного мозга под действием нитрендипина: влиянием препарата на уровень АД или непосредственной блокадой кальциевых каналов в мембранах клеток головного мозга? Вторая гипотеза была основана на представлении о том, что с возрастом мозг постепенно теряет способность контролировать внутриклеточные уровни кальция, что приводит к повреждению и гибели клеток с сопутствующим развитием когнитивных нарушений, присущих в

том числе болезни Альцгеймера [43–47]. Способность некоторых БКК (в частности, нитрендипина) свободно проникать через гематоэнцефалический барьер и регулировать вход кальция в нейроны головного мозга могла бы объяснить снижение риска развития деменции на фоне приема этих АГП. Для проверки этой гипотезы группа ученых Trompet et al. провела обсервационное исследование на основе популяции пациентов из исследования Leiden 85-plus [48]. Из 599 участников этого исследования были отобраны 204 человека в возрасте 85 лет, исходно получавших по крайней мере один АГП (БКК, β -адреноблокатор, диуретик или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента). Все пациенты проспективно наблюдались до достижения 90-летнего возраста. Во время каждого визита периода наблюдения когнитивная функция оценивалась при помо-

щи Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). На исходном уровне значительные отличия в отношении клинических и демографических характеристик между пациентами, принимавшими каждый из четырех видов АГП, отсутствовали. В дальнейших наблюдениях было отмечено отсутствие значимых различий в уровне смертности между группами, выделенными в соответствии с принимаемыми АГП. Однако только длительный прием БКК в этом исследовании был связан со значительным снижением годовой скорости потери когнитивных функций (различия в 0,4 балла по шкале MMSE в год по сравнению с другими классами АГП, $p=0,001$). Для других используемых классов АГП подобной закономерности обнаружено не было (все значения $p>0,3$). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что БКК препятствуют раз-

витию когнитивных нарушений преимущественно благодаря блокаде кальциевых каналов в нейронах головного мозга, а не только снижению уровня АД [48].

Заключение

Таким образом, АГ тесно связана с повышенным риском инсульта, когнитивной дисфункции и развития деменции, особенно у пожилых пациентов с ИСАГ. АГТ модифицирует эти риски, причем наибольший нейропротекторный эффект показывают БКК, в частности дигидропиридиновый БКК нитрендипин. Доказано, что этот препарат снижает риск смертельных и несмертельных инсультов и уменьшает скорость прогрессирования когнитивных нарушений, что наряду с высокой антигипертензивной эффективностью и благоприятным метаболическим профилем относит нитрендипин к АГП первой линии для пожилых пациентов. ■

Список литературы

1. Sundquist J., Winkleby M., Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988–1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(2): 109–116.
2. Rigaud A., Seux M., Staessen J. et al. Cerebral complications of hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 605–616.
3. Bonita R. Epidemiological studies and the prevention of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4 (Suppl 1): 2–10.
4. Wolf P. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551–1555.
5. Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Warlow C. A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1989; 20: 1494–1499.
6. MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
7. Wolf P., Cobb J., D'Agostino R. Management of risk factors. *Neurol Clin* 1992; 10: 177–191.
8. Black H. Isolated systolic hypertension in the elderly: lessons from clinical trials and future directions. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S49–S54.
9. Kannel W., Gordon T., Schwarz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335–345.
10. Shekelle R., Ostfeld A., Klawans H. Hypertension and risk of stroke in an elderly population. *Stroke* 1974; 5: 71–75.
11. Kannel W., Dawber T, Sorlie P., Wolf P. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham Study. *Stroke* 1976; 7: 327–331.
12. Staessen J., Emery A., Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393–405.
13. Nawrot T., Den Hond E., Thijs L., Staessen J. Isolated systolic hypertension and the risk of vascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2003; 5(5): 372–9.
14. Veterans Administration cooperative study Group on Antihypertensive Agents: Effect of treatment on morbidity in hypertension. III Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease. Further analysis of side effects. *Circulation* 1972; 45: 991–1004.
15. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension detection and follow-up program II. Mortality by race, sex and age. *JAMA* 1979; 242: 2572–2577.
16. Management Committee of the National Heart Foundation of Australia. Treatment of mild hypertension in the elderly. *Med J Aus* 1981; 2: 398–402.
17. Amery A. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–1354.

18. Dalhof B. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–1285.
19. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405–412.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
21. Staessen J. et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised doubleblind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
22. Liu L., Wang G., Gong L., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–1829.
23. Gong L. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–1245.
24. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomised Double-Blind Comparison of a Calcium Antagonist and a diuretic in Elderly Hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133.
25. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. et al Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340(9): 677–84.
26. Furberg C., Psaty B., Meyer J. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955–1964.
28. Staessen J., Wang J., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–1315.
29. Poon I. Effects of Antihypertensive Drug Treatment on the Risk of Dementia and Cognitive Impairment. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(3): 366–75.
30. World Health Organization. World health report 2003: shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
31. Schneider J., Murray J., Banergee S., Mann A. EURO CARE: a cross-national study of coresident spouse carers of people with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 651–61.
32. The 10/66 Dementia Research Group. Care arrangements for people with dementia in developing countries. In *J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 170–7.
33. Langa K., Chernew M., Kabeto M. et al. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 770–8.
34. Ferri C., Prince M., Brayne C. et al. Alzheimer's disease international. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–17.
35. Kilander L. Cognitive dysfunction in the elderly. The implication of cerebrovascular risk factors. *Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala University Library, Uppsala, Sweden, 1997.*
36. Wilkie F., Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 1971; 172: 959–962.
37. Elias M. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353–364.
38. Elias P., D'Agostino R., Elias M., Wolf P. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res* 1995; 21: 393–417.
39. Launer J. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–1851.
40. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetie're P., Alperovitch A. for the EVA Study Group. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology* 1999; 53: 1948–1952.
41. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al, for the SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): | results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
42. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
43. Forette F., Seux M.-L., Staessen J. et al. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment. New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2046–2052.
44. Toescu E., Verkhatsky A., Landfield P. Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. *Trends Neurosci* 2004; 27, 614–620.
45. Zipfel G., Lee J., Choi D. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1543–1544.
46. Pascale A., Etcheberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res.* 1999; 39: 81–88.
47. Thibault O., Porter N., Chen K. Calcium dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium.* 1998; 25: 417–433.
48. Trompet S., Westendorp R., Kamper A., de Craen A. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29(2): 306–8.

Впервые опубликовано в журнале «Medicine Review», стр. 1–8.

Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта



Широков Е.А.

Служба «СТОП-Инсульт», г. Москва

Проблема предупреждения инсульта особенно остро встала в последние десятилетия, когда тенденция к росту заболеваемости и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) стала очевидной. В настоящее время каждая десятая смерть в мире связана с инсультом – всего около 6 млн. случаев ежегодно [1]. Нагрузка от инсульта (комплекс медицинских, социальных и финансовых проблем) заметно отражается на бюджетах развитых стран и ложится непомерным бременем на системы здравоохранения стран с низким уровнем доходов. Лечение больного, пострадавшего от инсульта, обходится примерно в 10 раз дороже, чем лечение больного с инфарктом миокарда (ИМ) [2]. Профилактика инсульта (как первичная, так и вторичная) требует значительных организационных усилий, новых методов диагностики, дорогостоящих лекарств. Это сказывается на доступности медицинской помощи и эффективности профилактических мероприятий. В итоге, распространенность инсульта в странах с низким и средним уровнем доходов примерно в 2 раза выше, чем в странах с развитой экономикой.

Заболеваемость данным заболеванием в Китае за последние 20 лет увеличилась на 50%, и почти весь этот рост пришелся на период экономического развития страны [2]. Летальность от инсульта (отношение умерших к числу заболевших) зависит от состояния неотложной помощи и способности системы здравоохранения обеспечивать дальнейшее лечение больного и его реабилитацию. В последние годы в большинстве развитых стран летальность в остром периоде инсульта заметно снизилась, но в течение года после ОНМК все равно умирают почти 40% больных. Смертность (отношение числа умерших к населению) от инсульта тесно связана с заболеваемостью и эффективностью мер профилактики. В РФ смертность от инсульта на порядок выше, чем в США (251 и 32 на 100 тыс. соответственно) [1]. В целом, смертность от заболеваний

сердечно-сосудистой системы в РФ в 7 раз выше, чем в странах Европы, при одинаковой распространенности заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [3].

Итак, число пострадавших от инсульта растет вместе с заболеваемостью, а уменьшение летальности не снижает, а увеличивает нагрузку от данного заболевания. Ведь абсолютное число больных, требующих мер вторичной профилактики и дорогостоящей реабилитации, становится больше. Единственный путь снижения остроты проблемы инсульта – уменьшение заболеваемости путем повышения эффективности профилактики. Но увеличение затрат на профилактические программы (сегодня в большинстве стран мира они составляют около 3% средств, направляемых на здравоохранение) возможно в ограниченных пределах [3]. Расширения и углубления объема обследования до

уровня, позволяющего определить явные и скрытые механизмы заболеваний системы кровообращения, не выдержит даже самая развитая экономика. В основе современной популяционной стратегии профилактики инсульта лежит концепция факторов риска (ФР). Важнейшими факторами сердечно-сосудистого риска являются: ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение табака, злоупотребление алкоголем, дислипидемия [4]. Управление этими факторами определяет успех популяционных профилактических программ. Насколько успешна эта стратегия в современном мире? A.S. Kim, S.C. Johnston (2013) проанализировали динамику наиболее значимых кардиоваскулярных ФР (табл. 1). Оказалось, что более или менее эффективно удается контролировать только АД.

Таблица 1. Важнейшие кардиоваскулярные факторы риска (медиана). 25-летняя динамика в популяции США, Японии и Китая [2]

Страна	Фактор риска	1980 г.	2005 г.	Тенденция
США	Холестерин (мг/дл)	220	200	↓
	Индекс массы тела	25	27	↑
	Систолическое АД (мм. рт.ст.)	130	120	↓
	Глюкоза (мг/дл)	95	103	↑
Япония	Холестерин (мг/дл)	185	200	↑
	Индекс массы тела	22	23	↑
	Систолическое АД (мм. рт.ст.)	135	127	↓
	Глюкоза (мг/дл)	89	97	↑
Китай	Холестерин (мг/дл)	165	175	↑
	Индекс массы тела	22	23	↑
	Систолическое АД (мм. рт.ст.)	128	125	↓
	Глюкоза (мг/дл)	96	98	↑

Число больных с избыточной массой тела и метаболическим синдромом в большинстве стран неуклонно растет. Население развитых стран предпочитает избыточное питание и малоподвижный образ жизни. По данным последнего доклада ВОЗ (2014), в Европе зарегистрирован самый высокий уровень употребления алкоголя на душу населения [5].

В условиях усложнения и удорожания диагностического процесса, недостаточной эффективности популяционных методов профилактики сосудистых катастроф выбор стратегии высокого риска представляется оптимальным решением проблемы. Сущность идеи заключается в ограничении числа пациентов, требующих для предупреждения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений использования сложных методов диагностики и лечения. На этот ограниченный круг больных должен быть направлен весь потенциал современных медицинских технологий. Больных с действительно высоким риском инсульта не так много, как можно было бы предположить. Распространенность в популяции заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инсульту (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз), достаточно велика, а тяжелые осложне-

ния возникают редко – только у 1% больных [6]. Этот факт неизбежно подводит к выводу, что инсульт у больного, страдающего «обычными возрастными» болезнями, – это маловероятное событие, к которому приводят особые обстоятельства и фатальные изменения характера болезни, ее поведения. Предвидеть катастрофическое развитие событий, выделить из огромной массы больных относительно небольшую группу тех, кому действительно угрожает опасность, можно основываясь на методах оценки индивидуального риска. Сегодня эта задача решается с помощью методов статистического анализа данных, полученных в популяционных исследованиях, таких как Framingham Heart Study, которые показали связь важнейших ФР с заболеваемостью инсультом [4].

Хорошо известно, например, что ежегодный риск инсульта увеличивается с возрастом. Если в возрастной группе 45–54 лет он составляет 1 случай на 1000 человек, то в возрасте 75–84 лет – 1 случай на 50 человек. Подобные данные существуют и в отношении других ФР. Курение табака увеличивает риск инсульта в 2 раза, повышение АД на 10 мм рт.ст. по отношению к норме – в 2–3 раза. В последние годы популяционные риски уточняются не только для

больных, но и для здоровых людей. Методами статистического анализа установлено, например, что 10-летний риск сердечно-сосудистых событий для белого мужчины 44–79 лет, некурящего, не страдающего АГ, дислипидемией и СД, составляет 5,3% (2,1% – для белой женщины) [7]. Однако индивидуальное прогнозирование, построенное на относительных популяционных рисках, методически некорректно и исключительно ненадежно. Эти данные важны лишь для того, чтобы получить «нулевую», ориентировочную точку популяционного риска. Индивидуальный риск никогда не будет соответствовать этой точке и может весьма существенно отклоняться в связи со множеством особенностей и обстоятельств, присутствующих индивидууму.

Шкала SCORE – общепринятая система оценки сердечно-сосудистого риска на основе результатов популяционных исследований [8]. По этой шкале степень 10-летнего риска фатальных сосудистых событий может достигать 20% в зависимости от влияния важнейших ФР, таких как АГ, курение, возраст и гиперхолестеринемия (высокий риск). Наглядность и акценты на корректируемые ФР – несомненное достоинство этой шкалы, стимулирующее больных к изменению образа жизни.

Таблица 2. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска ESH/ESC, 2013

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм. рт.ст.)			
	Высокое нормальное САД 130–139 мм. рт.ст или ДАД 85–89 мм. рт.ст	АГ 1-й степени САД 140–159 или ДАД 90–99 мм. рт.ст	АГ 2-й степени САД 160–179 или ДАД 100–109 мм. рт.ст	АГ 3-й степени САД>180 или ДАД>110 мм. рт.ст
Других факторов риска нет	–	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или СД	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП>4 ст. или СД с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 3. Шкала CHA₂DS₂VASc

Фактор риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
АГ	1
Возраст более 75 лет	2
СД	1
Ишемический инсульт, ТИА, системные эмболии	2
Поражение артерий Инфаркт миокарда АКШ в анамнезе Заболевания периферических артерий	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол (за исключением женщин старше 65 лет без других факторов риска, кроме женского пола)	1

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ТИА – транзиторные ишемические атаки.

ни. Но совпадение индивидуального прогноза с реальными событиями – маловероятно. Последние рекомендации по лечению АГ определяют умеренный риск серьезных сосудистых событий как равный или превышающий 7,5% в течение 10 лет [9]. Таким образом, градации десятилетнего риска инсульта, ИМ или сосудистой смерти распределяются примерно так: низкий риск – менее 7,5%, средний – 7–15%, высокий – более 15%. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого ис-

пользуется и в Рекомендациях ESH/ESC 2013 г. (табл. 2) [9]. В основе этой прогностической системы лежит АГ – важнейший гемодинамический синдром, патогенетически связанный с большинством сосудистых событий.

До 1994 г. значения АД были единственным критерием для оценки степени риска. В последующем было введено понятие суммарного риска, которое учитывает негативное влияние и других факторов, в совокупности определяющих более тяжелый прогноз. Однако оценка суммарного риска оказалась слож-

ной задачей, поскольку зависимость сосудистых событий от ФР не является линейной. Многочисленные попытки уточнить прогноз с помощью математических формул не увенчались успехом – методики получались громоздкими и не увеличивали точность предсказаний [10]. Приходилось вводить все новые и новые дополнения, которые в последних версиях рекомендаций и руководств охватывают более 30 ФР. В итоге эксперты констатируют, что «любой порог для определения высокого сердечно-сосудистого риска произволен» [9]. Прогностическая

точность системы стратификации риска ESH/ESC невелика, но она позволяет на основании объективных критериев определить группу высокого риска. Недостаток этой шкалы – слишком широкий круг больных, которые попадают в категорию высокого риска.

Чувствительность метода прогнозирования зависит от выбора ведущего синдрома, способного привести к инсульту. Чем теснее патогенетические взаимоотношения анализируемых синдромов с сосудистыми событиями, тем точнее прогноз. Для больных с нарушениями ритма сердца более надежной является шкала CHA₂DS₂VASc (табл. 3) [11].

Шкала предназначена для определения показаний к назначению антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и ее прогностическая ценность представляется значительной. Вместе с суммой баллов растет годовой риск инсульта: 1–2 балла – 4,5%; 8–9 баллов – 18–24%. Вместе с тем, шкала учитывает и другие важные ФП (возраст, диабет), что, несомненно, уточняет

прогноз. Введение баллов в структуру шкалы – методический прием, который позволяет ранжировать риски, придавая им разный вес [12]. Примером подобной прогностической системы может служить шкала оценки риска повторных сердечно-сосудистых осложнений ESRS (табл. 4) [13].

Сумма в 3 балла и более свидетельствует о 4% годовом риске серьезных осложнений, и такой риск оценивается как высокий. Примечательно, что степень риска для повторных сосудистых событий возрастает на порядок в сравнении с 10-летним риском по шкале SCORE.

Новые прогностические системы всегда ориентированы на оценку годового риска и, как правило, связаны с «ответственными» за развитие инсульта клиническими, коагулопатическими, гемодинамическими синдромами. Многочисленные клинические исследования высокой степени достоверности продемонстрировали тесную связь репрезентативных синдромов с годовым риском инсульта [6, 14, 15]. Величина этого риска для АГ составляет 4–7%,

для аритмии – 2–12%, для гиперкоагуляционного синдрома – 5–7%, для стенозирующих атеросклеротических процессов магистральных артерий головного мозга – 4–12% [6, 10]. Эти обобщения позволили нам предложить «пятипроцентную» шкалу риска инсульта (табл. 5) [6].

Шкала удобна для практических врачей и более точна в сравнении с системами, ориентированными на возрастные и нозологические критерии. Низкий риск определяется как 5% и менее (1 синдром), умеренный риск – 5–10% (2 синдрома), высокий риск – 10–15% (3 синдрома), очень высокий риск – 3–4 синдрома. Граница низкого и умеренного риска служит основанием для принятия решения о превентивном лечении (назначение антитромботических средств, статинов и других лекарств).

Современные системы оценки риска демонстрируют неплохую чувствительность, если они применяются для оценки вероятности повторных сосудистых событий. Это неудивительно, ведь более 30% больных, пострадавших от ОНМК, в

Таблица 4. Шкала ESRS

Фактор риска	Баллы
Возраст менее 65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст более 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (ХСН, ИБС, желудочковые аритмии), за исключением ИМ и фибрилляции предсердий	1
Заболевания периферических артерий	1
Курение	1
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5. Пятипроцентная шкала риска инсульта

Репрезентативный синдром	Годовой риск инсульта, %
Артериальная гипертензия	5
Гиперкоагуляционный синдром	5
Аритмия	5
Атеросклеротический стеноз магистральных артерий головного мозга (>50%)	5

течение 5 лет переносят ОНМК или ИМ, а ТИА у 20% больных в течение 1 мес. приводят к инсульту [16, 17].

Шкала ABCD (age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, diabetes mellitus), которая используется для оценки вероятности развития инсульта у больных с ТИА, кроме основных ФР учитывает важные динамические характеристики болезни: продолжительность клинических проявлений.

Шкала оценки риска инсульта после ТИА – ABCD:

1. Возраст более 60 лет – 1 балл.
2. АД при поступлении выше 140/90 мм рт.ст. – 1 балл.
3. Клинические симптомы: слабость конечностей с одной стороны – 2 балла, речевые расстройства без слабости в конечностях – 1 балл.
4. Длительность существования симптомов: 10–60 мин. – 1 балл, более 60 мин. – 2 балла.
5. СД – 1 балл.

Специальное мультицентровое проспективное исследование показало, что граница низкого риска по этой шкале находится на уровне 3 баллов. Вероятность развития инсульта у больных, перенесших ТИА и получивших более 3 баллов по шкале ABCD, в 7 раз выше [18].

Итог 0–3 балла. Низкий риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 1,0%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 1,2%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 3,1%.

Итог 4–5 баллов. Умеренный риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 4,1%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 5,9%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 9,8%.

Итог 6–7 баллов. Высокий риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 8,1%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 11,7%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 17,8%.

Таким образом, у больных с яв-

ными признаками декомпенсации мозгового кровообращения (ТИА) шкала ABCD довольно точно выводит на прогноз инсульта.

Хуже обстоит дело с предсказанием первого инсульта или ТИА. Клинические наблюдения показывают, что нередко больные, которых можно уверенно относить к категории высокого и очень высокого риска, благополучно доживают до глубокой старости, минуя разрушительные сосудистые эпизоды. Но инсульт может наступить относительно молодого человека, не страдающего тяжелым атеросклерозом, гипертонией и аритмией.

Методика оценки риска как первого, так и повторного инсульта должна учитывать не только факт существования болезни и многочисленные ФР. Она должна быть ориентирована на выявление предикторов сосудистых событий. Клиническими предикторами инсульта могут быть гемодинамические кризы. Гемодинамические кризы как внезапное изменение течения болезни часто предшествуют сосудистым катастрофам [6]. Около 60% всех ОНМК связано с гипертоническим кризом [1, 6]. Почти 40% кардиоэмболических инсультов ассоциировано с пароксизмальными нарушениями ритма сердца [6, 7]. Практически все случаи внезапной смерти обусловлены фатальными нарушениями ритма сердца [16, 17]. Клинические проявления кризов возникают остро, однако им, как правило, предшествуют значительные отклонения от нормы гемодинамических показателей. Эти переменные функции отражают состояние системы кровообращения и могут быть динамическими предикторами неблагоприятного развития событий. Таким образом, существуют клинические и физические аспекты проблемы увеличения точности прогностических оценок.

Кровообращение с точки зрения современной физики – это сложная открытая неравновесная колебательная система, поведение которой подчиняется определенным закономерностям [6, 19, 20]. Любой измеримый гемодинамический показатель (функция) (ЧСС,

АД, МОК – минутный объем крови, ФВ – фракция выброса и т.д.) колеблется вокруг точки условного равновесия, возвращаясь в исходное положение – завершая цикл. Колебания функций определяются такими характеристиками, как амплитуда и периодичность. Кроме того, кровообращение обеспечивается сопряженной, согласованной работой множества функций, которые выполняют сосуды, сердце, нервные центры и т.д. Необходимая согласованность функций (когерентность) – неперемное условие эффективности кровообращения. Когерентность обеспечивается иерархией водителей ритмов (центральная нервная система, проводящая система сердца). Важную роль в функционировании неравновесной колебательной системы играют структура и конфигурация цикла. Хорошо знакомая врачам конфигурация цикла – это графическое изображение повторяющихся циклов работы сердца, имеющее строго определенную форму (ЭКГ). Суточный профиль АД – это тоже цикл определенной архитектуры с более редкой периодичностью колебаний. В виде циклов можно изобразить любые функции элементов системы кровообращения, например, изменения сосудистого тонуса.

Методы математического моделирования показали, что колебательная система, подобная системе кровообращения, способна к самоорганизации и эволюции при изменении внутренних и внешних условий [6, 19, 20]. Такая система при потере равновесия проходит стадию мягкой потери устойчивости, стадию удвоения, утроения, разрушения и потери цикла. Пример мягкой потери устойчивости динамической системы применительно к системе кровообращения – тахикардия или брадикардия. Пример удвоения и утроения цикла: бигеминия, тригеминия. Пример потери цикла: фибрилляция желудочков, остановка сердца. Потеря устойчивости колебательной системы в рамках клинических представлений означает обострение болезни. Режим обострения колебательной системы характеризуется эволюцией от мягкой потери

устойчивости к потере цикла. Например, гипертоническому кризу предшествует изменение суточного профиля АД, аритмическому кризу – тахикардия, брадикардия, экстрасистолия. В теории катастроф обострением называют автокаталитический режим, в котором положительные обратные связи способствуют «разогреву» системы, в результате чего динамическая конструкция стремится к разрушению. Гемодинамический криз – типичный пример автокаталитического обострения. В патогенезе любого гемодинамического криза принимают участие механизмы взаимного отягощения (сосудистый спазм и увеличение нагрузки на миокард, нарушения микроциркуляции и гиперкоагуляция, АГ или гипотония и т.д.) [6, 20]. Признаки потери устойчивости могут служить динамическими предикторами сосудистых катастроф. Существует множество динамических предикторов, отражающих переход системы в режим автокаталитического обострения. Вот некоторые из них:

- увеличение амплитуды колебаний;
- изменение структуры и конфигурации цикла (деформация цикла);
- нарушение периодичности колебаний;
- удвоение и утроение цикла;
- утрата когерентности системы и связи функций с водителями ритмов.

Изучение этих свойств системы кровообращения лежит в основе нового направления в разработке прогностических систем – динамического прогностического анализа. В отличие от статических свойств системы (структура и морфология) и анализа данных популяционных

исследований динамический анализ основан на оценке пространственно-временных критериев, непосредственно связанных с элементами системы кровообращения у конкретного больного [20]. Исследование функции во времени – обязательное условие такого анализа. Для составления представлений о когерентности некоторых функций (сердечный цикл, например) достаточно короткого наблюдения. Однако для оценки периодичности, выявления эпизодов удвоения цикла, связи с водителями ритма необходимо более длительное наблюдение. Для анализа цикла АД необходимы, как минимум, сутки. Увеличение периода наблюдения позволяет использовать элементы статистической обработки полученных данных.

С помощью современных методов функциональной диагностики можно обнаружить важные отклонения в поведении динамической системы или ее элементов. Например, в последние годы специалисты анализируют такой динамический критерий, как турбулентность ритма сердца (TRC). TRC – метод оценки риска внезапной сердечной смерти по анализу изменчивости интервалов RR после желудочковой экстрасистолы. Другой пример динамического анализа – оценка Deceleration/Acceleration Capacity (DC/AC) (торможение/ускорение ритма сердца). DC/AC – метод оценки риска внезапной сердечной смерти на основе анализа разницы соседних интервалов RR [20]. В свете развивающейся теории динамического анализа получили дальнейшее развитие функциональные пробы, ориентированные на реакцию системы кровообращения на изменение внешних условий. Например,

пассивная длительная ортостатическая проба (ПДОП) проводится на специализированном поворотном столе, позволяющем изменять положение больного – переводить из горизонтального в вертикальное. Непрерывная регистрация гемодинамических показателей (ЧСС, АД, МОК) обнаруживает нарушения когерентности системы, увеличение или уменьшение амплитуды колебаний. Динамический анализ сердечного цикла выявляет предикторы фатальных аритмий – ускользание из-под влияния водителей ритма, удвоение и утроение цикла.

В практическом отношении важно определить прогностическую ценность динамических предикторов обострения, которые можно оценить по возрастающей шкале (табл. 6).

При анализе динамических предикторов речь идет об абсолютном годовом риске сосудистых событий (ТИА, инсульт, ИМ, внезапная смерть). Мы сравнили прогностическую ценность шкалы ABCD и ДПО для уточнения величин абсолютного риска развития инсульта в течение 3 мес. после ТИА. Шкала ABCD была верифицирована с помощью специальных исследований [18]. Поэтому для обеих шкал использованы следующие градации риска: низкий (3,1%), умеренный (9,85%), высокий (17,8%). Для прогностической оценки по шкале ДПО использовали результаты следующих исследований: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточный профиль АД. Исходя из прогностических оценок определяли абсолютное число больных с вероятным развитием инсульта. Полученные результаты через 3 мес. сравнивали с реальными событиями. Критерии

Таблица 6. Прогностическая шкала динамических предикторов обострения (ДПО)

Динамические предикторы	Баллы
Увеличение амплитуды колебаний	1
Изменение структуры цикла	2
Нарушение периодичности колебаний	3
Удвоение и утроение цикла	4
Утрата когерентности системы, разрушение иерархии ритмов, потеря цикла	5

Примечание: 1–5 баллов – низкий риск; 5–10 баллов – средний риск; 10–15 баллов – высокий риск.

Таблица 7. Сравнение прогностических шкал ABCD и ДПО

Признак	Прогностическая шкала	Риск инсульта в течение 3 мес. и абсолютное число больных			Число больных, у которых вероятно произойдет инсульт (прогноз)
		Низкий (3,1%)	Умеренный (9,8%)	Высокий (17,8%)	
Прогноз	ABCD	12	37	31	9
	ДПО	26	38	16	6
Реальные события (число больных, пострадавших от инсульта)					6

включения: ТИА у больных ИБС, АГ и церебральным атеросклерозом. Наблюдали 80 больных (медиана 64 года), перенесших ТИА с признаками нарушения мозгового кровообращения в каротидном бассейне. Прогностическая оценка проводилась через 2 дня полного регресса очаговой неврологической симптоматики. Это время требовалось для проведения диагностических исследований. Всех больных оценивали по двум прогностическим шкалам: ABCD и ДПО (табл. 7).

Оценка риска инсульта, основанная на анализе динамических

признаков болезни, оказалась более точной. Хотя шкала ДПО нуждается в дальнейшей валидации, можно предполагать, что методы прогнозирования инсульта, построенные на изучении индивидуальных, присущих конкретному больному критериев, будут ближе к реальным событиям.

Определение динамических предикторов сосудистых катастроф с развитием методов функциональной диагностики и теоретических положений, отражающих закономерности поведения неравновесных нелинейных

динамических систем, становится достоянием клинической практики. В настоящее время проблемой превентивной кардионеврологии является не поиск новых ФР, а изучение закономерностей поведения патологических процессов при изменении условий, определение надежных предикторов обострения. Динамический прогностический анализ результатов объективных исследований сердечно-сосудистой системы может стать важным дополнением к традиционным методам оценки риска сосудистых катастроф. ■

Список литературы

- Mathers C., Fat D.M., Boerma J.T. et al. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
- Kim A.S., Johnston S.C. Temporal and geographic trends in global stroke epidemic // Stroke. 2013. Vol. 44. P. 123–125.
- Бронштейн А.С., Ривкин В.Л., Левин И.С. Частная медицина в России и за рубежом. М.: КВОРУМ, 2013.
- O'Donnell C.J., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study // Rev. Esp. Cardiol. 2008. Vol. 61(3). P. 299–310.
- Доклад ВОЗ. Более 3 миллионов случаев смерти в мире связаны с алкоголем. 2014. <http://www.who.int/ru/>.
- Широков Е.А. Гемодинамические кризы. М.: Издательство КВОРУМ, 2011.
- Goff D.C. et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Guideline. <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/JAC/0>.
- Conroy R.M. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24(11). P. 987–1003.
- Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии // Системные гипертензии. 2013. №10(3). С. 5–38.
- Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. Вып. 2.
- Прокопенко Ю.И. Анатомия рисков. М.: КВОРУМ, 2013.
- Weimar Ch., Diener H.-Ch., Alberts M.J. et al. The Essen Stroke of Risk Score predicts recurrent cardiovascular events // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 350–354.
- Инсульт. Нормативные документы / Под ред. П.А. Воробьева. М.: НЬЮДИАМЕД, 2010.
- Halliday A., Harrison M., Hayter E.A. et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 376(9746). P. 1074–1084.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
- Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 130–196.
- Tsivgoulis G., Stamboulis E., Sharma V.K. et al. Multicenter external validation of the ABCD2 score in triaging TIA patients // Neurology. 2010. Vol. 74(17). P. 1351–1357.
- Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии. Руководство для врачей. М.: КВОРУМ, 2013.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 22/2014.

Нейроксон в лечении больных с ишемическим инсультом



Никонов В.В.¹, Мищенко В.Н.², Здесенко И.В.²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

² ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

Мозговые инсульты (МИ) в настоящее время являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения планеты. Ежегодно в мире около 16 млн. больных впервые заболевают МИ, а около 7 млн. человек умирают в результате него. Инсульт является второй, а в некоторых странах – третьей по частоте причиной смертности населения и одной из основных причин инвалидизации взрослого населения [1–3].

Цель: изучить эффективность препарата Нейроксон в лечении больных с острым ишемическим инсультом, провести анализ эффективности препаратов Нейроксон и Цераксон, выявить возможные побочные эффекты.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 больных в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты были разделены на основную (Нейроксон) и контрольную (Цераксон) группы.

Результаты. Пациенты основной и контрольной групп статистически не различались. В ходе анализа установлено, что лечение было эффективно в обеих группах. Побочные эффекты в ходе лечения препаратом Нейроксон не выявлены.

Выводы. Доказана терапевтическая эквивалентность Нейроксона и Цераксона в отношении эффективности и безопасности.

В Украине проблема МИ также актуальна. Ежегодно от 100 до 120 тыс. жителей страны заболевают МИ. В 2012 году МИ поразил 11 615 жителей Украины, что составляет 297,8 случая на 100 тыс. населения (в среднем показатель заболеваемости в странах Европы – 200 случаев на 100 тыс. населения). 35,5% всех МИ в Украине произошли у людей трудоспособного возраста [4].

МИ – это и одна из главных причин инвалидизации взрослого населения. Восстановление прежней работоспособности после МИ у большинства людей проблематично. Только 10–20% возвращаются к труду, из них около 8% сохраняют свою профессиональную пригодность после инсульта. От 20 до 43% нуждаются в постороннем уходе, в 33–48% случаев наблюдаются явления гемипареза, 18–27% имеют речевые нарушения, а у 25% к концу первого года развивается деменция [1, 3].

Таким образом, инсульт является огромным бременем для системы здравоохранения в глобальном масштабе из-за своего разрушительного инвалидизирующего потенциала. В структуре МИ ишемические нарушения мозгового кровообращения занимают лидирующее положение, так как встречаются значительно чаще, чем геморрагические. При этом, несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение десятилетий, успехи, достигнутые в лечении ишемического инсульта, весьма незначительны. На сегодня доказано 4 эффективных лечебных вмешательства в остром периоде ишемического инсульта: внутривенный тромболитический прием ацетилсалициловой кислоты, оказание пациентам комплексной помощи в специализированных инсультных отделениях, декомпрессионная гемикраниэктомия у больных с синдромом зло-

качественного инсульта в бассейне средней мозговой артерии [5–7]. К сожалению, наиболее эффективные методы лечения (тромболизис, гемикраниэктомия) применимы лишь у небольшой части пациентов. Большая потребность в методах лечения острого ишемического инсульта остается неудовлетворенной. За последние несколько десятилетий было проведено большое количество экспериментальных исследований по эффективности нейропротекторов в лечении острой церебральной ишемии. Однако ни один из потенциально возможных нейропротекторов не показал ожидаемых результатов в клинической практике. Объяснениями этих дорогих стоивших неудач являются отсроченное начало лечения, недостаточные дозировки при монотерапии у людей, неудачный выбор мер исхода в экспериментальных исследованиях на животных [8].

Поэтому в рекомендациях по ведению больных с острым ишемическим инсультом, принятых как в странах Европы, так и в Америке, да и в Украине, терапия нейропротекторами как обязательная составляющая интенсивной терапии инсульта отсутствует.

«Нейропротекция» – понятие собирательное. Нейропротекторов как фармакологической группы с единым механизмом действия (как это принято обозначать в классической фармакологии) не существует. Однако это название прочно вошло в практику клиницистов [9].

Вместе с тем выделено 2 нейропротектора с мультимодальным действием (церебролизин, цитиколин), которые оказывают положительное воздействие на восстановление некоторых нарушенных неврологических функций [9, 10].

Механизм действия цитиколина заключается в стимуляции биосинтеза структурных фосфолипидов в мембране нейронов, что способствует улучшению функций мембран, в том числе функционированию ионообменных насосов и нейрорецепторов. Благодаря стабилизирующему действию на мембрану цитиколин обладает проти-

воотечными свойствами и поэтому уменьшает отек мозга. Результаты исследований показали, что цитиколин ингибирует действие некоторых фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает повреждение мембранных систем и обеспечивает сохранение защитной антиоксидантной системы. Цитиколин уменьшает объем поврежденной ткани, предотвращая гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза, и улучшает холинергическую передачу [11].

С 1980 по 2001 год проведено 12 крупных клинических исследований препарата при ишемическом инсульте, из них 9 – в Европе и Японии и 3 – в США. Следует отметить, что в США и Японии использовался внутривенный путь введения, тогда как в Европе – прием *per os*, что могло вызвать различия в скорости поступления препарата в нервную систему [12–21].

С 1982 по 1985 г. в Японии проведено многоцентровое двойное слепое исследование с назначением цитиколина в первые 14 дней после ОНМК, включившее 272 пациента с легкими и умеренными нарушениями сознания. Препарат назначался внутривенно капельно на физиологическом растворе или 5% глюкозе по 1000 мг/день на протяжении 14 дней. Состояние сознания больных опытной группы, оцененное по японской шкале ком, на 7-й и 14-й день лечения было существенно лучшим, чем в группе плацебо. Общее улучшение состояния в группе цитиколина на 7-й и 14-й день, а также число выживших через 18 месяцев также было большим. Так, на 14-й день общее улучшение отмечено у 54% пациентов в группе цитиколина и 29% в группе плацебо.

Целью проведенного в Корее исследования на пациентах с острым ишемическим инсультом (4191) была оценка эффективности и безопасности перорального назначения цитиколина. Цитиколин назначали перорально (500–4000 мг/сут.) в течение первых 24 часов от момента появления симптомов

инсульта 3736 пациентам (группа раннего лечения) и спустя 24 часа от начала инсульта 455 пациентам (группа отсроченного лечения) курсом не менее 6 недель. Через 6 недель лечения произошло улучшение по всем показателям, таким как оценка по сокращенному варианту шкалы NIH, индекс Бартель и оценка по модифицированной шкале Рэнкина. Безопасность цитиколина была отличной.

J.L. Saver опубликовал мета-анализ исследований, включающих результаты 10 испытаний цитиколина при лечении ишемического и геморрагического инсультов. Цель этого мета-анализа заключалась в оценке положительного терапевтического влияния цитиколина. У 2279 пациентов, включенных в исследования, назначение цитиколина по сравнению с плацебо было ассоциировано с существенным снижением частоты развития летального исхода или потери трудоспособности в течение длительного периода последующих наблюдений. Анализ безопасности во всех испытаниях, содержащих данные об уровне летальности по окончании периода наблюдений, продемонстрировал отсутствие побочных эффектов цитиколина [22].

Многоцентровое рандомизированное исследование ICTUS, проведенное в 50 центрах Испании, Португалии и Германии, продемонстрировало незначительную эффективность цитиколина у определенной группы больных с ишемическим инсультом.

Представляет интерес влияние цитиколина на когнитивные функции у инсультных больных. Сосредоточив внимание на репаративных эффектах цитиколина, В. Ovbiagele и соавт. представили результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности цитиколина в отношении сохранения когнитивных функций после инсульта [23]. Авторы включили в исследование 347 пациентов с впервые развившимся инсультом, у которых оценку когнитивных функций проводили с помощью полного набора нейроп-

сихологических тестов через 6 недель (± 3 дня) и 6 месяцев (± 7 дней) после учетного события. Все пациенты получали цитиколин (2 г/сут.) в течение 6 недель, а затем были рандомизированы в группы продолжения лечения цитиколином (1 г/сут.) до 6 месяцев или прекращения лечения цитиколином. Снижение когнитивных способностей по каждому домену оценивали с использованием модели логистической регрессии. Через 6 месяцев у пациентов, не получавших цитиколин, зарегистрировали более значительные когнитивные нарушения в сфере внимания, исполнительных функций и ориентации во времени. Авторы пришли к выводу, что лечение цитиколином в течение 6 месяцев после впервые развившегося ишемического инсульта является безопасным и эффективным в отношении улучшения когнитивных функций.

Таким образом, цитиколин способствует более быстрой функциональной реабилитации пациентов при острых нарушениях мозгового кровообращения, уменьшая ишемическое повреждение тканей мозга, что подтверждается и результатами рентгенологических исследований. Цитиколин способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижает уровень амнезии, улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, которые наблюдаются при ишемии мозга.

Следует отметить, что эффекты цитиколина являются дозозависимыми. Так, при назначении цитиколина в более высоких дозах регистрировали больший прогресс неврологических симптомов к окончанию острого периода инсульта и достоверное улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленный период инсульта.

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, которые продемонстрировали эффективность и безопасность препарата в остром периоде инсульта, требуется проведение испытаний,

которые могли бы достоверно доказать эффективность цитиколина. Уже несколько лет в Украине используется оригинальный препарат цитиколина Цераксон. На фармацевтическом рынке Украины стали появляться генерические препараты цитиколина.

Представляло интерес изучение эффективности, безопасности и терапевтической эквивалентности препаратов Нейроксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ОАО «Киевмедпрепарат», Украина, и Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства фирмы Ferrer Internacional, Испания, в лечении больных с острым ишемическим инсультом. Для этого было проведено открытое мультицентровое сравнительное рандомизированное параллельное исследование.

В исследовании участвовали 3 центра: ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», кафедра медицины неотложных состояний, медицины катастроф и военной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, коммунальное медицинское учреждение «Клиническая Рудничная больница», отделение анестезиологии и интенсивной терапии (г. Макеевка).

Данное клиническое испытание было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, ICH GCP и законами Украины. Настоящее исследование было начато после одобрения протокола клинического исследования локальными комиссиями по вопросам этики при каждом из мест проведения исследования [24–28]. Пациенты, являющиеся потенциальными участниками исследования, были проинформированы о характере клинического исследования, исследуемом препарате, а также о возможном риске и неудобствах, связанных с приемом лекарственного средства и процедурами исследования. Каждому пациенту была предоставлена письменная информа-

ция о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента (родственника пациента)». Все больные (уполномоченные законные представители), включаемые в исследование, дали письменное согласие на участие в испытании. Форма письменного согласия пациента (родственника пациента) прилагалась к утвержденному протоколу клинического исследования.

В случае невозможности получения информированного согласия от пациента вследствие тяжести его состояния письменная информация о проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента (родственника пациента)», предоставлялась законному представителю, а в случае его отсутствия – дееспособному близкому родственнику пациента.

Задачи исследования:

- изучить эффективность препарата Нейроксон в лечении больных с острым ишемическим инсультом;
- провести сравнительный анализ эффективности препаратов Нейроксон и Цераксон у обследованных больных;
- выявить и проанализировать возможные побочные эффекты исследуемых препаратов.

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования был обследован и пролечен 81 больной в остром периоде ишемического инсульта. Закончили исследование 80 пациентов. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Распределение больных по полу представлено в табл. 1.

Возраст включенных в исследование пациентов колебался от 42 до 70 лет. Средний возраст больных основной группы составил 60,23 года, контрольной группы – 59,55 года. Таким образом, больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями включения в данное исследование были:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Пол	Основная группа		Контрольная группа		Р-значение
	n	%	n	%	
Мужской	20	50	18	45	0,823
Женский	20	50	22	55	
Всего	40	100	40	100	

- диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (ишемический инсульт) в каротидном и/или вертебробазилярном бассейне;
- применение цитиколина любого производителя начиная с первых 36 часов и на протяжении последующих 4 суток со времени развития ишемического инсульта в дозе от 1000 до 2000 мг в сутки (в зависимости от тяжести состояния);
- оценка по шкале комы Глазго – от 8 до 15 баллов включительно;
- оценка по шкале NIHSS – от 3 до 12 баллов включительно;
- негативный тест на беременность у женщин с детородным потенциалом (не стерилизованных хирургически и не находящихся в постменопаузе более 2 лет);
- для женщин с детородным потенциалом – согласие использовать адекватные методы контрацепции (например, двойную барьерную контрацепцию, или внутриматочные устройства, или комбинированные оральные контрацептивы) на протяжении всего исследования;
- подписание больным и/или его законным представителем формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в данное исследование:

- большие размеры очага ишемического инсульта (смещение срединных структур головного мозга на 7 мм и более, размер очага некроза более 50% от зоны васкуляризации

передней, средней или задней мозговой артерии, компрессия ствола мозга);

- оценка по шкале комы Глазго – 7 и менее баллов;
- оценка по шкале NIHSS – 13 и более баллов;
- наличие результатов КТ или МРТ головного мозга, противоречащих основному клиническому диагнозу (наличие геморрагического очага, новообразований, травматических поражений);
- дисфагия или другое состояние, не позволяющее перорально самостоятельно принимать цитиколин в форме таблеток;
- наличие других факторов, обеспечивающих неблагоприятный прогноз заболевания в течение следующей недели;
- проведенная в течение последнего месяца или планируемая тромболитическая терапия;
- планируемое нейрохирургическое вмешательство;
- внутричерепное кровоизлияние;
- невозможность определения времени возникновения инсульта;
- повышение температуры тела выше 38°C;
- стрессовое повышение уровня глюкозы крови более 15 ммоль/л;
- наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний или прием лекарств, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на ход и результаты исследования;
- лекарственная аллергия или непереносимость любого из компонентов вводимых пре-

паратов;

- участие в другом клиническом исследовании за последние 6 месяцев;
- беременность, лактация.

Как было указано выше, все пациенты были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Пациентам основной группы был назначен исследуемый препарат Нейроксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства АО «Киевмедпрепарат» (Украина). На протяжении 35 дней исследования препарат принимался перорально по 1 таблетке (500 мг цитиколина) 3 раза в день. Больной и его родственники или законные представители детально инструктировались лечащим врачом о способе приема препарата и принимаемых дозах.

Пациентам контрольной группы назначали референтный препарат Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, производства фирмы Ferrer International (Испания) по аналогичной схеме.

Лечение всех включенных в исследование пациентов проводилось на фоне стандартной базисной терапии согласно Унифицированному клиническому протоколу оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом, утвержденному Приказом МЗ Украины №602 от 03.08.2012 г.

В работе были использованы следующие методы обследования:

Клинико-неврологическое обследование больных с использованием клинических шкал комы Глазго, Национального института здоровья США (NIHSS), Рэнкина.

Лабораторные исследования (развернутый общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови).

Таблица 2. Тяжесть состояния пациентов по шкалам NIHSS, комы Глазго, инвалидизации по шкале Рэнкина в основной и контрольной группах

Переменная	Группа	N	Среднее арифметическое	Медиана	CO	Минимум	Максимум
Оценки по шкале NIHSS	Основная	40	7,40	7	2,32	3	12
	Контрольная	40	7,25	7,5	2,22	3	11
Оценки по шкале комы Глазго	Основная	40	14,68	15	0,66	12	15
	Контрольная	40	14,70	15	0,65	13	15
Оценки по шкале инвалидизации Рэнкина	Основная	40	3,00	3	0,72	2	4
	Контрольная	40	2,90	3	0,98	1	5

Статистические методы исследования

При оценке необходимого размера выборки было учтено, что данное исследование спланировано для доказательства эквивалентности двух препаратов, а заключение об эквивалентности препаратов, согласно требованиям регуляторных органов, базируется на подходе, основанном на доверительных интервалах. Суть этого подхода состоит в том, что оцениваются различия между долями положительных исходов в группах для каждой из главных переменных, в данном случае – между долями пациентов с позитивной динамикой (категория «терапия эффективна»).

Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям:

уменьшение выраженности неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале NIHSS на 35-й день исследования по сравнению с 1-м днем;

- оценка состояния сознания по шкале комы Глазго и ее изменение;
- оценка степени инвалидизации по шкале Рэнкина и ее изменение;
- выраженность субъективных жалоб (головная боль, системное головокружение, несистемное головокружение, тошнота и/или рвота, несостоятельность движений, нарушение речи, шаткость при ходьбе, снижение памяти) и ее изменение. Выраженность указанных субъективных жа-

лоб оценивалась при помощи визуальной аналоговой шкалы: 0 – жалоба отсутствует, 1 – слабо выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – резко выражена.

Оценка безопасности проводилась на основании жалоб пациентов, данных измерений жизненно важных показателей, данных о побочных реакциях, данных лабораторных исследований крови и мочи.

Дизайн данного исследования предусматривал проведение 5 визитов – скринингового, на 1, 10 (±3), 20 (±3) и 35-й (±3) дни исследования. Третий (10-й день) и четвертый (20-й день) визиты являлись вспомогательными и были необходимы для регистрации нежелательных явлений, контроля приема и выдачи исследуемого препарата. Пятый визит являлся заключительным. Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 35±3 суток.

Результаты исследования

На этапе скрининга состояние пациентов оценивалось по шкале NIHSS, шкале инвалидизации Рэнкина и шкале комы Глазго. Результаты анализа пациентов по оценкам, полученным при помощи вышеуказанных шкал, на момент включения в исследование методами описательной статистики приведены в табл. 2.

Таким образом, можно сделать вывод, что на момент начала исследования пациенты как основной, так и контрольной группы по тяжести и степени функциональной не-

зависимости статистически значимо не различались.

Нами был проведен анализ жалоб больных. Ежедневно начиная с 1-го дня у пациентов оценивалась выраженность следующих субъективных жалоб: головная боль; головокружение системное; головокружение несистемное; тошнота, рвота; слабость и онемение в конечностях; несостоятельность движений; парез лицевой мускулатуры; нарушение речи; шаткость при ходьбе; снижение памяти; общая слабость.

Результаты анализа однородности групп по выраженности субъективных жалоб методами описательной статистики приведены в табл. 3.

Таким образом, по выраженности всех анализируемых жалоб в начале исследования группы статистически значимо не различались.

Для верификации диагноза на этапе скрининга проводилась компьютерная или магнито-резонансная томография головного мозга. У 31 (38,75%) пациента обеих групп была выполнена компьютерная томография (КТ), а у 49 (61,25%) – магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга. У всех больных, включенных в исследование, визуализировались очаги измененной плотности, свидетельствующие о наличии острой ишемии мозга.

Локализация ишемического инсульта в основной и контрольной группах представлена в табл. 4.

В табл. 5 представлено распределение обследуемых нами пациентов в зависимости от механизма развития ишемического инсульта.

Таблица 3. Субъективные проявления заболевания (анализ однородности групп по выраженности жалоб пациентов) в основной и контрольной группах

Жалоба пациента	Группа	N	Среднее арифметич.	Медиана	СО	Минимум	Максимум
Головная боль	Основная	40	1,63	2	1,25	0	3
	Контрольная	40	1,88	2	1,18	0	3
Головокружение системное	Основная	40	1,63	2	1,21	0	3
	Контрольная	40	1,45	2	1,18	0	3
Головокружение несистемное	Основная	40	0,55	0	1,01	0	3
	Контрольная	40	0,90	0	1,24	0	3
Тошнота, рвота	Основная	40	0,65	0	0,92	0	3
	Контрольная	40	0,83	0	0,98	0	3
Несостоятельность движений	Основная	40	1,43	2	1,13	0	3
	Контрольная	40	1,60	2	1,08	0	3
Нарушение речи	Основная	40	0,93	1	0,89	0	3
	Контрольная	40	1,00	1	0,99	0	3
Шаткость при ходьбе	Основная	40	1,73	2	1,13	0	3
	Контрольная	40	2,08	2	0,89	0	3
Снижение памяти	Основная	40	1,08	0	1,21	0	3
	Контрольная	40	1,28	2	1,11	0	3
Слабость в конечностях	Основная	40	0,20	0	0,61	0	3
	Контрольная	40	0,15	0	0,53	0	2
Онемение конечностей	Основная	40	0,13	0	0,52	0	3
	Контрольная	40	0,18	0	0,55	0	2

Таблица 4. Локализация ишемического инсульта в основной и контрольной группах

Область поражения (клинически)	Основная группа		Контрольная группа		P-значение*
	n	%	n	%	
Каротидный бассейн	19	47,5	26	65	0,176
Вертебробазилярный бассейн	21	52,5	14	35	
Всего	40	100	40	100	

Примечание: * – вычислено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

Таблица 5. Распределение больных основной и контрольной групп в зависимости от механизма развития ишемического инсульта

Характер ОНМК (клинически)	Основная группа		Контрольная группа		P-значение*
	n	%	n	%	
Атеротромботический	10	25	11	27,5	0,875
Кардиоэмболический	3	7,5	4	10	
Криптогенный	27	67,5	25	62,5	
Всего	40	100	40	100	

Примечание: * – вычислено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона.

На основании данных табл. 4, 5 можно констатировать, что группы по локализации поражения и механизму развития ишемического инсульта были однородными.

Согласно результатам клинического обследования больных по шкале NIHSS, к концу лечения средний балл в основной и контрольной группах изменился в среднем на 2, причем эти изменения были статистически значимыми со второго визита.

На рис. 1 представлена динамика оценок по шкале NIHSS в основной и контрольной группах.

Анализ средних значений показателей по шкале комы Глазго представлен на рис. 2.

Нами был проведен анализ степени функциональной состоятельности по шкале инвалидизации Рэнкина в процессе лечения (рис. 3).

Таким образом, вышеприведенные статистические данные свидетельствуют об эффективности лечения в каждой из групп. Это говорит о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата по сравнению с референтным.

В результате проведенного 35-дневного курса лечения наблюдалось уменьшение выраженности субъективных жалоб пациентов как в основной, так и в контрольной группе. Так, снижение степени выраженности головной боли, системного головокружения, шаткости при ходьбе, общей слабости наблюдалось уже с 3-го визита, а нарушения речи, слабости в конечностях – к 5-му визиту наблюдения.

Одной из задач исследования была оценка безопасности и переносимости препарата Нейроксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ОАО «Киевмедпрепарат», Украина. Переносимость лекарственного средства оценивалась на основании жалоб пациента и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Наблюдение за пациентами показало хорошую переносимость данного лекарственного препарата.

Также не было выявлено отрицательного влияния применяемого лекарственного препарата в основной группе на показатели общего анализа крови, мочи, биохимические показатели крови, показатели гемодинамики, частоты дыхания и температуры тела. Это свидетельствует о безопасности таблетированной формы препарата Нейроксон.

Выводы

В результате проведенного исследования была продемонстрирована эффективность цитиколина в лечении ишемического инсульта как в основной (терапия с использованием Нейроксона), так и в контрольной (терапия с использованием Цераксона) группе.

Данное исследование показало терапевтическую эквивалентность в отношении эффективности и безопасности препарата Нейроксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ОАО «Киевмед-

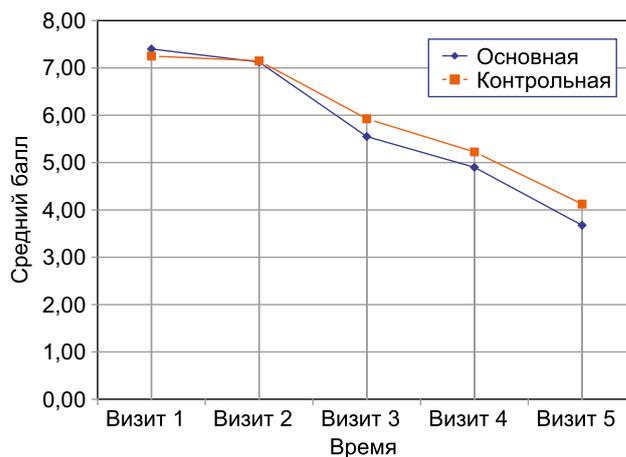


Рисунок 1. Динамика оценок по шкале NIHSS

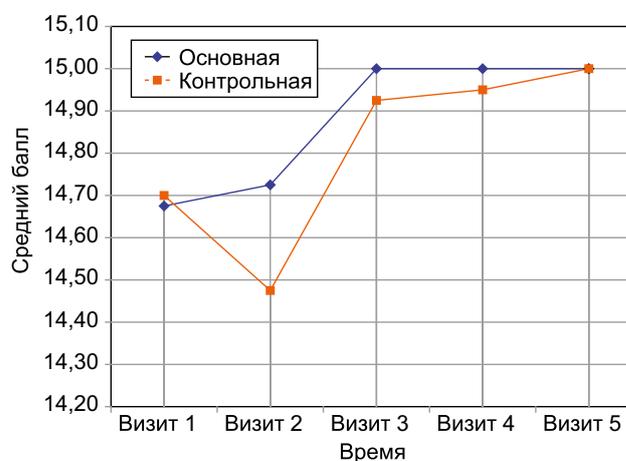


Рисунок 2. Динамика оценок по шкале комы Глазго

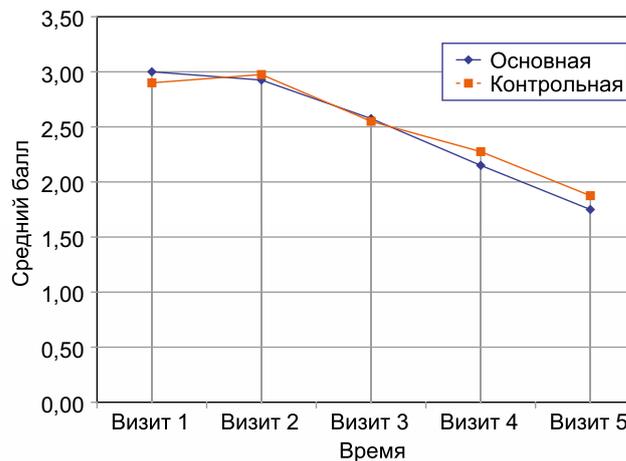


Рисунок 3. Динамика оценок по шкале инвалидизации Рэнкина

препарат», Украина, препарату Цераксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства фирмы Ferrer Internacional, Испания, при лечении ишемического инсульта.

Препарат Нейроксон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ОАО «Киевмедпрепарат», Украина, показал хорошую переносимость в лечении больных с ишемическим инсультом. ■

Лечение мозга
уже не роскошь



НЕЙРОКСОН

ЦИТИКОЛИН



МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цитиколин (citicoline)

Лекарственные формы:

Раствор для инъекций 500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл

Раствор для перорального применения, 100 мг/мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- острая фаза нарушений мозгового кровообращения и лечение осложнений и последствий нарушений мозгового кровообращения;
- черепно-мозговая травма и ее последствия;
- неврологические расстройства (когнитивные, сенситивные, моторные), вызванные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого генеза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Раствор для внутривенного или внутримышечного введения:

Рекомендованная доза для взрослых составляет от 500 мг до 2000 мг в сутки.

Первые 2 недели по 500-1000 мг 2 раза в сутки внутривенно, затем – по 500-1000 мг 2 раза в сутки внутримышечно.

Максимальная суточная доза – 2000 мг.

При острых и неотложных состояниях максимальный терапевтический эффект достигается при назначении препарата в первые 24 часа.

В случае необходимости лечение продолжают препаратом Нейроксон, раствор для перорального применения. Рекомендованный курс лечения, при котором наблюдается максимальный терапевтический эффект составляет 12 недель.

Дозы препарата и сроки лечения зависят от тяжести поражения мозга и устанавливаются врачом индивидуально.

Внутривенно назначают в виде медленной внутривенной инъекции (на протяжении 3-5 минут, в зависимости от вводимой дозы) или капельного внутривенного вливания (40-60 капель в минуту). Пациенты пожилого возраста коррекции дозы не требуют.

Питьевой раствор:

Применяют внутрь. Рекомендованная доза для взрослых составляет от 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) в сутки, разделенные на 2-3 приема. Принимают независимо от употребления пищи. Препарат, предварительно смешанный с небольшим количеством воды, принимают при помощи дозировочного шприца. Необходимо промывать дозировочный шприц (пипетку-дозатор) водой после каждого применения. Дозы препарата и срок лечения зависят от тяжести поражения мозга и устанавливаются врачом индивидуально.

Пациенты пожилого возраста не требуют коррекции дозы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Побочные реакции возникают очень редко (<1/10000), включая единичные случаи.

- тошнота, рвота, диарея
- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тахикардия
- сильная головная боль, головокружение, чувство жара, тремор
- галлюцинации, возбуждение
- диспноэ
- озноб, отек, аллергические реакции, в том числе: сыпь, пурпура, крапивница, зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок, повышение температуры тела, повышенная потливость, изменения в месте введения, покраснения кожи вплоть до пурпурного окрашивания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- повышенный тонус парасимпатической нервной системы.

Лекарственные взаимодействия

Цитиколин усиливает эффект леводопы. Не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофеноксат.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае стойкого внутримозгового кровоизлияния не следует превышать дозу 1000 мг в. Препарат применяют сразу после вскрытия ампулы. Ампула с препаратом предназначена только для однократного применения. Остатки препарата необходимо уничтожить.

Применение в период беременности и лактации.

Недостаточно данных относительно применения Нейроксона беременным. Данные об экскреции цитиколина в грудное молоко и его действие на плод не известны. Поэтому в период беременности или кормления грудью препарат назначают только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение в педиатрии

Недостаточно данных относительно применения Нейроксона детям. Препарат применяют в случае крайней необходимости, когда ожидаемая польза от применения превышает потенциальный риск.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
В отдельных случаях некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут влиять на способность управлять автомобилем и работать со сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

В случае возникновения, симптомы передозировки проявляются усилением побочного действия препарата.

Лечение: симптоматическое.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

РК-ЛС-5N№020322 от 28.01.2014

РК-ЛС-5N№020323 от 28.01.2014

РК-ЛС-5N№020321 от 28.01.2014

Разрешение №02045556495 от 25.08.2014

Представительство корпорации «Артериум» в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, проспект Аль-Фараби д. 97, 3 подъезд, офис «54»
Тел/факс: 8(727)315-82-09; 8(727)315-82-10;
E-mail: Almaty@arterium.ua

Список литературы

1. Phipps M.S., Desai R.A. et al. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. 2011. 42. 3357–3362.
2. Kim A.S., Johnston S.C. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease // *Circulation*. 2011. 124. 314–323.
3. Grimaud O., Bejot Y. et al. Incidence of stroke and socioeconomic neighborhood characteristics: on ecological analysis of Dijon stroke registry // *Stroke*. 2011. 42. 1201–1206.
4. Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні у 2012 році. Харків, 2013. 29 с.
5. David W. Howells, Emily S. Sena, Victoria O'Collins, Malcolm R. Macleod. Повышение продуктивности разработки лекарств для лечения инсульта // *J. of Stroke*. 2012. Т. 3, вып. 3. С. 15–22.
6. Ashfaq Shuaib, Ken Butcher et al. Коллатеральный кровоток при остром ишемическом инсульте: возможная терапевтическая мишень // *Lancet Neurology*. 2012. №9(42). С. 7–22.
7. Geoffrey A. Donnan. Диагностика инсульта и визуализация: симбиотическое партнерство // *J. of Stroke*. 2010. Т. 1, вып. 3. С. 9.
8. Braun J.S. Изменение стратегии лечения инсульта: как добиться нейропротекции // *J. Of Stroke*. Киев, 2010. Т. 1, вып. 2. С. 15.
9. Афанасьев В.В., Румянцев С.А. Церебролизин. Особенности клинического применения // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010. №3. С. 13–16.
10. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // *J. Neurosci Res*. 2002 Oct. 15. Vol. 70, №2. P. 133–9.
11. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005 (Accessed July 27, 2005 at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>).
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, с поправками от 20.03.2008.
13. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // *Expert Opin. Pharmacother*. 2009. Vol. 10, №5. P. 839–46.
14. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology*. 1997 Sep. Vol. 49, №3. P. 671–8.
15. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E., Kutsuzawa T., Kameyama M., Omae T., Fujishima M. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke*. 1988. Vol. 19. P. 211–216.
16. Point to consider on switching between superiority and non-inferiority. London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 2000 (Accessed July 27, 2000 at <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/048299En.pdf>).
17. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999. 30. 2592–2597.
18. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E., Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. 2001. 57. 1595–1602.
19. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F., Pullicino P., Lefkowitz D.M., Sabounjian L., Harnett K., Schwiderski U., Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol*. 2000. 48. 713–722.
20. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. 2006. 28(Suppl. B). 1–56.
21. Divalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. 2002. 33. 2850–2857.
22. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis*. 2008. 5. 167–177.
23. Ovbiagele B. et al. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke // *Curr. Treat. Options Neurol*. 2003. 5. 367–375.
24. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. London: Taylor&Francis, 2003. 358 p.; Jones B. et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods // *BMJ*. 1996 July 6. 313. 36–39.
25. Conover W.J., Iman R.L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics // *American Statistician*. 1981. 35. 124–129.
26. Conover W.J., Iman R.L. Analysis of covariance using the rank transformation // *Biometrics*. 1982. 38. 715–724.
27. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. К.: Авіценна, 2001. 724 с.
28. Настанова СТ-НМОЗУ42-7.0:2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. К., 2009. 48 с.

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», №7(61), 2013, стр. 131–138.



Парадоксы диагноза «Синдром вегетативной дистонии»



Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В.
ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Многие десятилетия в отечественной клинической практике используется диагноз «Синдром вегетативной дистонии». В статье представлен современный неврологический взгляд на проблему СВД. Подчеркнуто, что это всегда синдромальный диагноз. Оценка СВД как самостоятельного заболевания приводит к неадекватной терапии, что в итоге негативно сказывается на соматическом здоровье пациента. Для успешного лечения проявлений СВД необходимо определение причинных факторов. Большое внимание в статье уделяется невротическим тревожным расстройствам как наиболее частым причинам вегетативной дисфункции у детей и подростков. Подчеркивается, что «СВД» в большинстве случаев можно рассматривать как российскую альтернативу зарубежного «Medical Unexplained Symptoms».

Также в статье подробно освещены особенности лечебных подходов.

СВД: синдром или болезнь?

В клинической практике сложилась парадоксальная ситуация с диагнозом «Синдром вегетативной дистонии» (СВД):

- во-первых, в МКБ-10 такого нозологического диагноза нет;
- во-вторых, в России диагноз применяется широко и выставляется пациентам различных возрастных групп: при наличии соматической патологии диагноз «СВД» сопутствующий, при отсутствии соматических причин вегетативной дисфункции применяют адаптированные коды G90.8 («Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы») или G90.9 («Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное»),
- в-третьих, возникает вопрос, а что делать с большим коли-

чеством пациентов (по эпидемиологическим данным до 96% пациентов амбулаторного приема [1]), у которых и в жалобах, и в клинических проявлениях имеет место вегетативная дисфункция разной степени выраженности, по поводу которой назначаются так называемые «вегетокорректоры» (в большинстве своем это симптоматические препараты, эффективность которых, как правило, недостаточна), а также как помочь пациенту избавиться от неприятных вегетативных проявлений и избежать при этом полипрагмазии?

СВД – это исключительно отечественный термин, введенный в клиническую практику одним из выдающихся ученых А.М. Вейном в XX веке в качестве синдромального диагноза, отражающего наличие соматовегетативных нарушений, которые являются вторичными [2]. В такой трактовке диагноз «СВД» удобен в применении с последующим определением истинных причин вегета-

тивной дисфункции и выбора адекватной терапии.

Причины СВД:

- наследственно-конституциональные факторы,
- органические поражения нервной системы,
- соматические, в том числе эндокринные заболевания,
- возрастные перестройки (пубертат),
- острые или хронические стрессы,
- умственное и физическое переутомление,
- перенапряжение у спортсменов,
- психические нарушения, среди которых у детей и подростков лидируют невротические, проявляющиеся перманентно-пароксизмальными эмоционально-мотивационными и полисистемными соматовегетативными расстройствами [2].

Возрастные особенности проявления невротических расстройств у детей и подростков заключаются в видоизменении клинической картины

заболевания: ее клинический полиморфизм, рудиментарность и незавершенность психогенных симптомов, что создает трудности для их своевременного выявления, диагностики и назначения адекватной терапии [3].

Тревога – самая частая причина СВД

Тревожные расстройства дебютируют в раннем детстве (3–5 лет), подростковом или в раннем взрослом возрасте, в отличие от депрессивных эпизодов (их дебют приходится на более старший возраст и возникают, как правило, вторично уже после появления тревоги [4]).

Хронические конфликты в семье, агрессивность отца и развод родителей, школьные дидактогении, конфликты со сверстниками, в т.ч. связанные с восприятием собственного заболевания и отношения к его ярким фенотипическим проявлениям (астеническое телосложение, деформация грудины, сутулость и т.п.) со стороны сверстников, социальная изоляция, загруженность ребенка уроками и конфликты с учителями – вот тот ряд факторов, которые лежат в генезе тревожных невротических нарушений у детей и подростков.

Тревога всегда вызывает подавление (истощение), а не усиление адаптационных возможностей организма. Изменяется активность префронтальной коры, лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамо-гипофизарной оси, повышается активность симпатoadреналовой системы [5], что негативно влияет на состояние пациентов.

Таким образом, тревожные расстройства у детей и подростков – психические заболевания, которые на протяжении первых двух десятилетий жизни приводят к нарушениям адаптации в обществе, а также в развитии когнитивной и поведенческой сферы (неуспеваемость в школе и отсутствие профессиональных достижений/несостоятельность) [6].

Дефицит магния – причина тревоги и СВД на клеточно-молекулярном уровне

В патогенезе тревоги наряду с нейромедиаторным дисбалансом

ключевую роль играет нарушение функции NMDA-рецепторов головного мозга. Работу данных рецепторов модулируют ионы магния – природные стабилизаторы всех подтипов NMDA-рецепторов. В покое канал NMDA-рецептора закрыт ионом Mg^{2+} . При поступлении в синаптическую щель глутамата постсинаптическая мембрана деполаризуется, ионы Mg^{2+} вместе с K^+ удаляются из клетки во внеклеточное пространство, а проницаемость клеточной мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} повышается.

При дефиците Mg^{2+} , как явном, так и субкомпенсированном, проницаемость клеточной мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} становится патологически усиленной, что приводит к каскаду реакций (снижение митохондриального пула Mg^{2+} , нарушения работы дыхательной цепи, увеличение выработки свободных радикалов), вследствие чего разрушаются клеточные мембраны и внутриклеточные белковые структуры, что в итоге приводит к последующей гибели клетки. В итоге возникает гипертоническая энцефалопатия, увеличивается транскрипция кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышается АКТГ плазмы [7–9].

Таким образом, дефицит магния¹ в нервной ткани индуцирует тревогу и дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что проявляется целым спектром соматических нарушений.

¹ Первичный, или конституциональный дефицит магния (спазмофилия, конституциональная тетания, нормокальциевая тетания). Симптоматика возникает при хроническом латентном дефиците магния. Как у детей младенческого, так и более старшего возраста при явных клинических проявлениях дефицита магния содержание микроэлемента в плазме крови чаще всего в пределах нормы или соответствует нижней границе нормы (2/3 случаев) [10].
Терапия кальцием у данных больных может усилить клинические проявления спазмофилии и усилить судороги. Причины развития вторичного дефицита магния: все виды стрессов и гиперкатехоламинемия, модификация пищевого статуса с использованием большого количества поваренной соли, в том числе и «скрытой» (колбаса, сосиски и другие полуфабрикаты), рафинированных продуктов, в которых снижено содержание магния и имеет место избыток кальция, фосфора и жира (они существенно снижают поступление микроэлемента в организм из-за образования невосстанавливаемых комплексов магния), алкоголь, ортофосфорная кислота, психостимуляторы и другие психоактивные вещества, активно принимаемые тинейджерами, подростками, а также гиподинамия, воздействие высоких температур и избыточное потоотделение [10].

товегетативных симптомов и тревожным поведением [11].

Низкое содержание магния дестабилизирует системы, ответственные за адаптацию (в первую очередь – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось) и способствует ее сенситизации, что определяет тревожность и высокую стрессодоступность пациентов педиатрического профиля. Влияние стресса реализуется уже в условиях повышенной возбудимости организма на клеточно-тканном и системном уровне, что находит выражение в клинической картине синдрома вегетативной дистонии, а также в значительном снижении активности и качества жизни ребенка [3, 12].

У детей при снижении содержания магния значительно выше индекс массы тела и процент содержания жира, а также появляется склонность к повышению артериального давления, растет содержание холестерина и формируется резистентность к инсулину, что в итоге ведет к ожирению, сахарному диабету, гипертонии и метаболическому синдрому [13].

Клинические проявления СВД разнообразны (табл. 1) [12].

Симптомы вегетативной дисфункции часто сопряжены с:

- нарушениями сна (трудности засыпания, чуткий поверхностный сон, ночные пробуждения),
- астеническим симптомокомплексом,
- раздражительностью по отношению к привычным жизненным событиям,
- сенситивностью и плаксивостью,
- нарушениями концентрации внимания, а также ухудшением восприятия новой информации,
- изменением аппетита,
- нейроэндокринными нарушениями,
- моторными нарушениями.

У детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет лидируют жалобы на повышенную утомляемость (у 100% детей), на нарушения сна и проявления гипертонического синдрома



Таблица 1. Типичные симптомы вегетативной дисфункции

Кардиоваскулярная система	Тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения в груди, кардиалгия, артериальная гипер- и гипотония, дистальный акроцианоз, волны жара и холода
Респираторная система	Симптомы могут быть представлены отдельными симптомами (затрудненное дыхание, «ком» в горле) или достигать выраженности гипервентиляционного синдрома: <ul style="list-style-type: none"> • дыхательные нарушения (ощущение нехватки воздуха, одышка, чувство удушья, ощущение потери автоматизма дыхания, ощущение кома в горле, сухость во рту, аэрофагия и др.) и/или гипервентиляционные эквиваленты (вдохи, кашель, зевота); • мышечно-тонические и моторные расстройства (болезненное напряжение мышц, мышечные спазмы, судорожные мышечно-тонические феномены); • парестезии (чувство онемения, покалывания, «ползания мурашек», зуд, жжение) конечностей и/или носогубного треугольника; • феномены измененного сознания (предобморочные состояния, чувство «пустоты» в голове, головокружение, неясность зрения, «туман», «сетка» снижение слуха, шум в ушах)
Гастроинтестинальная система	Тошнота, рвота, отрыжка, метеоризм, урчание, запоры, поносы, абдоминальные боли
Система терморегуляции, потоотделения	Субфебрилитет, гипергидроз, озноб
Мочеполовая система	Учащенное мочеиспускание, цисталгии, снижение полового влечения, расстройство половой функции

ма (у 83% наблюдаемых), сердечно-сосудистые, гастроинтестинальные проявления и головные боли (у 75% детей) [3, 12].

Как правило, появление или усугубление интенсивности жалоб пациентов обусловлено конфликтной ситуацией или стрессовым событием. Специфика последних в детском и подростковом возрасте включает частое физическое и умственное переутомление, связанное с интенсивной школьной нагрузкой, перенесенные острые и рецидивирующие носоглоточные инфекции, периодическая алкогольная и (хроническая) табачная интоксикация [3].

Закономерным для вегетативной дисфункции является «подвижность» симптомов – замена одних симптомов на другие. В то же время появление нового «непонятного» для больного симптома является для него дополнительным стрессом и может привести к утяжелению заболевания [3].

Диагностика СВД

В случае основного соматического страдания, сопровождающегося клиническими проявлениями СВД, установление диагноза и его кодирование по этому заболеванию не вызывает сложностей.

Чаще наблюдается ситуация, когда за вегетативной дисфункцией стоят тревога или нарушения адаптации, диагностика этих психопатологических состояний врачами общей практики порой бывает затруднена:

- из-за приверженности как пациентов и/или их родителей, так и врачей соматическому диагнозу;
 - особая клиническая картина соматизации психических расстройств, когда за множеством соматовегетативных жалоб трудно выявить психопатологию, которая зачастую бывает субклинически выраженной, определяют неправильную диагностику с установкой соматического диагноза и игнорированием психических расстройств (как правило, такие пациенты значительно позже попадают в поле зрения психиатров и психоневрологов, лишь при значительной дизадаптации в семье и школе);
 - врач общей практики не может в силу своей специальности использовать классификационные коды психопатологии.
- В последующем неправильная

диагностика с установкой соматического диагноза и игнорированием психических расстройств приводит к неадекватному лечению [3].

Подобная ситуация существует и за рубежом. Для обозначения категории больных, физические жалобы которых не верифицируются диагностическими кодами МКБ-10, был предложен термин «Medical Unexplained Symptoms», что буквально означает «С медицинской точки зрения необъяснимые симптомы» (МНС). В настоящее время этот термин объединяет две категории (соматовегетативную и психическую), заменяет понятие «соматизация» [14], и позволяет понять пациента как единое целое [15].

Многие исследователи предлагают в готовящейся МКБ-11 включить диагноз «МНС», что позволит уменьшить неуместные обследования пациентов и сложности в контакте с ним, а также позволит более широко использовать сочетание разных методов в лечении [15]. Для России таким аналогом может рассматриваться «Синдром вегетативной дистонии».

В случае, если диагнозы «Нейроциркуляторная дистония» и «Вегетососудистая дистония» ставятся



пациентам на основе симптомокомплекса, характерного для соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F 45.3), необходима консультация психиатра (психоневролога) для постановки соответствующего уточненного диагноза. При невозможности такой консультации для кодирования вышеуказанного симптомокомплекса следует использовать код R45.8 («Другие соматоформные расстройства») [17], а также адаптированные коды G90.8 или G90.9 («Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы» или «Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное») [12].

Лечение и профилактика СВД проводится с помощью немедикаментозной и лекарственной терапии.

Среди нелекарственных методов лечения наиболее мощное лечебно-профилактическое влияние на проявления СВД независимо от причины его возникновения оказывают:

- дыхательно-релаксационный тренинг;
- дыхательная гимнастика;
- лечебная физкультура и фитнес;
- психотерапия;
- аутогенная тренировка.

Важным фактором является приучение к соблюдению биологических ритмов, режима труда и отдыха (табл. 2), выработка адекватных пищевых привычек, регулярное избыточное, но при этом разнообразное и сбалансированное питание (табл. 3–4), низкое потребление натрийсодержащих продуктов и достаточное потребление жидкости (простой питьевой воды), регулярная общеразвивающая физическая нагрузка (табл. 5) и др. факторы, вырабатывающие навыки ведения здорового образа в более взрослой жизни.

Ребенок нуждается в здоровом питании. Постоянное ухудшение качества и состава современной пищи, которую ребенок потребляет изо дня в день, негативно влияет на организм. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей. Их соотношение должно быть сбалансировано (табл. 3–4). Для рос-

Таблица 2. Рекомендации по нормализации биологических ритмов, режима труда и отдыха

- 1) Ребенка необходимо научить следовать биологическим часам:
 - Соблюдать регулярность засыпания и пробуждения с помощью будильника
 - Избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 часов
 - Заниматься физкультурой не позже чем за 3 часа до сна
- 2) Ребенка необходимо научить расслабляться и спать столько часов, сколько требуется организм:
 - Избегать возбуждающей или волнующей активности незадолго до отхода ко сну
 - Избегать деятельности, требующей высокого уровня концентрации непосредственно перед сном
 - Находясь в постели, избегать интеллектуальной деятельности (размышления, планирования, воспоминания)
 - Ночной сон должен быть непрерывным. Необходимо помнить, что чем младше ребенок, тем продолжительнее его ночной сон, и также существует потребность в дневном сне.

сийских детей установлено соотношение «Белки / Жиры / Углеводы» как 1,2 / 1 / 4,6. Также определен минимальный уровень поступления микроэлементов. Однако в современном «образе питания» наиболее уязвимым оказалось обеспечение должным количеством минералов и микроэлементов. Лидером стал дефицит магния, что требует дотации микроэлемента [10, 18–19].

Медикаментозная терапия в первую очередь направлена на коррекцию основного соматического заболевания. В случае же вегетативной дисфункции у пациентов в рамках уже упоминавшихся «Нейроциркуляторной дистонии», «Вегетосудистой дистонии», в основе которых лежат тревожные нарушения, большинство симптоматических препаратов (так называемых «вегетокорректоров», к которым традиционно относятся бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ноотропы, метаболики, сосудистые препараты, витамины), оказываются малоэффективными. Доказанными оптимальными средствами в этих случаях являются препараты, влияющие на нейромедиаторную активность и модулирующие работу NMDA-рецепторов (табл. 6). Существующие в настоящее время стандарты терапии пациентов с СВД (коды МКБ-10 G90.8 или G90.9) рекомендуют применение седативных

препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов, малых нейролептиков и др. [3, 12].

К современным средствам первого выбора для лечения как патологической тревоги, так и депрессии относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые совмещают в себе высокий потенциал эффективности при хорошей переносимости. Однако их применение в России разрешено с 18 лет, за исключением сертралина (разрешен к приему с 6-летнего возраста) и флувоксамина (разрешен с 8 лет).

Из ГАМК-ергических препаратов наиболее подходящими можно назвать бензодиазепины. Однако по профилю переносимости и безопасности данная группа, не является средствами первой линии выбора. Большинство высокопотенциальных бензодиазепинов (таких как альпразолам, клоназепам, лоразепам) могут назначаться с 18 лет. Наряду с быстрым началом действия, они вызывают развитие седации, потенцирование действия алкоголя (при сборе анамнеза важно выяснять наличие алкогольного или другого наркотического опыта у тинейджеров и подростков), формирование зависимости и синдрома отмены, а также обладают свойствами миорелаксации, что может усугубить нарушение функции внешнего дыхания, спровоцировать апноэ во сне.



Таблица 3. Рекомендации по здоровому питанию [18]

Возраст, лет	Энерг. ценность, ккал	Белки, г		Жиры, г			Углеводы, г
		Всего	В т.ч. животн.	Всего	В т.ч. растит.	Линолевая к-та, % энерг. цен. рац.	
6	2000	69	45	67	10	3	285
07.10.15	2350	77	46	79	16	3	335
11–13 (мальч.)	2750	90	54	92	19	3	390
11–13 (дев.)	2500	82	49	84	17	3	355
14–17 (юноши)	3000	98	59	100	20	3	425
14–17 (девушки)	2600	90	54	90	18	3	360

Таблица 4. Нормы потребления минеральных веществ (в сутки) [10]

Возраст, лет	Минеральные вещества						
	Кальций, мг	Фосфор, мг	Магний, мг	Железо, мг	Цинк, мг	Йод, мг	Селен, мг
1–3	800	800	150	10	5	70	15
4–6	900	1350	200	10	8	90	20
6 (школьники)	1000	1500	250	12	10	100	25
7–10	1100	1600	250	12	10	100	25
11–13	мальчики	1200	1800	300	15	130	45
	девочки	1200	1800	300	18	130	45
14–17	юноши	1200	1800	300	15	140	50
	девушки	1200	1800	300	18	140	90

Таблица 6. Рекомендации по регулярной физической активности [1]

- Интервальные тренировки (циклические смены умеренной и интенсивной нагрузки в течение 30–40 мин.) с частотой 3–7 дней в неделю. Ходьба, бег, велосипедные или лыжные прогулки по пересеченной местности, групповые игры, борьба, теннис, тренировки в плавательном бассейне, ритмичные танцы, аквааэробика и другие виды фитнеса. Любая физическая нагрузка в тренировочном режиме должна быть регулярной и строиться по принципу:
 - 10–15 мин. разминка в легком и умеренном темпе,
 - 20–30 мин. активных нагрузок,
 - 10–15 мин. «заминка» в легком темпе.
- Ритмичные виды физических нагрузок необходимо чередовать с занятиями релаксационной направленности: йога, пилатес, стретчинг и др. виды статодинамического стретчинга с частотой 1–2 раза в неделю, что также позволит укрепить опорно-связочный аппарат в том числе у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани.
- До занятий за 1,5 часа и 1 час после занятий должен быть полноценный прием пищи, сбалансированной по количеству потребляемых углеводов, жиров и белков, в том числе и в виде специально разработанных спортивных белково-углеводных питательных смесей. Если ребенок голоден или от последнего приема пищи прошло более 1,5 часов, к физическим нагрузкам он не допускается во избежании обмороков и других последствий метаболического стресса.

Таблица 6. Препараты, рекомендуемые для лечения СВД

Влияющие на активность нейромедиаторов

- ГАМК
 - Барбитураты
 - БД (типичные, атипичные)
- 5HT/NE
 - Антидепрессанты (СИОЗС)
 - Нейролептики
- Анксиолитики с другими механизмами
- Mg²⁺ (пидолат магния, цитрат магния)
 - Модулирующие работу NMDA-рецептора и повышающие стрессоустойчивость
 - Mg²⁺ (пидолат магния, цитрат магния)

Таблица 7. Соответствие рекомендуемой суточной потребности в магнии дозировкам препарата Магне В6 и Магне В6 форте в зависимости от группы населения (адаптировано из Тутельян В.А., 2002) [24]

Группа населения	Норма потребления магния, мг/сут.	Магне В6 питьевые ампулы, штук	Магне В6 форте таблетки, шт.
Дети до 12 мес.	55–70	–	–
От 1 года до 3 лет	150	1–1,5	–
От 3 до 6 лет	200	2	–
От 6 до 10 лет	250	2–3	2–3
От 10 до 17 лет	300	3	3
Мужчины	350	3–4	3–4
Женщины	300	3	3
Беременные женщины	450	4	4

К препаратам с множественным действием относятся малые нейролептики (тиоридазин с 4 лет, сульпирид с 6 лет, алимемазин с 7 лет) [3].

Магний в терапии СВД

Особое место в терапии проявления «СВД» занимают препараты магния, оказывающие двойной эффект: анксиолитический и повышение стрессоустойчивости. Это одна из немногих групп лекарственных средств с колоссальной многолетней доказательной базой² [22]. Благодаря своим эссенциальным свойствам, магний (Mg²⁺) определяет:

- синтез АТФ в митохондриях и энергообмен в клетках и тканях всего организма;
- оказывая антагонизм ионам Ca²⁺, регулирует трансмембранный потенциал клетки и тем самым стабилизирует клеточную мембрану;
- играет определяющую роль в синтезе нейромедиаторов, участвующих в регуляции настроения, активности, памяти, внимания, пищевого поведения, цикла сон–бодрствование;
- определяет адаптацию организма к различным стрессорным воздействиям;
- играет базовую роль в ней-

ропротекции и нейропластичности на уровне клетки, стабилизируя работу ГАМК-рецепторов путем блокирования входа ионов Ca²⁺ внутрь клетки, что защищает головной мозг от избытка возбуждающих аминокислот («эксайтоксичности») при патологии центральной нервной системы, ишемии, дегенеративных процессах, болевых синдромах, стрессах, тревоге и др. [9, 22].

Биоорганические соли магния (такие как пидолат и цитрат) обладают более высокой способностью усваиваться из ЖКТ и проникать во внутриклеточное пространство по сравнению с неорганическими солями. Одновременный прием с магнезиофиксаторами (витамин В6, В1, таурин, карнитин и др.) усиливает усвоение магния из ЖКТ и его проникновение в клетку. Пидолат магния в сочетании с пиридоксином (Магне В6 питьевой раствор) быстрее всего повышает уровень магния в крови, а цитрат магния является наиболее предпочтительной биоорганической солью с хорошей биодоступностью, биоусвоение которой возрастает на 40–50% в присутствии пиридоксина (Магне В6 форте), что является оптимальным при длительном применении. Цитрат магния обладает слабощелочными свойствами, что приводит к ощелачиванию крови и, как следствие, – мочи, суставной и других жидкостей организма, нормализуя кислотно-щелочное равновесие, тем самым предотвращая камнеобразование. В отличие от неорганических солей, цитрат магния

не вызывает поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению Mg²⁺ при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния [23].

Учитывая важную роль магния в функционировании нервной системы, применение магнийсодержащих препаратов, относящихся к неспецифическим психотропным средствам, оправдано в период формирования и становления психоневрологического здоровья, а также в комплексной терапии у лиц с клиническими проявлениями СВД, в том числе на фоне соматических заболеваний, таких как черепно-мозговая травма, перинатальная травма, эпилепсия, ММД, сосудистая патология, сахарный диабет, дисплазии соединительной ткани, а также головных болей, стрессах и др. [22] (средние возрастные дозы магнийсодержащих препаратов приведены в таблице 7).

Применение препаратов магния патогномично для нормокальциевой тетании. На протяжении многих десятилетий противорецидивное лечение спазмофилии заключается в продолжительном введении препаратов магния. Терапию следует начинать с введения препаратов магния в течение 1–2 недель, после чего (если имеет место кальций-магниевая спазмофилия) следует постепенно вводить кальциевые препараты. При назначении важно соблюдать пропорцию Ca:Mg равную 2:1 (напри-

² В России магнийсодержащие препараты с доказательной базой, разрешенные к применению в детской практике, представлены в виде биоорганических солей:

Магне В6 раствор для приема внутрь содержит 186 мг лактата магния и 936 мг пидолата магния, что эквивалентно суммарному содержанию Mg²⁺ 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему у детей с 1 года [20]
Магне В6 форте таблетированная форма содержит цитрат магния 618,43 мг, что эквивалентно содержанию Mg²⁺ 100 мг, и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Разрешен к приему с 6 лет [21]



мер, 400 мг солей кальция и 200 мг солей магния) [25].

Длительная (от 6 недель) терапия Магне В6 способна достоверно снижать психические и соматовегетативные проявления стресса и тревоги с той же эффективностью, что и применение бензодиазепинов и других анксиолитиков. На фоне магнийсодержащих препаратов в дозе, покрывающей суточную потребность в магнии, устойчивость организма к стрессу возрастает [1, 26–28].

Поддерживать нормальный уровень магния особенно важно в периоды выраженной стрессовой нагрузки (например, при адаптации ребенка к дошкольным и школьным учреждениям, началу учебного года и т.п.) [3]. Учитывая, что в период с конца ноября по начало апреля отмечается наибольший дефицит магния, его 4–6 месячная дотация в виде цитрата или пидолата магния способствует повышению стрессоустойчивости, успеваемости и улучшению самочувствия детей группы риска по стрессу [10].

Дотация магния и пиридоксина позволяет улучшить показатели слухоречевой, двигательной и зрительной памяти, снизить переживания острого и хронического стресса, повысить работоспособность [27].

Учитывая, что минимальная мозговая дисфункция часто сопровождается СВД, дотация магния в виде пидолата или цитрата магния в период наибольшего дефицита микроэлемента (поздняя осень – ранняя весна) способствует улучшению самочувствия детей в виде регресса проявлений вегетативной дисфункции, нормализации настроения, памяти, внимания, что в итоге отражается на успеваемости и самочувствии пациентов [10].

Еще один немаловажный аспект – предменструальный синдром (ПМС) при становлении менструальной функции, имеющий яркие проявления в виде синдрома вегетативной дисфункции. В его основе лежит серотониновая дисфункция, редуцируемая витамином В6. Магний в данном случае необходим для превращения пиридоксина в активную форму витамина В6 пири-

доксальфосфата, а также редукции симптомов тревоги – облигатного проявления ПМС. И наряду с дефицитом витамина В6 у пациенток с ПМС имеет место также и исходный магниевый дефицит. Двухмесячный прием Магне В6 нормализует уровень магния в организме, а также способствует редукции симптомов ПМС (плохое настроение, раздражительность, отеки) [29].

Длительный (от полугода) прием цитрата магния в дозе 600 мг/сут. признан одним из альтернативных способов превентивного лечения мигренозных головных болей у детей [30–31].

Оценка эффективности и определение длительности терапии СВД

После назначения полноценной дозы лекарственной терапии (в том числе и Магне В6), но не ранее чем через 6 недель, можно оценивать терапевтический эффект. В этот период рекомендуется применение немедикаментозной терапии [12]. Магнийсодержащие препараты усиливают действие специфических психотропных средств, эффекты которых, как правило, реализуются через магний-зависимые механизмы [22].

Все психотропные препараты для лечения тревоги, в том числе и биоорганические соли магния, применяются длительно³. Хорошую эффективность оказывает последовательная схема терапии, при которой на первом этапе в течение 2 недель пациенту назначается пидолат магния с последующим длительным назначением цитрата магния (6–12 месяцев). В результате такой терапии уменьшается выраженность тревоги и психовегетативного синдрома, улучшается клиническое состояние пациента, повышаются приспособительные (адаптационные) возможности, что в целом способствует улучшению жизни пациента [26].

Отмена базисного препарата зависит, в первую очередь, от психологической готовности пациента. При формировании стойкого клиниче-

ского эффекта и готовности пациента возможна резкая одномоментная отмена. В случае, когда у пациента есть опасения возврата симптоматики после отмены препарата, возможно постепенное ступенчатое снижение дозы каждые 2–4 дня или перевод больного на так называемые мягкие анксиолитики, в том числе растительные средства [12].

Таким образом, пациенты с СВД – это сложная в диагностике и последующем ведении группа. Применение диагноза «СВД» допустимо при формулировке синдромального диагноза на этапе уточнения категории патологического процесса, сопряженного с вегетативными нарушениями. У 96% пациентов амбулаторного приема врачи выявляют симптомы вегетативной дисфункции, которые клинически определяются как «СВД». На практике необходимы знания типичных полиморфных симптомов для активного выявления вегетативной дисфункции в различных системах, оценка характера их течения и развития во времени, выявление связи между динамикой стрессовых факторов и появлением или усугублением вегетативных симптомов. Частое игнорирование тревожных расстройств приводит к недостаточному лечению, что характерно для детей и молодых пациентов, когда манифестация тревоги в виде соматовегетативных проявлений заставляет пациентов обращаться за помощью к врачам соматической медицины.

И в заключение стоит отметить, что лечение основного заболевания и сопутствующих ему вегетативных нарушений не должно ограничиваться только 6–8 недельным «курсом». Очень важным моментом является длительная преемственная терапия, которая включает арсенал лекарственных и немедикаментозных средств, направленных на восстановление многоуровневой вегетативной регуляции как органов и тканей, так и организма в целом.

Ведение пациентов с резистентными состояниями врачами общей практики нежелательно. В данных ситуациях необходима помощь врача-психиатра или психотерапевта. ■

³ Исключение составляли бензодиазепины и нейрореплетики. Их прием ограничен 8 неделями [12]

Список литературы

1. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2012. 48 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. / под ред. А.М. Вейна. М.: 1998. 752 с.
3. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. Педиатрия им. Г.М. Сперанского. 2011; 6: 30–34.
4. Wittchen H.-U., Lieb R., Schuster P., Oldehinkel A.J. When is onset? Investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders. In: Rapoport J.L., editor. Childhood onset of «adult» psychopathology, clinical and research advances. Washington: American Psychiatric Press; 1999. P. 259–302.
5. McEwen B.S., Morrison J.H. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. // *Neuron*. 2013 Jul 10; 79(1): 16–29.
6. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in European critical review and appraisal of 27 studies. // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug; 15(4): 357–76.
7. <http://www.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/wordpress/2011/06/about-glutamate-toxicity/>
8. Беспалов А.Ю., Звартай Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский Диалект, 2000. 297 с.
9. Pochwat B. et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits. // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Mar; 17(3): 393–405.
10. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology*. 2012; 62(1): 304–12.
11. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. // *Лечащий врач*, №10, 2010. С. 60–64.
12. Vanaelst B. et al Hair minerals and metabolic health in Belgian elementary school girls. *Biol. Trace Elem. Res*. 2013; 151(3): 335–343.
13. Page L.A., Wessely S. Medically unexplained symptoms: exacerbating factors in the doctor-patient encounter. *J R Soc Med* 2003; 96: 223–227.
14. Fukunaga M., Nakai Y. Concept of functional somatic syndromes. // *Nippon Rinsho*. 2009 Sep; 67(9): 1647–51.
15. Williams N., Wilkinson C., Stott N., and Menkes D.B. Functional illness in primary care: dysfunction versus disease // *BMC Fam Pract*. 2008; 9: 30–41.
16. Информационно-методическое письмо использование международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. Минздрав РФ: Письмо от 01.01.2002 <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc3307.html>.
17. Здоровье сберегающие технологии в школе, 2010. ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет».
18. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev*. 2012; 70(3): 153–64.
19. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М. 2006. 179 с.
20. Магне В6: Инструкция по медицинскому применению.
21. Магне В6 Форте: Инструкция по медицинскому применению.
22. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: the basics, 2009, Nova Science, 221 p.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. *Трудный пациент*. 2010; 8: 35–8.
24. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека, справочное руководство по витаминам и минеральным веществам. М.: Колос. 2002. С. 174–175.
25. Fehlinger R., Kemnitz C., Stephan A. et al. Clinical study of the effectiveness of pyrroilidone carboxylic acid and magnesium in the treatment of patients with chronic tetanic syndrome. // *Curr Ther Res*. 1988. 43. С. 160–170.
26. Акарачкова Е.С. с соавт. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин // *Проблемы женского здоровья* 2013. №3, том 8. С. 25–32.
27. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е. и др. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. *Трудный пациент*. 2008; 12: 27–32.
28. Scharbach H. Anxiété et Magne B6. *Vie Med*. 1988; 17: 867–869.
29. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Место Магне В6 в коррекции психовегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе. *Фарматека*, 2004, №15. С. 1–4.
30. Evers S. Alternatives to beta-blockers in preventive migraine treatment // *Nervenarzt*. 2008 Oct; 79(10): 1135–6, 1138–40, 1142–3.
31. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконь И.В. Роль магния в патогенезе.



МАГНЕ В₆ ПРЕМИУМ

Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна, признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца), мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать целиком, заливая стаканом воды. *Взрослые:* 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. *Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг):* 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), одновременный прием с леводопой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача. Каждый компонент магний или витамин В6 индивидуально считается совместимым с лактацией.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.



www.sanofi.kz

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187-5
Тел: 8 (727) 244 50 96
Факс: 8 (727) 258 25 96

PK-PC-5-№004275 от 22.07.2011

Разрешение НКЗ07УВВ0000056 от 26.02.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия



Овсянников С.А.

Кафедра психиатрии ФУВ МГМСУ им. Н.А. Семашко, г. Москва

Введение в клиническую практику психиатрии нейролептиков, прежде всего аминазина и многочисленных производных фенотиазина в 1957 г., позволило говорить о новом этапе развития нашей науки и выделить ее самостоятельную область – психофармакологию, которая за 45 лет своего существования стала определяющей в лечении психических заболеваний.

Однако через несколько лет после успешного внедрения фенотиазинов, а затем бутирофенонов с целью купирования острых психозов, протекающих с возбуждением и бредом, наряду с позитивными результатами стали все больше обращать на себя внимание и негативные эффекты действия «типичных» нейролептиков. К ним относились в первую очередь вторично развивающиеся явления паркинсонизма, депрессии, наконец, явления злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), напоминающего приступ «фебрильной кататонии» и нередко приводящего к летальному исходу. Это потребовало, с одной стороны, более внимательного подхода к назначению особо сильных нейролептиков и даже снятия с производства некоторых из них (мажептил, триседил), а с другой – целенаправленного поиска новых, «атипичных» нейролептиков.

Первым из них стал сульпирид (эглонил, догматил), который относится к группе замещенных бензамидов. Он был синтезирован в 1967 г. во Франции, в лаборатории фармацевтической фирмы «Делгранж». Работа первых исследователей сульпирида П. Бронштейна, К. Оливенштейна и др. [1] до настоящего времени считается классической. Авторы описали многие свойства препарата, обследовав 320 больных с различной психической патологией, подвергнутых лечению сульпиридом. Были сделаны выводы о том, что сульпирид «не может считаться хорошей смирительной рубашкой», «он не эффективен при маниах», но зато не приводит к развитию депрессии. Сомнительными для авторов оказались и «его тимоаналептические свойства».

Сульпирид (в противоположность классическим нейролептикам, что позволяет считать

его атипичным препаратом этой группы) вызывает слабую реакцию катаlepsии в экспериментах на животных, мало влияет на гиперактивность, вызванную амфетамином. Такие фармакологические свойства связаны с особенностями воздействия препарата на нейрорецепторы. Сульпирид обнаруживает блокирующее действие в основном на D-2 и D-3-дофаминовые рецепторы и более слабое блокирующее влияние на D-4-рецепторы [2, 3]. В настоящее время антипсихотический эффект нейролептиков связывают как раз с воздействием на D-2 и D-4. Кроме того, сульпирид оказывает некоторое воздействие на глутаматовые рецепторы, что не свойственно типичным нейролептикам. Сульпирид не влияет на адренергические, холинергические и серотонинергические рецепторы, не обнаруживает гистаминаподобного эффекта, что оказывается

благоприятным при лечении различных больных. Отсутствие метаболизма в печени гарантирует отрицательное воздействие на нее даже в больших дозах.

Преимущественное сродство сульпирида к дофаминовым D-2-рецепторам в лимбических участках мозга и отсутствие действия на стриарные дофаминовые рецепторы обуславливает низкий уровень экстрапирамидных побочных эффектов. Избирательная блокада пресинаптических D-3-рецепторов обуславливает активизирующий эффект препарата и его действие на негативную симптоматику. Отмеченные особенности механизма действия сульпирида объясняют возможность широкого его использования при различных психических заболеваниях и психопатологических проявлениях как нейролептика «биполярного типа» с целью лечения психозов, психотических расстройств, а также пограничных состояний [4, 6].

Применение сульпирида при лечении шизофрении обнаруживает эффективность и безопасность препарата как при длительных, так и при кратковременных курсах. Практика показывает, что использование высоких доз сульпирида эффективно при лечении острых психотических эпизодов. По данным Д. Мильке и соавт. [7], дозы от 400 до 1000 мг в сутки редуцируют такие проявления, как злобность, агитацию, социальную «отгороженность», а более высокие дозы (1000–1600 мг, в сутки) обнаруживают отчетливый антигаллюцинаторный и антибредовый эффект и могут быть рекомендованы для лечения галлюцинаторно-параноидных вариантов прогрессивной и шубообразной шизофрении.

Важно отметить, что при лечении резистентных форм бредовой шизофрении можно применять сульпирид в комбинации, например, с клозапином, обладающим большим сродством к воздействию на D-4-дофаминергические рецепторы, а также комбинировать сульпирид с оланзапином или

рисперидоном в таких случаях.

Сульпирид может быть эффективно использован и при лечении малопрогрессирующей шизофрении с преобладанием псевдосенильной симптоматики с жалобами на «слабость», при объективном снижении инициативности, активности, наличии «неподвижности» аффекта (по Е. Блейлеру). Здесь показаны небольшие дозы препарата (150–200 мг в сутки) [8–10].

Таким же образом обнаруживается позитивное воздействие сульпирида в небольших дозах при лечении малопрогрессирующей шизофрении с деперсонализацией (неврозоподобный этап с преобладанием утрированной рефлексии, этап развития соматопсихической и «дефектной» деперсонализации). Длительное (2–3 мес.) назначение сульпирида (150–200 мг в сутки) в комбинации с антидепрессантами (анафранил) способствует стабилизации ремиссии больных с деперсонализационными проявлениями и социальной адаптации в условиях амбулаторной терапии.

Эффективность сульпирида в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики при лечении шизофрении доказана рядом двойных слепых плацебо-контролируемых и сравнительных исследований. При терапии больных хронической шизофренией, в том числе с преобладанием негативной симптоматики, сульпирид в дозе 400 мг в сутки значительно превосходит плацебо во влиянии на такие симптомы, как уплощенный аффект и бедность речи [11].

Хотя сульпирид не является антидепрессантом, его назначение в сочетании с противотревожными антидепрессантами (амитриптилин, синэксван) дает эффект при лечении атипичных депрессивных состояний с преобладанием энергии, вялости, чувства бессилия. Здесь также показано назначение небольших дозировок препарата, не превышающих 150–200 мг в сутки.

Особенно ценным является сульпирид при терапии «маскированных», «соматизированных»

депрессий, когда симптоматика в основном определяется жалобами на различные дискомфортные ощущения в желудке, кишечнике («давление» под ложечкой, «жжение» в области пупка, ощущение «бульканья», «переливания» в кишечнике и т.д.). Даже небольшие дозы сульпирида 50–150 мг в сутки уже в первые дни приема способствуют облегчению субъективного состояния (при добавлении в вечернее время амитриптилина, анафранила). В дальнейшем необходимо «титрование» дозы до оптимальной, обеспечивающей формирование ремиссии. Подобным образом можно проводить лечение «цефалгических» вариантов соматизированной депрессии, при которых также достигается положительный эффект от введения в схему терапии сульпирида [12–16].

В последнее время появились исследования о применении сульпирида у пациентов с «транснозологическим дефицитарным синдромом» (концепция была введена П. Бойер [17]). Под этим термином подразумевается потеря энергии, инициативы, ослабление интересов, недостаток витального тонуса и неспособность к выполнению сложных задач. Эти нарушения признаются неспецифическими. Они могут появляться вне психоза в минимальной форме психической астении. В целом клиника «чистого» транснозологического дефицитарного синдрома соответствует дистимическому расстройству по МКБ-10. Течение болезни носит обычно затяжной характер [18, 19].

В нашей стране подобные расстройства подробно описаны и исследованы В.А. Гиляровским, который предлагал для них термин «витальная астения». По П.Б. Ганнушкину, здесь проявляются различные симптомы «астенической психопатии» с выраженной ранимостью, обидчивостью. Больные такого рода, принимающие сульпирид в дозе 50–100 мг в сутки, становятся спокойными, устойчивыми к разного рода сложным средовым влияниям, конфликтным

ситуациям, они сами называют сульпирид «лекарством от обиды».

Широкий спектр действия сульпирида подтверждается примерами его использования при разнообразных соматоформных расстройствах, включающих психогенные головные боли, боли в области сердца, функциональные расстройства толстого кишечника. При этом применяется дозировка сульпирида до 150 мг в сутки в течение курса продолжительностью от 2 нед. до 2 мес. В особенности эффективным является лечение больных с синдромом раздраженной толстой кишки (СРТК), который обусловлен расстройством механизма опорожнения кишечника с неясным этиопатогенезом. В клинике преобладают запоры или явления диареи (могут чередоваться), часто возникают боли внизу живота, явления метеоризма и другие симптомы. СРТК, как показали исследования С.В. Иванова [20], сопровождается невротическими расстройствами (органный невроз), признаками ипохондрического развития личности, а также может входить в структуру соматизированной депрессии. Эти факторы, безусловно, определяют показание к назначению сульпирида, который нормализует состояние больных. Препарат обнаруживает специфическую эффективность именно в подобных случаях.

Клинический опыт показывает, что сульпирид является терапевтическим средством не только при СРТК, но и при других расстройствах желудочно-кишечного тракта. Эффективность препарата при лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки объясняется его прямым влиянием на физиологические процессы в пищеварительном тракте. Благодаря специфическому действию сульпирида на гипоталамус, который регулирует работу гипофиза, в самом гипофизе происходит усиление выделения соматотропного гормона, который обладает анаболическим действием и способствует заживлению пораженных

участков. Кроме того, сульпирид улучшает кровоснабжение и моторику желудка и кишечника. Безусловно, важно и то, что сульпирид помогает восстанавливать состояние равновесия в условиях стресса. Это чрезвычайно важно учитывать при лечении соматоформных расстройств любого типа.

Расширяет диапазон использования сульпирида его применение в сексопатологической практике у мужчин и женщин.

При дебютантной форме импотенции у мужчин очень часто, несмотря на проведение целенаправленной индивидуальной психотерапии, применение средств из группы «афродизиака» (иохимбин, иогистрин и др.), не удается восстановить достаточный уровень напряжения полового члена. Обычно в таких случаях у больных развиваются признаки «невроза ожидания» или даже симптомы невротической субдепрессии с астеническим компонентом, что не позволяет назначать типичные антидепрессанты. В этом случае как раз и требуется введение в общую схему системной терапии сульпирида в небольших дозах от 25 мг в сутки до 75–100 мг в сутки, что довольно быстро приводит к улучшению состояния пациентов. Они становятся активнее, бодрее, исчезает неуверенность перед половым актом, некоторые из них отмечают, что появляются «хорошая боевитость», «заряженность» на успех и, действительно, достаточно быстро (иногда в течение недели) осуществляется возможность интроекции. В дальнейшем требуется закрепление результата лечения, так что прием сульпирида показан на протяжении еще 1–2 нед. при регулярном ритме половых сношений 2–3 раза в неделю. Многие из подобного рода больных, которых отличает акцентуация личностных черт астенического типа, просят выписать им препарат «на всякий случай», иногда они при повторных затруднениях в проведении качественного полового акта сами принимают сульпирид и восстанавливают свою сексуальную активность.

В женской сексопатологии довольно часто диагностируется оргазмическая дисфункция, которая нередко сочетается с обсессивно-фобическим типом мастурбации у лиц с шизотипическими расстройствами. При этом, как правило, также отмечаются признаки нерезко выраженной депрессии с апатическим компонентом. И здесь достаточно эффективно действует сульпирид, назначаемый в малых дозах (25–75 мг в сутки), правда, требуется более продолжительный по времени курс лечения (от 1,5 до 2 месяцев).

Наконец, нельзя не остановиться на применении сульпирида в наркологии с целью лечения алкоголизма и наркомании [21]. Препарат показан для применения в период алкогольной абстиненции в дозировках, достигающих 150–200 мг в сутки, он с успехом используется и в процессе алкогольной детоксикации.

Исходя из современной концепции о природе нарушений, характерных для острого абстинентного и постабстинентного периодов при героиновой наркомании, представляется, что в основе их лежит нарушение обмена нейромедиаторов ЦНС – прежде всего дофамина, а также других моноаминов (адреналина, норадреналина, серотонина). Однако основным элементом все еще широко применяемых в настоящее время терапевтических программ являются препараты с адреноблоkirующим действием (пирроксан или такие нейролептики, как аминазин, тизерцин и др.). Все же монотерапия и даже сочетанное применение этих средств не всегда успешны и часто приводят к возникновению побочных адренергических и холинергических эффектов в виде гипотонии, нарушений ритма сердца, экстрапирамидных расстройств и различных аффективных нарушений (аминазиновые депрессии).

В связи с отмеченными свойствами сульпирида не оказывать воздействия на адренергические и холинергические рецепторы,

а также с учетом данных о роли дофамина в патогенезе острых абстинентных расстройств и о предположительном его участии в расстройствах постабстинентного периода – таких как патологическое влечение к наркотику и псевдоабстинентный синдром – сульпирид можно назначать больным героиновой наркоманией даже в первые дни абстиненции. Критериями для его назначения может служить неэффективность традиционной психофармакотерапии, что расценивается как истинная резистентность к проводимому лечению.

Основными жалобами у больных героиновой наркоманией были: неопределенные, трудно поддающиеся описанию болевые ощущения в мышцах, крупных суставах, пояснице, беспокойство, тревога, неусидчивость, снижение настроения, влечение к наркотику. При назначении сульпирида

наблюдали редукцию подобного рода расстройств даже после однократного назначения препарата. В дальнейшем на фоне применения сульпирида в сочетании с леривоном или мапротилином у больных отмечена постепенная нормализация настроения, исчезали алгические расстройства, тревога и неусидчивость. Сульпирид в таких случаях назначают в дозировке до 600 мг в сутки, леривон – 60 мг в сутки, мапротилин – 150 мг в сутки. Такие дозировки сульпирида обнаруживают антипсихотическую активность и антидепрессивный эффект, не оказывая растормаживающего действия, и в то же время, не вызывая астении и апатии у больных.

Таким образом, сульпирид обладает большой широтой клинического спектра действия, что объясняется рядом причин. Это прежде всего, наличие селективной бло-

кады дофаминовых D-2-, D-3- и D-4- рецепторов, которая определяет его специфические свойства как атипичного нейролептика с минимальными побочными и нежелательными эффектами действия. Кроме того, сульпирид обнаруживает различное действие малых (50–300 мг в сутки) и более высоких (300–3200 мг в сутки) дозировок препарата на пресинаптические и постсинаптические дофаминовые рецепторы. Наконец, для сульпирида характерна как центральная, так и периферическая блокада дофаминовых рецепторов.

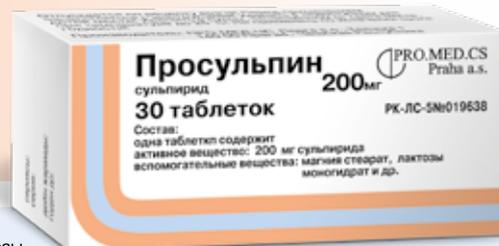
В связи с разнообразием терапевтического действия, отсутствием значимых побочных эффектов и ценностью препарата для медицинской практики, сульпирид включен в Федеральный «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств». ■

Список литературы

1. Borenstein P., Olivenstein C. et al. Sem Hop Paris 1969; 25: 1301–13.
2. Memo M., Battaini et al. Sulpiride and the role of dopaminergic receptor blockade in the antipsychotic activity of neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 4(63): 314–24.
3. Caley C.F., Weber S.S. Sulpiride an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist action. *Ann Pharmacother* 1995; 2(29): 152–60.
4. Пантелеева Г.П., Пекунова Л.Г. и др. О психотропных свойствах сульпирида. Сб. докл. симпозиума «Результаты клинического изучения лекарственного препарата «Эглонил». М., 1975; 18–28.
5. Altamura C. et al. L-sulpiride in the treatment of somatophorm disorders. *Minerva Psychiatr* 1991; 32: 25–9.
6. Scares B.G., Fenton M., Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 2.
7. Mielke D.H., Gallant D.M., Riniger J.J. et al. Sulpiride evaluation of antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 569–71.
8. Petit M. et al. The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 270.
9. Alfredson G. et al. Effects of Sulpiride and chlorpromazine to drug concentrations. *Psychopharmacologie* 1995; 85: 813.
10. Petit N. et al. Antiautistic or dishinhibitory effects of low dosages of sulpiride. *L'Encephale* 1984; 10: 25–8.
11. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. *Соц. и клин. психиатрия* 2001; 2: 1–4.
12. Aylward M., Maddoc J. et al. Sulpiride in depressive illness. A controlled clinical comparison of sulpiride and amitriptyline in patients with primary depressive illness. *Adv Biol Psychiat* 1981; 7: 154–65.
13. Bruynooghe F. et al. Treatment of reactive depression with sulpiride. *Forsch Med* 1992; 110: 498–502.
14. Guelfi J.D., Dreyfus S.F. et al. Etude controlee a double insu comparant tianeptine et sulpiride. *Biological Psychiatry. Proceedings of the World Congress* 1981, Jul. 3. Stockholm, 605–8.
15. Mindhum P.H.S. et al. A comparison of sulpiride in the treatment of depressive out-patient. *J psychopharmac* 1991, V.S., 259–62.
16. Niskanen P. et al. Sulpiride vs amitriptyline in the treatment of depression. *Curr Ther Res* 1975; 17: 281–4.
17. Boyer P. *Jornal de Medicine Pratique* 1988; 15: 42–3.
18. Точилон В.А., Крымкевич Р.Н. Аффективные расстройства: диагностика, лечение, реабилитация. Л., 1988; 106–11.
19. Widlocher D., Allilaire J.F. et al. *L'Encephale* 1990; V. XVI: 158–60.
20. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки. *Психиатрия и психофармакотерапия*. М., 2000; 2(2): 45–9.
21. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В. и др. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании. *Вопросы наркологии*, 2001; 1: 1–4.

Впервые опубликовано в журнале «Психиатрия и психофармакотерапия», Том 5, №2, 2003.

Просульпин



УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№119 от 01 февраля 2013 г.

Торговое название

Просульпин

Международное непатентованное название

Сульпирид

Лекарственная форма

Таблетки 200 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество - сульпирид 200 мг, вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, метилгидроксипропилцеллюлоза K4M, метилгидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, тальк

Описание

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью белого или почти белого цвета с риской на одной стороне, диаметром около 9 мм (для дозировки 200 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Психотропные препараты. Нейролептики (антипсихотики).

Бензамиды. Сульпирид
Код АТХ N05AL01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Сульпирид абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биологическая доступность сульпирида после перорального применения составляет около 35% и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью от 10 до 75%, т.е. имеются значительные индивидуальные различия. При назначении внутрь максимальная концентрация сульпирида в плазме крови (C_{max}) достигается через 3-6 часов. Сульпирид быстро диффундирует в ткани организма: кажущийся объем распределения в равновесном состоянии 1,0-1,1 л/кг. Связывание с белками плазмы крови - не более 40%. Препарат проникает в эритроциты посредством пассивной диффузии, его концентрация в плазме и эритроцитах соизмеримы. Концентрация сульпирида в спинномозговой жидкости низкая, и составляет, в среднем, около 13% (4-29%) сывороточной концентрации. Сульпирид выводится из организма в неизменном виде почками путем клубочковой фильтрации. Низкая абсорбция сульпирида в ЖКТ способствует тому, что после приема внутрь выделяется с мочой только 25-50% дозы, а остаток элиминируется с экскрементами. Плазматический период полувыведения составляет 7-9 часов. Общий плазматический клиренс сульпирида достигает у людей с нормальной функцией почек 90-210 мл/мин после приема внутрь, при этом почечный клиренс достигает несколько меньших величин, чем общий плазматический клиренс ($Cl_{рен}$ 80-130 мл/мин). Концентрация сульпирида в плазме пропорциональна дозе препарата. На основании величин клиренса креатинина, или же креатинемии, рекомендуется изменять режим дозирования сульпирида у людей с недостаточностью функции почек. У пациентов с нарушением функции почек биологический период полувыведения более длительный. Замедление выделения сульпирида при нарушении функции почек сопровождается присутствием конъюгатов сульпирида с глюкуроновой кислотой в моче. У пациентов с гемодиализом необходимо принимать во внимание, что гемодиализ в значительной мере выводит сульпирид из крови. Проникает через плацентарный барьер. Незначительные количества сульпирида появляются в грудном молоке.

С грудным молоком выделяется 0,1% суточной дозы.

Фармакодинамика

Сульпирид является наиболее известным представителем нейролептиков бензамидной группы. Механизм воздействия антипсихотических препаратов бензамидового ряда состоит в их специфической центральной и периферической блокаде дофаминовых D_2 и D_3 рецепторов, которые характеризуются пространственной избирательностью в отношении целевых мезолимбической и тубероинфундибулярной областей. Сульпирид блокирует дофаминовые рецепторы в тубероинфундибулярной системе, что приводит к значительному повышению уровня пролактина. Степень блокирования дофаминовых D_2 рецепторов бензамидами при ПЭТ (позитронной эмиссионной томографии) обследовании, колеблется в пределах 60-80%; после применения сульпирида в дозе 400 мг - составляет 75%. Высокое сродство бензамидов к дофаминовым D_3 рецепторам можно объяснить их пространственной селективностью, или доминированием этих рецепторов в лимбической системе. Для большинства бензамидов является характерным бифазическое влияние на дофаминовую нейротрансмиссионную систему - при низких дозах они являются антагонистами пресинаптических D_2/D_3 авторецепторов и вызывают повышение синтеза и высвобождения дофамина в синаптическую область, при высоких дозах препарата происходит блокирование постсинаптических D_2/D_3 рецепторов и снижение нейротрансмиссии дофамина. Повышенное высвобождение дофамина при низких дозах определяет его эффективность при негативных психотических симптомах и депрессивных признаках; блокада постсинаптических D_2/D_3 рецепторов приводит к угнетению продуктивных психотических симптомов. Эти различия в воздействии сульпирида определяют и различия спектра терапевтических эффектов и терапевтического использования сульпирида как нейролептика при высоких дозах (более 600 мг в сутки) и как антидепрессанта (до 600 мг в сутки) и средства против головокружения при низких дозах.

Показания к применению

острые психотические расстройства
хронические психотические расстройства (шизофрения, хронические нешизофренические бредовые состояния; параноидный бред, хронический галлюциноз)

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Только для взрослых. Таблетки проглатываются целиком и запиваются небольшим количеством воды. Препарат принимается вне зависимости от приема пищи. Суточная доза составляет от 200 мг до 1000 мг и разделяется на 1-2 приема. Не рекомендуется принимать препарат во второй половине дня (после 16 часов) в связи с повышением уровня активности. Цель терапии - достигнуть минимально эффективной дозы.

Дозы препарата для пожилых пациентов:
пациентам старшего возраста назначается половинная доза по сравнению с вышеуказанными дозировками.
Дозировка при нарушении функции почек:
при нарушениях функции почек дозировку сульпирида необходимо снизить в зависимости от степени дисфункции почек:

Клиренс креатинина	Снижение обычно назначаемой дозы:
30 - 60 мл / мин	50 % обычно назначаемой дозы
10 - 30 мл / мин	30 % обычно назначаемой дозы
< 10 мл / мин	20 % обычно назначаемой дозы

Побочные действия

Часто ($\geq 1\%$ до < 10%)

- тошнота, рвота, запоры, потеря аппетита, сухость во рту, увеличение массы тела
- ортостатическая гипотензия

Нечасто ($\geq 0,1\%$ до < 1%)

- тахикардия, дистония,
- гиперпролактинемия (транзиторная), галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия, увеличение груди и боли в груди, фригидность, импотенция, гипергликемия

Редко ($\geq 0,01\%$ до < 0,1%)

- ранние дискинезии (спастическая кривошея, глазоподвижные нарушения, спазм жевательной мускулатуры), гиперсаливация, акатизия
- головные боли, головокружения
- гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гранулоцитоз
- расплывчатое видение, мидриаз

Очень редко (<1/10000)

- экстрапирамидный синдром, поздние дискинезии, острая дискинезия и дистония, tardivная дискинезия
- заторможенность, сонливость, изменения ЭКГ, изменения QT интервала, аритмия типа torsades de pointes
- холестатический гепатит
- импотенция, фригидность
- гиперсенситивные реакции, злокачественный нейролептический синдром - гипертермия, ригидность мышц, автономная нестабильность, расстройство сознания
- экссфолиативный дерматит, мультиформная эритема
- повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК)
- судорожные припадки (см. «Особые указания»)
- потенциально летальный злокачественный нейролептический синдром (см. «Особые указания»)
- преходящая гиперпролактинемия, обратимая после прекращения лечения, вероятно вызывающая аменорею, галакторею, гинекомастию, импотенцию или фригидность
- увеличение массы тела
- желудочковые аритмии, такие как пируэтная тахикардия и желудочковая тахикардия, которые могут привести к фибрилляции желудочков и остановке сердца
- внезапная смерть (см. «Особые указания»)
- постуральная гипотензия
- случаи венозной тромбоэмболии, в том числе случаи эмболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен были зарегистрированы в связи с применением антипсихотических лекарственных средств (см. «Особые указания»)
- повышение активности печёночных ферментов
- макулопапулёзная сыпь

Частота неизвестна

- случаи венозной тромбоэмболии (были зарегистрированы в связи с приемом антипсихотических препаратов)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к сульпириду или компонентам препарата
- пролактинзависимые опухоли (пролактинома гипофиза, рак молочной железы), гиперпролактинемия
- острое отравление алкоголем, снотворными средствами, наркотическими анальгетиками
- аффективные расстройства, агрессивное поведение, маниакальный психоз
- маниакальная фаза биполярного аффективного расстройства
- феохромоцитомы
- эпилепсия
- наследственная непереносимость галактозы, фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, галактоземия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Пациентам, которые применяют Просульпин запрещается принимать леводопу. Воздействия леводопа и нейролептиков антагонистичны. При необходимо-

сти назначения нейрелептиков пациентам с болезнью Паркинсона, принимающих леводопу, выбирается препарат, оказывающий минимальное экстрапирамидное воздействие.

Не рекомендуемые комбинации

Алкоголь – потенцирует седативное воздействие нейрелептиков. При приеме препарата запрещается употреблять алкогольные напитки и вещества, содержащие алкоголь.

Комбинация с нижеперечисленными препаратами может вызвать возникновение аритмии типа *torsades de pointes*:

- лекарства, вызывающие брадикардию, такие как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил), клонидин; сердечные гликозиды или препараты наперстянки,
- препараты, вызывающие гипокалемию: гипокалемические диуретики, слабительные средства стимулирующего характера, амфотерицин В (внутривенно), глюкокортикоиды, тетракозактиды,
- антиаритмические препараты класса Ia, такие как хинидин, дисопирамид,
- антиаритмические препараты III класса, такие как амиодарон, соталол,
- другие препараты, такие как пимозид, галоперидол, имипраминовые антидепрессанты; селсеприд, тиоридазин, эритромицин в/в, пентамидин

- Антипаркинсонные агонисты дофамина (*амантадин, апоморфин, бромокриптин, энтакапон, лизурид, перголид, прибегидил, прамипексол, ролинирол, седегиллин*)

Взаимный антагонизм между агонистами дофамина и нейрелептиками.

Агонисты дофамина могут вызывать или усугублять психотические расстройства. Если лечение нейрелептиками необходимо больным с болезнью Паркинсона, лечащимися агонистами дофамина, дозу этих агонистов дофамина следует сокращать постепенно (резкая отмена подвергает больного риску развития злокачественного нейрелептического синдрома).

Другие нейрелептики, способные вызывать пируэтную тахикардию (амисульприд, хлорпромазин, циамамазин, дроперидол, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипотиазин, сертиндол, султоприд, тиаприд, вералиприд)

Комбинации, применяемые в случае особой необходимости.

Одновременный прием с антигипертензивными препаратами: гипотензивный эффект и повышение риска возникновения постуральной гипотензии (адитивный эффект).

Прочие средства, угнетающие центральную нервную систему: включая наркотические анальгетики, седативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, барбитураты, бензодиазепины и другие анксиолитики, снотворные, седативные средства, антидепрессанты, клонидин и его производные.

Сульфат магния, антацидные средства, содержащие Mg²⁺ и/или Al³⁺, снижают биодоступность лекарственных форм для приема внутрь на 20-40 %. Просульпин следует назначать за два часа до приема этих препаратов.

Литий повышает риск возникновения экстрапирамидных расстройств.

Просульпин может понижать эффективность ролинирола.

В комбинации с центрально стимулирующими веществами (например: аноректики, некоторые противостаптмические препараты) сульприд может вызывать тревогу, нервозность, беспокойность и сильное возбуждение.

Особые указания

Особые меры предосторожности следует соблюдать: молодым женщинам с нерегулярным менструальным циклом

гипертоникам и пациентам с выраженной гипотензией пациентам, имеющим в анамнезе сосудистые нарушения, в особенности нарушения коронарных сосудов (ангина пекторис), нарушения сердечной деятельности (сердечную недостаточность), злокачественный нейрелептический синдром, глаукому, стеноз привратника желудка, ретенцию мочи, гипертрофию простаты, тенденцию к возникновению тромбозов.

Злокачественный нейрелептический синдром: при развитии гипертермии невыясненной этиологии Просульпин следует отменить, так как это может быть одним из признаков злокачественного нейрелептического синдрома, описанного при применении нейрелептиков (бледность кожных покровов, гипертермия, вегетативная дисфункция, нарушение сознания, ригидность мышц).

Признаки вегетативной дисфункции, такие как: усиленное потоотделение и лабильное артериальное

давление могут предшествовать наступлению гипертермии, и, следовательно, представлять собой ранние настораживающие признаки. Хотя такое действие нейрелептиков может иметь идиосинкразическое происхождение, по-видимому, некоторые факторы риска могут предрасполагать к нему, например, дегидратация или органическое повреждение головного мозга.

Увеличение интервала Q-T: Просульпин удлиняет интервал Q-T в зависимости от дозы. Это действие, усиливает риск развития такой серьезной желудочковой аритмии, как «torsade des pointes» и более выражено при наличии брадикардии, гипокалиемии или врожденного, или приобретенного удлиненного интервала Q-T (комбинация с препаратом, вызывающим удлинение интервала Q-T).

Если клиническая ситуация позволяет, то рекомендуется до назначения препарата убедиться в отсутствии факторов, которые могут способствовать развитию такого типа аритмии:

- брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 55 уд./мин;
- гипокалиемия;
- врожденное удлинение интервала Q-T;
- одновременное лечение препаратом, способным вызывать выраженную брадикардию (менее 55 уд./мин), гипокалиемия, замедление внутрисердечной проводимости или удлинении интервала Q-T.

За исключением случаев срочного вмешательства, больным, которым требуется лечение нейрелептиками, рекомендуется в процессе оценки статуса провести ЭКГ.

Кроме исключительных случаев, этот препарат не должен применяться у пациентов с болезнью Паркинсона. У больных с нарушением почечной функции следует использовать уменьшенные дозы Просульпина, усилить контроль; при тяжелых формах почечной недостаточности рекомендуется проведение прерывистого курса лечения.

Контроль при лечении Просульпином должен быть усилен:

- у больных эпилепсией, так как судорожный порог может быть снижен;
- при лечении пожилых пациентов, проявляющих большую чувствительность к постуральной гипотензии, седации и экстрапирамидным эффектам.

Просульпин 200 мг не предназначен для лечения педенческих расстройств, вызванных слабоумием

Инсульт

В рандомизированных клинических исследованиях выполняемых с плацебо у пациентов пожилого возраста с деменцией леченых атипичными антипсихотиками наблюдалось трехкратное увеличение риска развития инсульта. Механизм этого повышенного риска, неизвестен. Повышенный риск инсульта, связанный с другими нейрелептиками, или же для другой популяции пациентов, не может быть исключен. У пациентов с риском возникновения инсульта при использовании препарата должны быть взвешены все за и против в отношении приема препарата.

Рост смертности у пожилых пациентов с деменцией

Применение атипичных антипсихотических препаратов у больных в сравнении с плацебо увеличивает риск смертности в 1,6-1,7 раза. После среднего лечебного периода продолжительностью в 10 недель риск смертности в группе лечившихся больных составил 4,5% по сравнению с 2,6% в группе плацебо. Большинство случаев смерти носили либо кардиоваскулярный (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционный (например, пневмония) характер. Обычные антипсихотические лекарственные средства могут повышать смертность, как это имеет место в случае атипичных антипсихотических лекарственных средств. Соответствующая роль антипсихотического средства и особенностей больного в повышении смертности, наблюдавшейся в эпидемиологических исследованиях не ясна.

Просульпин 200 мг не предназначен для лечения педенческих расстройств, вызванных слабоумием.

Риск венозной тромбоземболии

В связи с применением антипсихотических препаратов было зарегистрировано несколько случаев венозной тромбоземболии (ВТЭ). Учитывая, что у пациентов, леченных нейрелептиками, часто присутствуют приобретенные факторы риска возникновения ВТЭ, эти факторы должны быть выявлены до или же во время лечения Просульпином 200 мг, а в последующем должны быть приняты профилактические меры предосторожности. Этот препарат не рекомендуется применять вместе с алкоголем, леводопой, противопаркинсонными агонистами дофамина, антипаразитарными средствами, способными вызывать пируэтную тахикардию, метадоном, другими нейрелептиками и

лекарственными препаратами, способными вызывать пируэтную тахикардию (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Препарат Просульпин 200 мг содержит моногидрат лактозы. Не рекомендуется применять этот препарат пациентам, страдающим наследственной интолерантностью к галактозе, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Беременность

Исследования, проведенные на животных не указывают на прямое или косвенное тератогенное воздействие на эмбрион/плод и/или постнатальное развитие ребенка. У новорожденных, матери которых во время третьего триместра беременности принимали антипсихотические препараты (в том числе сульприд), есть риск развития побочных эффектов, в том числе экстрапирамидных и/или симптомов абстиненции. Эти симптомы могут различаться по длительности и тяжести. Имеются сообщения об ажитации, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, расстройстве дыхания, расстройстве пищеварения. Клинических данных по применению Просульпина во время беременности не достаточно. Контролируемые клинические исследования не проводились, в связи с чем Просульпин во время беременности не назначается.

Период лактации

По причине недостатка клинического опыта, прием препарата Просульпин 200 мг в период лактации не допускается. При необходимости, грудное вскармливание на период лечения препаратом необходимо прекратить.

Влияние на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Просульпин® может вызвать головокружение, усталость и сильное возбуждение. В период приема препарата строго запрещается управление транспортным средством, обслуживание станков и проведение высотных работ.

Передозировка

Симптомы: после однократного приема 1-3 граммов отмечалось беспокойство, нарушения сознания и экстрапирамидные нарушения, после приема 3-7 грамм – возбуждение, растерянность, экстрапирамидная симптоматика, при приеме дозы, превышающей 7 грамм – кома и резкое понижение артериального давления.

Лечение: специфического антидота нет, проводится промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия.

В тяжелых случаях – мониторинг жизненно-важных функций, форсированный диурез с инфузией щелочных растворов.

Бипериден внутривенно можно применить в качестве антидота при паркинсонических проявлениях интоксикации.

Просульпин частично выводится при гемодиализе.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и владелец регистрационного удостоверения

«ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о.»

Телчка 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

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

ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»

г. Алматы, пр.Достык 132, оф. 9, тел. 8(727)260-89-36

Email: sekretar@prommedic.kz

Моторная мультифокальная нейропатия с блоками проведения (обзор литературы и описание двух клинических случаев)



Кушнир Г.М.¹, Иошина Н.Н.¹, Самохвалова В.В.¹, Крылова А.Н.¹, Кузина О.С.², Ибрагимова Л.Р.², Сидоренко Н.А.³

¹ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

² 7-я городская клиническая больница, г. Симферополь

³ КРУ КТМО «Университетская клиника», г. Симферополь

Моторная мультифокальная нейропатия с блоками проведения относится к числу редких демиелинизирующих нейропатий. Статья посвящена вопросам клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечению данной патологии. Описаны два клинических случая моторной мультифокальной нейропатии.

Моторная мультифокальная нейропатия (ММН) впервые была описана Льюисом и Самнером (Lewis R.A., Sumner A.J.) в 1982 г. как редкая форма нейропатии со своеобразной клинической картиной: слабость и гипотрофия дистальных групп мышц по типу множественной мононейропатии при отсутствии тоннельного синдрома [1].

ММН – редкое заболевание, частота встречаемости которого составляет 1–2 случая на 100 000 населения. Мужчины болеют чаще, чем женщины, в среднем 3:1. Средний возраст дебюта заболевания составляет 40 лет (до 80% больных находятся в возрасте 20–50 лет) [7].

ММН имеет доказанную аутоиммунную природу. R. Kaji с соавторами показали участие анти-ОМ1-ганглиозидов в формировании стойких иммунных комплексов с последующей их фиксацией в миелиновой оболочке периферических не-

рвов, нарушающих их целостность и препятствующих ремиелинизации [8]. В сыворотке крови больных ММН выявляются высокие титры IgM (анти-ОМ1-ганглиозидов), обнаруженные A. Pestronk с соавторами в 1988 г. [3]. Их наличием большинство авторов объясняют локальную и стойкую демиелинизацию периферических нервов, так называемых блоков проведения возбуждения (БПВ) [5]. Персистирующая локальная демиелинизация приводит к вторичным аксональным нарушениям и нейротрофическим расстройствам, которые клинически проявляются формированием локальных амиотрофий в мышцах, иннервируемых пораженными нервами [1, 11].

Симптомы болезни возникают остро у большинства пациентов, хотя подострое течение также встречается. Асимметричное поражение в начале болезни проявляется у более

90% пациентов и может сохраняться на протяжении всей болезни. Слабость в дистальных отделах верхних конечностей встречается гораздо чаще, чем в нижних, и выявляется по меньшей мере у 95% пациентов с ММН. Зачастую поражаются локтевой, срединный, лучевой, малоберцовый и большеберцовый нервы. Слабость разгибания отдельных пальцев является распространенным ранним симптомом. У одной трети пациентов наблюдаются фасцикуляции и судороги. Пациенты могут жаловаться на усталость в пораженной конечности, которая может усугубляться при воздействии холода. Амиотрофия может быть умеренной или даже отсутствовать в некоторых случаях, особенно в первые годы болезни.

Сухожильные рефлексы часто снижены, в частности в пораженных конечностях, но могут быть нормальными или даже оживленными.

Чувствительные расстройства, как правило, отсутствуют или минимальны, но могут иметь место парестезии. Поражение вегетативной нервной системы не характерно. Вовлечение черепно-мозговых нервов, а также нервов, иннервирующих дыхательные мышцы, в том числе диафрагмального нерва, наблюдается редко. Степень инвалидизации в целом коррелирует с продолжительностью заболевания [6, 9].

Клинические критерии и критерии исключения диагноза ММН

Обязательные критерии

1. Медленно или ступенчато прогрессирующая, фокальная, асимметричная (отличие в 1 балл, если мышечная сила больше 3 баллов; отличие в 2 балла, если мышечная сила меньше или равна 3 баллам) слабость конечностей. Двигательные расстройства выявляются не менее чем в двух двигательных нервах на протяжении более 1 месяца (обычно 6 месяцев). Если симптомы распространяются только на 1 двигательный нерв, то ставится вероятный диагноз.
2. Незначительные чувствительные расстройства в дебюте заболевания (но могут развиваться с течением времени).

Вспомогательные клинические критерии

3. Преобладает поражение верхних конечностей (преобладание поражения нижних конечностей встречается в 10% случаев).
4. Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов в пораженной конечности (редко – повышение).
5. Редкое вовлечение черепно-мозговых нервов в процесс.
6. Крампи и фасцикуляции в пораженной конечности.
7. Положительный ответ на иммуномодулирующее лечение.

Критерии исключения

8. Признаки поражения верхнего мотонейрона.
9. Бульбарные расстройства.
10. Значимые сенсорные нарушения

в дебюте заболевания.

11. Диффузная симметричная слабость в течение первых недель.

Ключевое значение в диагностике ММН имеет электронейромиография (ЭНМГ), в частности стимуляционная. J. Kimura для информативности поиска блоков проведения предложил использовать методику пошагового исследования нерва (метод inching), которая на данный момент является золотым стандартом диагностики заболевания. Данная методика заключается в исследовании 1 или 2 см участка нерва вместо обычных 10 см, что позволяет более точно локализовать участок поражения [1, 4].

Б.М. Гехт с соавторами выделяют блоки проведения 1-й степени – снижение площади последующего М-ответа по отношению к предыдущему в диапазоне от 25 до 49% при увеличении длительности М-ответа не более 15% и блоки проведения 2-й степени – снижение площади последующего М-ответа по отношению к предыдущему на 50% и более по отношению к предыдущему ответу при увеличении длительности М-ответа не более 15% [1].

Электрофизиологические критерии блоков проведения [7]

1. Достоверный блок проведения

- Отсутствует участок снижения потенциала действия двигательной единицы (ПДДЕ) в проксимальном отделе в отличие от дистального отдела при стимуляции не менее 50% длины нерва (лучевого, локтевого, малоберцового).
- Отрицательная амплитуда ПДДЕ при стимуляции дистального отдела нерва с моторным блоком проведения должна быть >20% от нижней границы нормы и >1 mV.
- Увеличение отрицательного пика ПДДЕ от проксимального до дистального участка протяженностью ≤30%.

2. Вероятный моторный блок проведения*

- Отрицательный пик сокращения площади ПДДЕ по

крайней мере на 30% на протяжении длинного сегмента (например, от запястья до локтя или от локтя до подмышечной впадины) нервов верхней конечности с увеличением длительности отрицательного пика ПДДЕ ≤30% от проксимального до дистального отдела, или:

- Отрицательный пик сокращения площади ПДДЕ по меньшей мере 50% (так же как достоверный с увеличением проксимальной отрицательной продолжительности ПДДЕ >30%).

3. Нормальное проведение по чувствительной порции нерва в сегменте верхней конечности с блоком проведения.

В случае наличия у пациентов клинических и электрофизиологических критериев, соответствующих диагнозу ММН, проведение дальнейших диагностических мероприятий, как правило, не требуется. При сомнительных результатах следует применить вспомогательные методы диагностики, которые представлены ниже.

Вспомогательные критерии диагностики ММН

1. Повышенный титр IgM анти-GM1-ганглиозида.
2. Лабораторная диагностика: повышение белка в спинномозговой жидкости (не более 1 г/л).
3. Магнитно-резонансная томография выявляет повышенный сигнал интенсивности в T2-взвешенных изображениях, связанный с диффузным отеком плечевого сплетения.
4. Объективное клиническое улучшение после лечения иммуноглобулинами.

Следует отметить, что высокие титры IgM анти-GM1 сывороточных антител являются наиболее распространенным лабораторным исследованием при ММН. Эти антитела, однако, не являются диагностическим маркером для ММН, так как они могут определяться у больных с другими иммуноопосредованными нейропатиями.

Такие исследования, как биопсия нерва (рис. 1), определение парапротеина в сыворотке крови и моче, определение креатинкиназы, исследование функции щитовидной железы, обычно не рекомендуются пациентам с целью верификации ММН, однако эти тесты могут помочь исключить другие причины нейропатии или выявить сопутствующие заболевания.

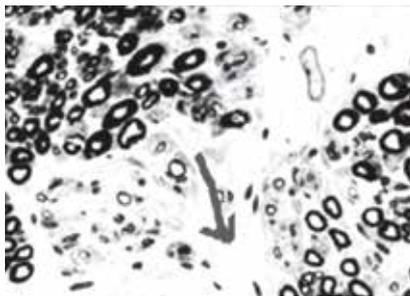


Рисунок 1. Биопсия локтевого нерва в подмышечной области в месте блока проведения. В центре – участок демиелинизации (указан стрелкой), но подлежащие пучки интактны (окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$) [10]

Таким образом, на основании комплексного клинико-лабораторного, электрофизиологического обследования может быть установлен диагноз достоверной, вероятной и возможной ММН. Критерии постановки соответствующего диагноза даны ниже [7].

Диагностические критерии ММН

Достоверная ММН

- Клинические критерии 1, 2 и 8–11 (см. клинические критерии и критерии исключения диагноза ММН) и электрофизиологические критерии 1 и 3 в одном нерве (см. электрофизиологические критерии блоков проведения).

Вероятная ММН

- Клинические критерии 1, 2 и 8–11 и электрофизиологические критерии 2 и 3 в двух нервах.
- Клинические критерии 1, 2 и 8–11 и электрофизиологические критерии 2 и 3 в одном нерве и минимум 2 из вспомогательных критериев (см. вспомо-

гательные критерии диагностики ММН).

Возможная ММН

- Клинические критерии 1, 2 и 8–11, нормальное проведение чувствительности и вспомогательный критерий 4.
- Клинические критерии 1 с клиническими проявлениями в одном нерве, 2 и 8–11 и электрофизиологические критерии 1 или 2 и 3 в одном нерве.

Лечение ММН включает внутривенное введение иммуноглобулинов (общая кумулятивная доза – 2 г/кг в течение 2–5 дней).

Если начальное лечение иммуноглобулином является эффективным, то повторное лечение также следует проводить иммуноглобулином. Частота поддерживающей терапии должна определяться ответом на лечение. Типичные схемы лечения иммуноглобулином: 1 г/кг каждые 2–4 недели или 2 г/кг каждые 1–2 месяца.

Если терапия иммуноглобулином недостаточно эффективна или неэффективна, то может быть рассмотрена возможность иммуносупрессивной терапии, однако нет достоверных данных о ее эффективности. В качестве препарата используют циклофосфамид 1 г/м² в течение 6 месяцев в сочетании с двумя процедурами плазмафереза. Однако токсичность делает циклофосфамид менее желательным вариантом.

Применение кортикостероидной терапии не рекомендуется [11, 12].

Приводим два собственных наблюдения.

Больная Ц., 48 лет, поступила в неврологическое отделение ГБ №7 г. Симферополя с жалобами на онемение IV пальца правой кисти, за-

труднение сгибания пальцев правой руки в кулак, невозможность их сведения и разведения, ограничение активных движений правой кистью (не может удержать чашку, ложку правой рукой), похудение правой кисти.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной в течение двух последних лет, когда возникло ощущение постоянного дрожания в правой кисти, постепенное похудение правой кисти, которые больная связала с профессиональной деятельностью (5 лет работала зачищницей деталей на заводе; труд был сопряжен с упором кистей в лучезапястный сустав о стол). В течение последующих 6 месяцев дрожание кисти регрессировало, но постепенно нарастала мышечная слабость, в результате чего больной пришлось оставить работу.

В сентябре 2011 года больная находилась на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ КБ им. Семашко по поводу аутоиммунного тиреоидита, где в связи с вышеописанными жалобами была осмотрена невропатологом. Дополнительно была проведена МРТ шейного отдела позвоночника и диагностированы: цервикальная миелопатия в виде вялого пареза, преимущественно дистальных отделов верхних конечностей, больше справа, и пирамидной недостаточности нижних конечностей; остеохондроз шейного отдела позвоночника; протрузия диска С6–С7; нестабильность сегмента СIII–IV.

Проведенное лечение (сосудистые, антихолинэстеразные препараты, витамины группы В, физиотерапия) – без эффекта.

Амбулаторное лечение в марте – июне 2012 года по месту жительства



Больная Ц., 48 лет



в связи с прогрессирующей мышечной слабостью в правой кисти было также без эффекта.

Из анамнеза жизни: в возрасте 15 лет был выставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза средней степени тяжести. Также страдает дисметаболической кардиомиопатией, симптоматической артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью I ст., хроническим гастритом.

Неврологический статус: общемозговой симптоматики и патологии со стороны черепно-мозговых нервов не выявлено.

Атрофия межкостных мышц, тенара, гипотенара правой кисти. Деформация правой кисти по типу «когтистой лапы». Незначительная мышечная гипотрофия левой кисти. Снижение мышечной силы в сгибателях правой кисти и пальцев, абдукторах и аддукторах пальцев до 3 баллов. Мышечная сила в левой кисти снижена до 4 баллов. Снижены сухожильные рефлексы с двуглавой, трехглавой мышцы, карпорадиальный справа. Единичные фасцикуляции мышц правого плеча при поколачивании. Гипестезия в зоне иннервации правого локтевого нерва.

Сухожильные рефлексы на нижних конечностях: коленные живые, равномерные; ахилловы снижены. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функция тазовых органов не нарушена.

Данные дополнительных методов обследования: общеклинические анализы в норме.

МРТ шейного отдела позвоночника (27.09.2011 г.): остеохондроз шейного отдела позвоночника, протрузия диска С6–С7. Спинной мозг не изменен.

ЭНМГ (04.12.2012 г.): при стимуляции локтевого и срединного нервов справа амплитуда мышечного ответа значительно снижена, резидуальная латентность повышена, моторная скорость проведения возбуждения снижена. При стимуляции лучевого нерва справа амплитуда мышечного ответа, резидуальная латентность и моторная скорость

проведения возбуждения в норме. При стимуляции кожно-мышечного и подмышечного нервов справа мышечные ответы с *m.biceps brachii* и *m.deltoideus* в пределах нормальных амплитудных значений. При стимуляции срединного нерва слева амплитуда мышечного ответа и резидуальная латентность в норме, скорость проведения возбуждения снижена. При стимуляции локтевого нерва слева амплитуда мышечного ответа, резидуальная латентность и моторная скорость проведения возбуждения в норме. При исследовании F-волны: гигантских и повторных волн нет, по срединному нерву слева и локтевому нерву справа отмечается значительное количество блоков проведения (практически полное отсутствие реализации F-волны). Нарушения проведения возбуждения по чувствительным волокнам не выявлено.

На основании жалоб больной на снижение мышечной силы в правой кисти, хронического прогрессирующего течения заболевания, наличия асимметричных парезов и атрофий дистальных отделов верхних конечностей, а также наличия значительного количества блоков проведения по срединному нерву слева и локтевому нерву справа, по данным ЭНМГ, у пациентки диагностированы: моторная мультифокальная нейропатия с блоками проведения; умеренный парез правой кисти.

Дифференциальная диагностика проводилась с заболеваниями, имеющими похожую клиническую картину, а именно с тоннельной нейропатией, цервикальной миелопатией, боковым амиотрофическим склерозом (БАС), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП).

Тоннельные синдромы чаще дебютируют с развития чувствительных расстройств с присоединением в дальнейшем и двигательных, тогда как атрофия возникает на поздних стадиях. У нашей пациентки наблюдался прежде всего двигательный дефицит с мышечными атрофиями, явно выходящий за рамки мононейропатии при отсутствии значимых сенсорных нарушений в дебюте за-

болевания. Наличие фасцикуляций и множественных парциальных блоков проведения возбуждения на ЭНМГ также не характерно для капканых синдромов [10].

Для цервикальной миелопатии характерно сочетание симметричных амиотрофий и пирамидных нарушений. Диагноз уточняется с помощью нейровизуализации (выявление признаков сдавления дурального мешка на шейном уровне) и ЭНМГ [11].

При наличии БАС у пациентов слабость не ограничивается зонами иннервации нервов и нарастает агрессивнее, интенсивнее формируются амиотрофии, отсутствуют чувствительные расстройства и блоки проведения. Наличие бульбарных расстройств, мышечных фасцикуляций и четких пирамидных знаков, а также быстрое прогрессирование заболевания подтверждают очевидность диагноза БАС [12].

При ХВДП парезы имеют симметричный характер и зачастую распространяются на проксимальные отделы, кроме того, отмечаются более выраженные нарушения чувствительности. Клинически патологические фасцикуляции и начало заболевания с рук позволили исключить ХВДП, которая начинается, как правило, с ног. При ХВДП выявляется выраженное снижение скорости проведения ЭНМГ с увеличением дистальной латенции, отражающее более диффузную демиелинизацию.

Высказывается мнение, что ХВДП и мультифокальная нейропатия представляют собой крайние состояния спектра хронических демиелинизирующих полинейропатий, между которыми возможны переходные формы [2].

Пациент К., 74 лет, находился на стационарном лечении в неврологическом отделении КРУ КТМО «Университетская клиника» с жалобами на слабость, онемение, похудение кистей, затруднение самообслуживания, слабость ног.

Из анамнеза заболевания: болен около 5 лет, когда появились слабость и онемение правой кисти, в дальнейшем присоединилась слабость левой кисти. В течение послед-



Пациент К., 74 лет

них 6 месяцев беспокоит слабость в ногах.

Неврологический статус: общемозговой симптоматики не выявлено. Положительные симптомы орального автоматизма.

Черепно-мозговые нервы: выражена атрофия левой половины языка, фибрилляции левой половины языка. Глотание и фонация не нарушены. Легкая дизартрия. Рефлекс с мягкого неба сохранен. Снижение мышечной силы в сгибателях кистей и пальцев с обеих сторон, больше справа. Гипотрофия межкостных мышц, атрофия гипотенаров больше справа. Гипестезия в зоне иннервации локтевых нервов. Гипотрофия мышц стоп. Сухожильная арефлексия. Походка не нарушена.

МРТ шейного отдела позвоночника: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Протрузии дисков С3–С4, С6–С7. Спинной мозг интактен.

ЭНМГ: признаков поражения мотонейронов не выявлено. Отмечаются ЭНМГ-признаки грубого, преимущественно аксонального поражения моторных и сенсорных волокон всех исследуемых нервов верхних и нижних конечностей. При игольчатой ЭМГ в исследуемых мышцах отмечаются изменения, в большей степени характерные для хронического нейрогенного поражения. Выявлены множественные блоки проведения в моторных волокнах нервов верхних конечностей.

Наличие в клинической картине пациента асимметричных парезов и атрофий дистальных отделов верх-

них конечностей, гипотрофии стоп, поражения подъязычного нерва (выраженная атрофия половины языка с фасцикуляциями); ЭНМГ, свидетельствующая о грубом, преимущественно аксональном поражении моторных и сенсорных волокон всех исследуемых нервов верхних и нижних конечностей с множественными блоками проведения, указывают на атипичный вариант мультифокальной моторной нейропатии с вовлечением подъязычного нерва.

В заключение следует отметить, что моторная мультифокальная нейропатия с блоками проведения является редкой формой аутоиммунной демиелинизирующей нейропатии со своеобразной клинической и электрофизиологической картиной.

Знание критериев диагностики данной патологии и обязательное проведение ЭНМГ необходимы для постановки правильного диагноза и назначения соответствующей терапии. Вместе с тем собственные наблюдения и данные литературы указывают на разнородность больных с ММН, что, в свою очередь, находит подтверждение в анализе патогенетических механизмов, лежащих в основе данной нозологической формы. ■

Список литературы

1. Иосифова О.А. Моторная мультифокальная нейропатия (Клинико-нейрофизиологическое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук: специальность 14.00.13 «нервные болезни», 14.00.16 «патологическая физиология» / О.А. Иосифова. М., 2009. 29 с.
2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью / Н.А. Супонева, С.С. Никитин, М.А. Пирадов [и др.] // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. №1. С. 40–44.
3. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside / A. Pestronk, D.R. Cornblath, A.A. Ilyas [et al.] // Annals of Neurology. 1988. №24. P. 73–78.
4. Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies / Shin J.Oh. – 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 851 p.
5. Cornblath D.R. Reserch criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / D.R. Cornblath // Neurology. 1991. №41. P. 617–618.
6. Donaghy A.M. Multifocal Motor Neuropathy / A.M. Donaghy // Neurology India. 2002. №50. P. 408–416.
7. Gilhus N.E. Multifocal Motor Neuropathy, in European Handbook of Neurological Management / Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2010. 2nd ed. Vol. 1, ch. 21. 580 p.
8. Kaji R. Facts and fallacies on anti-GM1 antibodies. Physiology of motor neuropathies / J. Kimura // Brain. 1999. №122. P. 797–798.
9. Léger J.-M. Clinical Differential Diagnosis of Multifocal Motor Neuropathy / J.-M. Léger, E. Gavriluc // European Neurological Review. 2012. 7(2). P. 124–127.
10. Motor disorders / Edited by David S. Younger. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 548 pages.
11. Sven G. Multifocal Motor Neuropathy: Update on Clinical Characteristics, Pathophysiological Concepts and Therapeutic Options / Sven G. Meuth, Christoph Kleinschnitz // European Neurology. 2010. №63. P. 193–204.
12. Treatment of multifocal motor neuropathy / E. Nobile-Orazio, F. Terenghi, M. Carpo [et al.] // Neurological Science. 2003. №24. P. 251–255.
13. <http://www.mif-ua.com/archive/article/29721>
14. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=67868>
15. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Neurology.patient/6612>

Первые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», 6(68), 2014, стр. 93–98.



* рекомендуются пероральные дозы от 400 мг/день до 800 мг/день. Максимальная доза не должна никогда превышать 1200 мг

Побочные действия

- злокачественный нейролептический синдром (см. «Особые указания»)
- удлинение интервала QT
- желудочковые аритмии, такие как тахикардия типа пируэт или желудочковая тахикардия, которые могут привести к фибрилляции желудочков и остановке сердца
- внезапная смерть (см. «Особые указания»)
Очень часто
- возможны экстрапирамидные симптомы (тремор, мышечная гипертония, усиленная саливация, акатизия, гипокинезия, дискинезия). В большинстве случаев при поддерживающих дозах они носят умеренный характер и частично обратимы без отмены Солиана® при назначении антихолинергических противопаркинсонических средств. Частота экстрапирамидных симптомов, которая носит дозозависимый характер, очень низкая у больных, лечившихся по поводу преимущественно негативных симптомов дозами, равными 50–300 мг/день.

В клинических исследованиях у больных, леченых Солианом®, частота экстрапирамидных симптомов была ниже, чем у больных, получавших галоперидол.

Часто

- возможна острая дистония (спастическая кривошея, окулогирный криз, тризм и т. д.). Она обратима без отмены Солиана® при назначении антихолинергического противопаркинсонического средства.
- сонливость в дневное время суток
- бессонница, тревожность, агитация, фригидность
- запор, тошнота, рвота, сухость во рту
- увеличение массы тела
- повышение уровня пролактина в плазме, которое обратимо после отмены препарата. Оно может вызывать следующие клинические симптомы: галакторию, аменорею, гинекомастию, боль в груди, импотенцию.
- гипотензия

Редко

- поздняя дискинезия, характеризующаяся непроизвольными движениями языка и/или мышц лица, особенно, после длительного приема препарата
- антихолинергические противопаркинсонические средства неэффективны или же могут спровоцировать усиление симптомов.
- судорожные припадки
- гипергликемия (см. «Особые указания»)
- брадикардия
- повышение уровня ферментов печени, главным образом, трансаминаз.
- аллергические реакции
- частота неизвестна
- случаи венозной тромбоэмболии, в том числе случаи легочной эмболии и тромбоза глубоких вен при применении антипсихотических средств (см. «Особые указания»)

Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к амисульприду или к какому-либо из составляющих лекарственного препарата
- больные с известной феохромоцитомой и при подозрении на нее, применяющие антидопаминергические препараты, в т. ч. некоторые бензамиды
- детский возраст до 15 лет из-за отсутствия клинических данных по этой возрастной группе
- лактация
- известные пролактинозависимые опухоли или подозрение на них, например секретирующая пролактин аденома гипофиза и рак груди
- тяжелая почечная недостаточность (КК < 10 мл/мин)
- в комбинации с допаминергическими агонистами не для применения в лечении болезни Паркинсона (каберголин, хинаголд) (см. «Лекарственные взаимодействия»)

Лекарственные взаимодействия

Седативные средства
Лекарственные средства, способные вызывать тахикардию типа пируэт

Противопоказанные комбинации

См. «Противопоказания»

Агонисты допамина не для применения в лечении болезни Паркинсона (каберголин, хинаголд)

Взаимный антагонизм эффектов между агонистами допамина и нейролептиками.

Нерекомендуемые комбинации

См. «Особые указания».

Антипаразитарные средства, способные вызывать тахикардию типа пируэт (галопантрин, ломефантрин, пентамидин)

Допаминергические противопаркинсонические средства (амантадин, бромокриптин, энтаклон, лизурид, перголил, тирибедил, прамипексол, ропинирол, селегилин) и апоморфин.

Другие лекарственные средства, которые могут вызывать тахикардию типа пируэт: противоритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид) и противоритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), и другие лекарственные средства, такие как бепридил, цисарид, дифеманил, миколастин; внутривенный винкамин, моксифлоксацин; эритромицин и спирамицин для внутривенного введения.

Потребление алкоголя.

Леводопа

Метопролол

бета-блокаторы

средства, вызывающие брадикардию

препараты, снижающие концентрацию калия

антигипертензивные средства

нитратные производные и родственные им соединения

См. инструкцию

Особые указания

Как и при использовании других нейролептиков, возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома (гипертермия, ригидность мышц, дисфункция вегетативной нервной системы, нарушения сознания, повышенный уровень креатинфосфокиназы). В случае гипертермии, особенно, на фоне высоких суточных доз, необходимо отменить все антипсихотические препараты.

Солиан® вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Этот эффект, известный своей способностью повышать риск развития тяжелых желудочковых аритмий, например тахикардии типа пируэт, усиливается в случае брадикардии, гипохалиемии, врожденного или приобретенного удлиненного интервала QT (комбинация с лекарственными препаратами, увеличивающими интервал QTc) (см. «Побочные действия»)

Беременность и лактация

Психическое здоровье матери следует поддерживать на протяжении всей беременности, чтобы избежать декомпенсации. Если необходима лекарственная терапия для поддержания психического равновесия, ее нужно начинать и проводить на протяжении всего периода беременности, применяя эффективную дозу. Анализ экспозиции во время беременности не доказал наличия специфических тератогенных эффектов, вызываемых Солианом®.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санofi Витроп Индустрия, Франция
Адрес местонахождения: 6, Boulevard de l'Europe,
21800 QUETIGNY, FRANCE

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ**

Торговое название:

Солиан®.

Международное непатентованное название:

Амисульприд.

Лекарственная форма:

Таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг

Показания к применению

- лечение психозов, в частности, острых и хронических шизофренических расстройств, характеризующихся позитивными симптомами (бред, галлюцинации, нарушения мышления) и/или негативными симптомами (аффективная туплость, эмоциональная и социальная замкнутость), в том числе у больных с преобладанием негативной симптоматики

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 15 лет

Если суточная доза менее или равна 400 мг, ее можно принимать как однократную суточную дозу. При суточной дозе превышающей 400 мг, ее нужно распределить на два приема в день.

Для пациентов с преобладанием негативной симптоматики.

Рекомендуются дозы от 50 до 300 мг в день. Дозу подбирают в индивидуальном порядке. Оптимальная доза составляет около 100 мг/день.

Для пациентов со смешанными негативными и позитивными симптомами:

В начале лечения, дозу необходимо подобрать так, чтобы держать позитивные симптомы под контролем, т. е. 400–800 мг/день. Затем дозу следует корректировать в индивидуальном порядке соответственно ответной реакции больного так, чтобы получить минимальную эффективную дозу.

При острых психотических эпизодах

Приступая к лечению,

- можно начать с внутримышечного способа введения максимальной дозы 400 мг/день в течение нескольких дней, переходя затем на пероральное лечение

PK-LC-5-N0003748 от 08.07.2011

Разрешение №3230 от 30.11.2011 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):
050013 г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б,
телефон: 8-727-244-50-96
факс: 8-727-258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi-aventis.com

Рентгенологический метод в диагностике заболеваний суставов



Светлова М.С.

Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск

Заболевания суставов широко распространены среди населения во всем мире. Диагностика большинства из них предполагает не только оценку клинических проявлений, данных лабораторных тестов, но и применение визуализирующих методик, прежде всего рентгенографии. Несмотря на бурное развитие в последние годы таких современных методов медицинской визуализации, как магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, расширение возможностей ультразвуковой диагностики, рентгенография остается наиболее распространенным методом диагностики и контроля эффективности лечения заболеваний суставов. Это обусловлено доступностью данного метода, простотой исследования, экономичностью и достаточной информативностью.

Рентгенологическое исследование имеет важнейшее значение для установления диагноза заболевания и должно применяться по возможности у каждого больного с поражением суставов. При этом может быть применено несколько рентгенологических приемов (методов): рентгенография, томография, рентгенопневмография. Рентгенография суставов позволяет определить состояние не только костно-хрящевых элементов, составляющих сустав, но и мягких периартикулярных тканей, что иногда имеет значение для диагноза. При выполнении рентгенограмм суставов обязательными являются снимок сустава минимум в 2-х проекциях (в прямой и боковой) и сопоставление пораженного и здорового парных суставов. Лишь при этих условиях на основании рентгенограммы можно с достоверностью судить о состоянии сустава [1].

Нужно иметь в виду, что на начальной стадии заболевания рентгенография не обнаруживает никаких патологических симптомов. Наиболее ранним рентгенологическим признаком при воспалительных заболе-

ваниях суставов является остеопороз эпифизов костей, составляющих сустав. При наличии остеопороза губчатое вещество эпифизов выглядит на рентгенограмме более прозрачным, и на его фоне резко выделяются контуры кости, образованные более плотным кортикальным слоем, который в дальнейшем также может подвергаться истончению. Остеопороз (как диффузный, так и очаговый) развивается наиболее часто при острых и хронических воспалительных заболеваниях суставов. При дегенеративно-дистрофических поражениях суставов на ранних стадиях остеопороз не наблюдается, поэтому данный признак может иметь в таких случаях дифференциально-диагностическое значение. При поздних стадиях артрозов может наблюдаться умеренный остеопороз, сочетающийся с кистовидной перестройкой кости.

Для дегенеративно-дистрофических форм заболеваний суставов характерно уплотнение костного вещества субхондрального слоя эпифизов (замыкающих пластинок суставных поверхностей). Это уплотнение раз-

вивается по мере дегенерации суставного хряща и снижения его буферной функции (как компенсаторное явление). При полном исчезновении хряща, но при сохранении подвижности в суставе, что обычно имеет место при артрозах, на рентгенограмме определяется более выраженный и более распространенный склероз кости. Наоборот, при утере функции сустава наблюдается истончение субхондрального слоя эпифизов даже при сохраненных хрящах.

Важным рентгенологическим признаком является изменение рентгеновской суставной щели, отражающее главным образом состояние суставных хрящей. Расширение суставной щели может наблюдаться при больших выпотах в полости сустава или при утолщении суставного хряща, что имеет место, например, при болезни Пертеса. Гораздо чаще наблюдается сужение суставной щели вследствие дегенеративных изменений, разрушения или даже полного исчезновения хряща. Сужение рентгеновской суставной щели всегда указывает на патологию суставного хряща. Оно может иметь место

как при длительно текущих воспалительных, так и при дистрофических поражениях суставов, прогрессируя с течением заболевания, и, таким образом, не имеет дифференциально-диагностического значения. Полное исчезновение суставной щели наблюдается при воспалительных заболеваниях в случае развития костного анкилоза. При дегенеративных процессах суставная щель никогда полностью не исчезает.

Значительно большее дифференциально-диагностическое значение имеет состояние суставных поверхностей эпифизов. Для воспалительных заболеваний суставов характерны деструктивные изменения суставных поверхностей и прежде всего наличие краевых дефектов кости – так называемых узур. Узур располагаются чаще всего на боковых частях суставных поверхностей, откуда на суставной хрящ «наползает» паннус (грануляционная ткань) [2, 3].

В последние годы в диагностике поражений суставов стали придавать значение кистовидной перестройке костной ткани, которая может наблюдаться как при воспалительных, так и при дегенеративных процессах.

Несмотря на некоторые общие рентгенологические признаки, каждое заболевание суставов имеет свою рентгенологическую картину. В литературе довольно много данных о возможностях рентгенологической диагностики остеоартроза, ревматоидного артрита (РА) и гораздо меньше информации об особенностях рентгенологической картины анкилозирующего спондилоартрита (АС), псориатического артрита (ПА), подагры, т.е. тех заболеваний, с которыми нередко встречаются практические врачи в своей повседневной работе [3].

Итак, АС, или болезнь Бехтерева, – воспалительное заболевание, поражающее позвоночник, крестцово-подвздошные сочленения и периферические суставы. Для рентгенологического обследования пациентов с подозрением на АС необходимо выполнение рентгенограмм крестцово-подвздошного сочленения и позвоночника. При исследовании крестцово-подвздошного сочленения рекомендуется выполнить

3 снимка: 1 – в прямой проекции и 2 – в косой (правый и левый, под углом 45°). При исследовании позвоночника необходима рентгенография в прямой и боковой, а иногда – и в косых проекциях.

Рентгенологические симптомы – самый важный и ранний признак 2-стороннего сакроилеита. Вначале может быть изменен один сустав, через несколько месяцев в процесс вовлекается и второй. Первый признак сакроилеита – нечеткость костных краев, образующих сустав, суставная щель кажется более широкой. Позже возникают краевые эрозии, контуры суставных поверхностей выглядят «изъеденными», неровными, суживается суставная щель. Параллельно развивается периартикулярный склероз, в дальнейшем – анкилоз и облитерация сустава. В большинстве случаев характерная рентгенологическая картина развивается лишь спустя 2 года от начала заболевания, однако иногда уже через 3–4 мес. удается обнаружить ранние признаки сакроилеита.

Другой важный признак – характерное поражение межпозвонковых суставов – размытость суставных пластинок, а затем сужение суставной щели. В итоге формируется анкилоз, суставная щель не просматривается. При этом отсутствуют краевые остеофиты, суставная щель не изменяется, не формируются неартрозы. Этот признак в сочетании с 2-сторонним симметричным сакроилеитом позволяет с уверенностью поставить диагноз АС.

Характерным для АС является образование костных мостиков (синдесмофитов) между прилежащими

позвонками вследствие оссификации периферических отделов межпозвонковых дисков. Раньше всего они возникают у границы грудного и поясничного отделов позвоночника на боковой поверхности. При распространенном образовании синдесмофитов во всех отделах позвоночника появляется симптом «бамбуковой палки».

К менее специфичным рентгенологическим признакам поражения позвоночника при АС относятся:

- образование эрозий в месте соединения фиброзного кольца с позвонком, особенно в передних отделах;
- квадратная форма позвонка (на боковой рентгенограмме);
- окостенение продольных связок, которое проявляется на рентгенограмме во фронтальной проекции в виде продольных лент, а в боковой проекции отчетливо заметно окостенение передней продольной связки;
- анкилоз позвонков, который, как правило, формируется сначала в передних отделах позвоночника (рис. 1).

Вовлечение в процесс тазобедренных и коленных суставов проявляется сужением суставной щели, эрозии обнаруживаются редко. Суставы кистей и стоп поражаются очень редко. Рентгенологически выявляются эрозии, очень сходные с таковыми при РА, однако остеопороз выражен незначительно, изменения часто асимметричны. В грудинно-реберных и грудинно-ключичных сочленениях могут выявляться эрозии и склероз, а в локковом симфизе иногда может отмечаться анкилоз. При

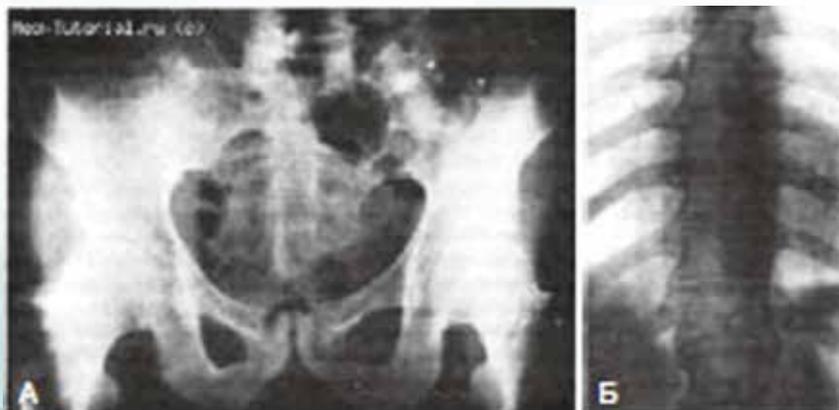


Рисунок 1. А. Анкилоз крестцово-подвздошных сочленений в поздней стадии АС. Б. Синдесмофиты грудного отдела позвоночника в поздней стадии АС

длительном течении в области крыльев тазовых костей и на седалищных буграх можно выявить мелкие экзостозы – «колючий таз».

Таким образом, в течении АС можно выделить следующие рентгенологические стадии:

- рентгенологические признаки болезни на традиционной рентгенограмме не видны;
- выявляются признаки сакроилеита, т.е. отмечается смазанность субхондрального слоя суставов; вначале незначительное расширение, а затем сужение суставной щели; появляются признаки образования эрозий и остеофитов в суставах позвоночника;
- анкилоз крестцово-подвздошных сочленений и симптом «бамбуковой палки»; суставных щелей в межпозвоночных суставах не видно; признаки остеопороза;
- позвоночник имеет вид трубочатой кости, окостеневают диски и все связки, происходит атрофия костей [4–7].

ПА – довольно часто встречающееся заболевание опорно-двигательного аппарата, сочетающееся с поражением кожи псориазом. Рентгенологическая картина ПА имеет ряд особенностей. Так, остеопороз, характерный для многих заболеваний суставов, при ПА явно наблюдается только в дебюте болезни и при мутилирующей форме.

Рентгенологические проявления артрита дистальных межфаланговых суставов довольно типичны. Это эрозивный асимметричный процесс, при котором одновременно обнаруживаются пролиферативные изменения в виде костных разрастаний у оснований и верхушек фаланг, периоститов.

Эрозии, возникнув по краям сустава, в дальнейшем распространяются в его центр. При этом происходит стачивание верхушек терминальной и средней фаланг с одновременным истончением диафизов средних фаланг, а вторая сочленовная поверхность деформируется в виде вогнутости, что создает рентгенологический симптом «карандаши в стакане», или «чашка с блюдцем».

Характерны разрастание костной ткани вокруг эрозий, остеолит дистальных фаланг. Одна кость нередко вдвигается в другую подобно подзорной трубе («телескопический» палец).

При полиартрите, протекающем без поражения концевых суставов, рентгенологическая картина может напоминать РА краевыми эрозиями эпифизов и костными анкилозами суставов, однако развитие анкилозирующего процесса в нескольких суставах одного и того же пальца считается патогномичным для ПА.

Мутилирующая форма ПА, как указывалось выше, проявляется тяжелыми остеолитическими изменениями составляющих суставов костей. Резорбции подвергаются не только эпифизы, но и диафизы костей суставов, вовлеченных в патологический процесс. Иногда поражение затрагивает не только все суставы кистей и стоп, но и диафи-



Рисунок 2. Мутилирующая форма ПА. Тяжелые остеолитические изменения составляющих суставов костей



Рисунок 3. Хроническая тофусная подагра. Внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленных тофусами

зы костей предплечья (рис. 2).

К рентгенологическим изменениям в позвоночнике у больных ПА относят:

- остеопороз позвонков;
- параспинальные оссификаты;
- анкилозы и эрозии межпозвоночных суставов;
- деформацию позвонков;
- синдесмофиты;
- уменьшение высоты межпозвоночных дисков;
- множественный остеофитоз (боковые, передние, задние углы позвонков);
- заострение и вытянутость краев унковертебральных сочленений;
- грыжи Шморля.

Поражение позвоночни-

ка и крестцово-подвздошных сочленений при рентгенографическом исследовании удается выявить у 57% больных ПА, у большинства из которых клинические признаки сакроилеита и спондилоартрита отсутствуют. Иными словами, спондилоартрит протекает скрыто, что необходимо иметь в виду при обследовании больного. Сакроилеит чаще всего бывает 1-сторонним, хотя наблюдается и 2-сторонний симметричный процесс с анкилозированием крестцово-подвздошных сочленений, как при истинном АС.

Таким образом, рентгенологические признаки, помогающие отличить ПА от других воспалительных ревматиче-

ских заболеваний суставов, следующие:

- асимметричность поражения суставов кистей;
- артрит на рентгенограммах может быть без околосуставного остеопороза;
- изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей при отсутствии изменений или небольших изменениях в других мелких суставах кистей;
- осевое поражение 3-х суставов одного пальца;
- поперечное поражение суставов кистей одного уровня (1- или 2-стороннее);
- деструкции концевых фаланг (acroosteoliz);
- концевое сужение (атрофия) дистальных эпифизов фаланг пальцев рук и пястных костей;
- чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов – симптом «карандаш в стакане»;
- костные анкилозы, особенно проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей;
- множественный внутрисуставной остеолит и деструкции эпифизов костей с разнонаправленными деформациями суставов (мутилирующий артрит);
- воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах – сакроилеит (обычно односторонний асимметричный или двусторонний, возможно

отсутствие сакроилеита);

- изменения в позвоночнике (асимметричные синдесмофиты, паравертебральные оссификаты) [8, 9].

Подагра – системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением.

При остром артрите специфические изменения на рентгенограммах не выявляются. Характерные для подагры рентгенологические изменения развиваются обычно не ранее 3-х лет с начала заболевания. При этом одновременно можно наблюдать признаки деструкции, дегенерации и регенерации.

Для подагры типичны внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленные тофусами, которые могут располагаться внутри сустава, но, что особенно примечательно, рядом с ним и даже на некотором отдалении. Хронический подагрический артрит может сопровождаться деструкцией хряща (сужение щели сустава) и развитием краевых костных эрозий. Так называемый «симптом пробойника» – краевые костные эрозии или кистовидные образования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами – наблюдается при подагре нечасто и для нее неспецифичен. Для этого заболевания более характерна возникающая с течением времени выраженная деструкция не только субхондрального участка кости, но и всего эпифиза и даже части диафиза (внутрису-

ставной остеолит). При этом могут наблюдаться значительное расширение «изъеденных» суставных отделов костей и заострение их краев. Костные анкилозы при подагре описаны, но наблюдаются чрезвычайно редко (рис. 3).

Всегда своеобразна при подагре локализация рентгенологических изменений. Обычно наиболее выраженная патология обнаруживается в суставах стоп (в первую очередь в суставах больших пальцев) и кистей. Редкой, но известной локализацией рентгенологических изменений при подагре являются плечевые, тазобедренные, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник. Важно отметить, что деструктивные изменения суставов или внутрикостные кисты рассматриваются как признак «тофусной» подагры.

Костные изменения при подагре редко уменьшаются на фоне специфической терапии, со временем они даже могут несколько увеличиваться. Тофусы, расположенные в мягких тканях, также могут быть обнаружены с помощью рентгенографии, особенно если они кальцифицируются, что отмечается нечасто [1, 3].

Таким образом, в диагностике заболеваний суставов, без сомнения, должен использоваться рентгенологический метод, особенно в повседневной практике врача первичного звена, поскольку каждое из заболеваний имеет свои, характерные только для него рентгенологические признаки. Знание особенностей рентгенологической картины артритов, безусловно, способно помочь практическому врачу в постановке правильного диагноза. ■

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Кишковский А.Н., Тютин Л.А., Есиновская Г.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях. Л.: Медицина, 1987.
3. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000.
4. Агабабова Э.Р. Дифференциальная диагностика серонегативных артритов // Тер. архив. 1986. Т. 58. №7. С. 149.
5. Зедгенидзе Г.А. Клиническая рентгенодиагностика. М., 1984.
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., 1989.
7. Сидельникова С.М. Вопросы патогенеза, диагностики и дифференциального диагноза серонегативных спондилоартритов // Тер. архив. 1986. Т. 58. №6. С. 148.
8. Бадюкин В.В. Ревматология. М.: Литтерра, 2012.
9. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориагический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 27/2014.

Депрессия и инсомния у пациентов с ИБС



Акарачкова Е.С., Котова О.В., Рябоконтъ И.В.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Статья посвящена взаимосвязи между депрессивными расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований, практически каждый пятый пациент с ишемической болезнью сердца страдает депрессией. Сочетание тревожно-депрессивного расстройства и ИБС затрудняет диагностику и лечение обоих заболеваний и ухудшает прогноз. Авторы указывают на необходимость дифференцированного подхода к ведению таких пациентов, особое внимание уделяется коррекции инсомнии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. Последнее обстоятельство связано с широким распространением этого заболевания. По статистике, в Европе ИБС и инсульт головного мозга определяют 90% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, что характеризует ИБС как одно из самых часто встречающихся заболеваний. Актуальность проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза и предупреждения развития фатальных осложнений на сегодняшний день является одним из важных направлений современной медицины. Судьба больных ИБС, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от адекватности проводимого амбулаторного лечения, от качества и своевременности диагностики клинических форм болезни.

Согласно обобщенным результатам нескольких отечественных исследований, среди больных ИБС доля пациентов с расстройствами депрессивного спектра (от 18 баллов и более по шкале CES-D) достигает 55,7%. Достаточно велика и доля пациентов с психопатологически завершёнными депрессивными состояниями (33,1%) [1].

Между депрессивными расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует определенная взаимосвязь, которую стали замечать довольно давно. Так, в 1937 г. В. Malzberg, изучая пациентов с инволюционной меланхолией, обнаружил шестикратное увеличение смертности среди них в сравнении с общей популяцией и впервые выявил ассоциацию депрессии и смертности с ИБС. В 1970-е гг. ученые предложили новые подходы к изучению данной проблемы. В проспективных долгосрочных исследованиях было выявлено увеличение в 3–4 раза риска развития острых коронарных катастроф у пациентов, перенесших депрессивные расстройства. Оказалось, что эмоциональные расстройства коррелируют с более тяжелым течением соматического заболевания и трехкратным увеличением смертности.

Эпидемиологические исследования установили, что частота депрессий на фоне существующей ИБС составляет около 20%, т.е. каждый пятый пациент с ИБС страдает депрессией. Симптоматические депрессии наиболее часто (40%) отмечаются у пациентов с ИБС. Распространенность депрессий в постинфарктном периоде достигает 40–65%, в 18–25% случаев у больных развиваются тя-

желые депрессии, которые длятся не менее года. У данной категории больных значительно повышен уровень инвалидизации, суицида, смерти. Так, большое депрессивное расстройство диагностируется у 16% пациентов в течение первых 10 дней после острого инфаркта миокарда (ОИМ). В то же время достоверно возрастает смертность больных от сердечной недостаточности (СН) после ОИМ с депрессией по сравнению с аналогичной категорией пациентов, но без депрессии. По мнению экспертов ВОЗ, к 2030 г. депрессия станет самым частым заболеванием на планете [9]. Депрессии относятся к наиболее распространенным психическим расстройствам, наблюдающимся у больных ишемической болезнью сердца. По данным J. Strik (2004 г.), частота депрессий среди пациентов с ИБС, наблюдающихся в стационаре, достигает 31%. Т.В. Довженко (2008 г.) отмечает, что симптомы депрессии и тревоги выявляются у 61,45% пациентов с ИБС.

При изучении влияния депрессии на прогноз ИБС выявлено, что депрессия является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС. По данным разных авторов, уровень смертности у пациентов, перенесших



ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии. Значение депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф носит более акцентированный характер у больных с аритмиями, а также у пожилых пациентов с ИБС. Установлено, что при диагностированной депрессии у 70-летнего мужчины вероятность сердечно-сосудистой катастрофы почти в 2 раза выше, чем у мужчины того же возраста без депрессии. Важно отметить, что негативное влияние на прогноз оказывает не только т.н. большая депрессия, но и депрессия легкой степени тяжести. Депрессия ассоциируется с высокой смертностью от СН у больных после ИМ. Так, по данным К.Н. Ladwig et al., у 20,7% пациентов, имевших депрессивный эпизод перед ИМ, ухудшалось состояние вследствие развития СН.

С другой стороны, в ходе специальных исследований было показано, что возникновение и течение некоторых кардиологических заболеваний (гипертония, стенокардия, инфаркт миокарда) непосредственно связаны с нарушением сна. 20% инфарктов миокарда и 15% случаев внезапной смерти приходится на время ночного сна, при этом инфаркты миокарда, развившиеся в ночные часы, имеют более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Приступы стенокардии также часто возникают в вечерние и ночные часы и вызывают инсомнию. Нередко соотношение между субъективными оценками сна и его объективными характеристиками неоднозначны. Так, больные с депрессией часто предъявляют жалобы на полное отсутствие сна в течение многих ночей, что является проявлением псевдоинсомнии (недооценкой сна). Основным симптомообразующим фактором в данном случае является нарушение восприятия собственного сна, связанное с особенностями ощущения времени в ночные часы. Механизмы отрицательного влияния депрессии на прогноз ИБС пока изучены недостаточно. Известно, что, помимо дефектов физиологических характеристик тромбоцитов, у больных депрессией отмечается снижение контроля за частотой сердечных сокращений и сердечным ритмом как следствие нарушенного баланса в ав-

тономной нервной системе. При проведении у больных с депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами холтеровского мониторирования ЭКГ обнаружена пониженная вариабельность сердечного ритма, причем степень ее снижения коррелирует с выраженностью симптоматики: чем выраженнее депрессия, тем более низкая вариабельность сердечного ритма. Пониженная вариабельность сердечного ритма, отражающая сниженный парасимпатический тонус, приводит к несбалансированной симпатической стимуляции сердца, что способствует развитию желудочковых аритмий, повышенной адгезивности тромбоцитов и может стать причиной повышенной сердечно-сосудистой смертности. Свидетельством нарушенного контроля у больных депрессией со стороны автономной нервной системы являются данные о том, что у пациентов с ИБС и депрессией снижена барорецепторная чувствительность. Еще один механизм, объясняющий связь между депрессией и повышенной смертностью у больных ИБС, – влияние депрессии на приверженность больных к лечению. При наличии депрессии больные ИБС реже придерживаются здорового образа жизни, не выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, режиму физической активности, ограничению алкоголя. Депрессивная и тревожно-депрессивная симптоматика отрицательно влияет и на приверженность больных к рекомендованной кардиологом медикаментозной терапии. У больных ИБС, страдающих депрессией, затруднено проведение реабилитации и мероприятий по вторичной профилактике. Сочетание психической патологии и ИБС усложняет диагностику и процесс лечения обоих заболеваний и ухудшает прогноз [10]. Для депрессивного синдрома характерно сниженное настроение (тоска), раздражительность и тревожность или их сочетание. Имеют место неуверенность в себе, сниженная самооценка, недовольство собой, чувство вины, снижение способности получать удовольствие, утрата интереса к обычной деятельности, потеря привязанностей, замкнутость, ощущение безнадежности, беспомощность,

повышенная зависимость, в тяжелых случаях возникают мысли о смерти или самоубийстве. К соматическим проявлениям депрессии относятся психомоторное торможение, утомляемость. Отмечают характерное нарушение сна – бессонницу в ранние утренние часы. Тревога и депрессия могут проявляться только соматическими расстройствами, когда пациенты жалуются лишь на нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, не сообщая об эмоциональном дискомфорте.

При изучении влияния депрессии на прогноз ИБС выявлено, что депрессия является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС. По данным разных авторов, уровень смертности у пациентов, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии

ИБС может явиться причиной развития и видоизменения течения депрессии (нозогенные, соматогенные – сосудистые депрессии). В свою очередь, депрессии рассматриваются как независимый фактор риска ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии. Аффективные расстройства могут не только провоцировать обострения ИБС (ОКС), но и оказывать неблагоприятное воздействие на формирование симптоматики и течение соматического страдания (рецидивирующие, продолжительные приступы стенокардии, нарушения сердечного ритма, высокая частота коронарных катастроф). Депрессивные расстройства рассматриваются в качестве важного фактора, повышающего смертность у больных ИБС. Так, при сравнении данных о летальности после ИМ у больных, не обнаруживающих аффективных расстройств, и у лиц, страдающих депрессией, оказывается, что превышение показателя смертности у больных с коморбидными ИМ и депрессиями над аналогичным показателем у пациентов без аффективных расстройств составляет 13,5% через 6 мес. и 14% – через 18 мес. после коронарной катастрофы [13]. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями депрессия часто сочетается с нарушением суточных

ритмов. Выделяют два варианта расстройств сна у кардиологических больных:

- бессонница ранних пробуждений;
- расстройство наступления сна с бессонницей частых пробуждений.

Инсомнические нарушения при бессоннице ранних пробуждений представлены преждевременным прекращением сна, сокращением его продолжительности, отсутствием чувства отдыха. Пациенты «приспосабливаются» к нарушениям сна, подстраивая под них свой распорядок дня.

Расстройство наступления сна с бессонницей частых пробуждений характеризуется трудностями засыпания, частыми ночными пробуждениями, зачастую в сочетании с кошмарными сновидениями. Проявления бессонницы манифестируют при появлении или усилении тревожных опасений по поводу исхода сердечно-сосудистого заболевания, страха развития в ночные часы инфаркта миокарда и/или инсульта, а также смерти во время сна.

Сердечно-сосудистые расстройства сами по себе создают условия для нарушения циркадианных ритмов человека. Расстройства циркадианного ритма сна представлены типом запаздывающей и преждевременной фазы сна. Первая характеризуется трудностями инициации и окончания сна в желаемое (социально приемлемое) время. При сдвиге биологического ритма *сон – бодрствование* на более раннее время развивается расстройство циркадианного ритма сна, тип преждевременной фазы сна. Для больных с этим нарушением характерны ранние утренние и ночные пробуждения с невозможностью дальнейшего засыпания. К имеющимся циркадианным изменениям присоединяется и нарушение сна, обусловленное как самим течением сердечно-сосудистого заболевания, так и психическими нарушениями, которые сопровождают и утяжеляют лечение и прогноз данной патологии.

На основании анализа литературных данных и клинического опыта врачей-психиатров, работающих в кардиологических стационарах, можно сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода

в лечении инсомнии при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Такой подход подразумевает определение терапевтической тактики на основании признаков, в частности психопатологических синдромов, клинических проявлений соматического заболевания. Необходимо также учитывать степень тяжести соматического состояния пациента, особенности клинической картины, наличие сопутствующей патологии, а также его социальный статус.

Лечение инсомний осуществляется разными медикаментозными и немедикаментозными способами, но, как правило, должно начинаться с улучшения гигиены и режима сна, устранения стрессовых, возбуждающих (кофе, алкоголь) и мешающих сну (шум, яркий свет) факторов, гипно- или психотерапии, ауторелаксации и т.д. Эти методы нередко эффективнее приема снотворных средств.

С целью коррекции нарушений сна у пациентов кардиологического профиля традиционно применяются препараты бензодиазепинового ряда, хотя они не во всем удовлетворяют требованиям эффективности и безопасности. Наиболее эффективны анксиолитики (бензодиазепины) при тревожно-фобическом синдроме как причине нарушенного сна, особенно при острой ситуационной инсомнии. Назначать бензодиазепины следует с осторожностью. Необходимо помнить о возможности привыкания к данным препаратам. У пожилых пациентов можно спровоцировать синдром апноэ во сне. Кроме этого, на фоне приема данных препаратов часто отмечается чрезмерный седативный эффект, который тяжело воспринимается кардиологическими больными, страдающими астенией. Нередко наблюдается усиление когнитивного дефицита, что способствует социальной дезадаптации. Некоторые бензодиазепины могут вызывать сосудистую гипотонию у лиц пожилого возраста и у пациентов с нарушениями сосудистого тонуса. У больных с ишемической болезнью сердца возможно развитие рефлекторной тахикардии.

При определении у пациента проявлений депрессии (как явной, так и маскированной), а также при инсомнии, вызванной депрессией, в качестве

препаратов, улучшающих сон, нужно использовать антидепрессанты. Основными особенностями применения антидепрессантов у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются приоритет оценок переносимости и индивидуальной чувствительности над эффективностью и мощностью психотропных препаратов, а также многофакторность процессов, влияющих на конечный терапевтический результат. При этом на первый план выступает не столько оценка степени выраженности лечебного воздействия на основные характеристики психического расстройства, сколько достижение баланса между полнотой реализации психофармакологического эффекта препарата с минимальной выраженностью его побочных действий.

Сердечно-сосудистые расстройства создают условия для нарушений циркадианных ритмов человека. К ним присоединяется нарушение сна, обусловленное как самим течением сердечно-сосудистого заболевания, так и психическими нарушениями, которые сопровождают и утяжеляют лечение и прогноз данной патологии.

Сегодня существует большой выбор современных антидепрессантов, позволяющих осуществлять рациональный выбор препарата конкретному больному. К основным классам антидепрессантов относятся:

- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) необратимого и обратимого действия;
- трициклические антидепрессанты (ТЦА);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- препараты «двойного» действия (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН) и др.

СИОЗС – наиболее безопасная в применении группа препаратов в общей врачебной практике, которые обладают широким спектром фармакологической активности, оказывая выраженные антидепрессивный, анксиолитический и антипанический эффекты. К указанной группе препаратов относят, в частности, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин и циталопрам. Благоприятное соотно-



шение эффективность/безопасность позволяет рассматривать СИОЗС в качестве препаратов первого ряда в гериатрической практике. По сравнению с ТЦА препараты СИОЗС характеризуются практически полным отсутствием антихолинергического, антиадренергического и антигистаминного действий. Их назначение не требует титрования дозы. Большинство СИОЗС имеют длительный период полувыведения (около суток), позволяющий применять их 1 раз в день, а также обуславливает меньший риск развития синдрома отмены в случае резкого прекращения лечения. К частым побочным эффектам в начале лечения препаратами СИОЗС, связанным с повышением серотонинергической активности в желудочно-кишечном тракте, относится тошнота, однако она, как правило, проходит в течение первой недели лечения.

В схему лекарственной терапии депрессии с инсомнией должны входить эффективные снотворные препараты (доксиламин, зопиклон, золпидем, залеплон) для достижения быстрой компенсации нарушенного сна в первые 2 нед. от начала лекарственной терапии, пока не проявится действие антидепрессантов – препаратов основного ряда лечения депрессии, т.к. это способствует, в частности, большему взаимопониманию между врачом и пациентом и частично облегчает состояние больного. Одним из современных снотворных препаратов, назначаемых при инсомнии в настоящее время, является Ва-

локордин-Доксиламин, в состав которого входит доксиламина сукцинат.

Доксиламина сукцинат относится к классу этаноламинов из группы блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов и оказывает седативное и атропиноподобное действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не оказывая отрицательного влияния на фазы сна. Длительность действия доксиламина от 3 до 6 ч. Препарат принимают с достаточным количеством жидкости (воды) за 30 мин. – 1 ч. до сна. Разовая доза препарата Валокордин-Доксиламин для взрослых составляет 22 капли (что соответствует 25,0 мг доксиламина сукцината). При серьезных нарушениях сна пациент может принять максимальную дозу препарата – 44 капли (что соответствует 50,0 мг доксиламина сукцината). Общая суточная доза не должна превышать 44 капли. Противопоказаниями к применению Валокордина-Доксиламина являются глаукома, затрудненное мочеиспускание, обусловленное доброкачественной гиперплазией предстательной железы, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 15 лет, повышенная чувствительность к препарату. Эффективность и безопасность доксиламина у больных с нарушениями сна, в т.ч. и при наличии соматической патологии, подтверждена целым рядом исследований, в ходе которых было продемонстрировано снижение длительности засыпания у таких пациентов, увеличение продол-

жительности сна, удлинение времени фазы быстрого сна, улучшение индекса качества сна. Необходимо помнить, что длительность назначения любых снотворных препаратов не должна превышать 3 нед. (оптимально 10–14 дней). За этот срок, как правило, не формируются привыкание и зависимость, а также не возникает проблемы отмены препарата. Пациентам старших возрастных групп следует назначать половинную (по отношению к больным среднего возраста) суточную дозировку снотворных препаратов. Форма выпуска Валокордина-Доксиламина в виде капель очень удобна, в данном случае для титрования дозы препарата.

В схему лекарственной терапии у пациентов с депрессией и инсомнией должны входить эффективные снотворные препараты (доксиламин, зопиклон и др.) для достижения быстрой компенсации нарушенного сна в первые 2 нед. от начала лечения антидепрессантами

Если при индивидуальной неудовлетворенности длительностью сна объективно (полисомнографически) зарегистрированы 6 и более часов сна, назначение снотворных препаратов представляется неэффективным и следует применять психотерапию. Больным, длительно получающим снотворные препараты, необходимо проводить «лекарственные каникулы», что позволяет уменьшить дозу этого препарата или сменить его. В этих периодах можно использовать фитотерапию. ■

Список литературы

1. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.В. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., 2008.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Любшина О.В. Применение антидепрессантов в кардиологии. Леч. врач, 2001, 7: 34–9.
3. Довженко Т.В. Расстройства депрессивного спектра с кардиологическим синдромом у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (клиника, диагностика, терапия). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
4. Дробижев М.Ю., Дробижева К.Ю. Клинико-экономический анализ программы КОМПАС. Обзор. психiatr, и мед. психол. им. М.В. Бехтерева, 2006, 1(03): 12–7.
5. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон. М.: Нейромедиа, 2004.
6. Копьтов Ф.Ю., Медведев В.Э., Никитина Ю.М. Прогностическое значение психических и патохарактерологических расстройств в прогрессировании ИБС. Кардиол. и сер.-сосуд. хир, 2008, 3(1): 24–7.
7. Полуэтов М.Г., Левин Я.И. Расстройства сна и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии, 2010, 9: 70–75.
8. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.
9. Смулевич А.Б., Медведев В.Э. Психические расстройства у больных с инфарктом миокарда. А.Л. Сыркина, Н.А. Новикова, С.А. Терехина. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010.
10. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокордиология. М., 2005.
11. Aumiller J. Depressive and sleepless: caution of myocardial infarct risk. Secondary risk factors. MMW Fortschr. Med., 2009, 14(151 (20)): 18–19.
12. Olie J.P., Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C}-antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 661–73.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2014, стр. 50–54.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Валокордин®-Доксиламин

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и фармацевтической деятельно-
сти Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 26.03.2013 года №288

Торговое название

Валокордин®-Доксиламин

Международное непатентованное название

Доксиламин

Лекарственная форма

Капли для приема внутрь 25 мг/мл

Состав

100 мл препарата содержит
активное вещество - доксилamina сукцинат – 2,5 г,
вспомогательные вещества: этанол 96%, вода очи-
щенная, масло мятное

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор с мятным запахом

Фармакотерапевтическая группа

Другие снотворные и седативные средства
Код АТХ N05CM

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь доксиламин быстро и практи-
чески полностью всасывается. Действие препарата
начинает проявляться в течение 30 минут, макси-
мальная концентрация в сыворотке крови 99 нг/мл
обнаруживается через 2,4 часа после перорального
приема дозы 25 мг. Продолжительность действия со-
ставляет от 3-х до 6-ти часов.

Доксиламин метаболизируется преимущественно в
печени. Были обнаружены N-десметил доксиламин,
N,N-дидесметил доксиламин и их N-ацетил конъю-
гаты. Период полувыведения исходного соединения
колеблется в пределах от 10,1 до 12 часов. Большая
часть принятой дозы (ок. 60%) выводится в неизмен-
ном виде с мочой, а оставшаяся часть элиминиру-
ется различными метаболическими путями.

Фармакодинамика

Доксиламин сукцинат – это антигистаминный препа-
рат (производное моноэтанолamina) с седативными
свойствами. Антигистаминные препараты, которые
также называют антагонистами H₁-рецепторов, хо-
рошо известны тем, что оказывают успокаиваю-
щее действие на человека. Доксиламин ослабляет
многие эффекты эндогенного гистамина, блокируя
H₁-рецепторы. Угнетающее действие на ЦНС веро-
ятнее всего обусловлено его высоким сродством к
H₁-рецепторам в мозге.

Доксилamina сукцинат, благодаря его седативным
свойствам, используется для краткосрочного лече-
ния нарушений сна. Доксилamina сукцинат улучшает
сон, продолжительность засыпания уменьшается, а
продолжительность сна увеличивается.
Многие антагонисты H₁-рецепторов ингибируют дей-
ствие ацетилхолина на мускариновые рецепторы.
Антихолинергические свойства не играют роли в эф-
фективности доксилamina.

Показания к применению

симптоматическое лечение периодических наруше-
ний сна (нарушений засыпания и поддержания сна)
у взрослых.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Если врач не назначил иначе, разовая доза препарата
Валокордин®-Доксиламин для взрослых составляет

22 капли (что соответствует 25 мг доксилamina сук-
цината). При стойких нарушениях сна, пациент может
принять до 44 капель Валокордин®-Доксилamina
(50 мг доксилamina сукцината) – максимальная доза.
Не следует превышать максимальную суточную дозу.
Пациентам с нарушениями функций почек или пече-
ни, пожилым и ослабленным пациентам, которые
могут быть более чувствительны к действию докси-
лamina, следует уменьшить дозу препарата.

Капли следует принимать с достаточным количе-
ством жидкости (воды) за ½ часа – 1 час до сна.
После приема препарата Валокордин®-Доксиламин
важно обеспечить необходимую продолжительность
сна, что позволит избежать снижения быстроты ре-
акции утром. При острых нарушениях сна следует
ограничиться однократными приемами. Не позднее
чем через 14 дней после начала ежедневного приме-
нения необходимо начать постепенно снижать дозу
препарата.

Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценива-
ется следующим образом:

очень часто (часто (иногда (редко (очень редко (<
1/10.000),

неизвестно (частота не может быть установлена на
основании имеющихся данных)

Со стороны кровяной и лимфатической системы:

В исключительных случаях после применения анти-
гистаминных препаратов могут иметь место измене-
ния картины крови: лейкопения, тромбоцитопения и
гемолитическая анемия. В очень редких случаях на-
блюдались апластическая анемия и агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы:

У пациентов с феохромоцитомой прием антигиста-
минных препаратов может привести к увеличению
выброса катехоламинов.

Психические расстройства:

К побочным действиям, зависящим от индивидуаль-
ной чувствительности и принятой дозы, относятся:
замедленная реакция, нарушение концентрации,
депрессия. Кроме того, возможно развитие так на-
зываемых «парадоксальных» реакций (беспокойство,
возбуждение, напряжение, бессонница, ночные кош-
мары, спутанность сознания, галлюцинации, тремор).
Резкая отмена препарата после длительного приме-
нения может привести к усугублению нарушений сна.

Зависимость:

При применении доксилamina сукцината, как и при
применении других снотворных средств, может раз-
виваться физическая и психическая зависимость.
Риск возникновения зависимости возрастает с по-
вышением дозы и увеличением продолжительности
лечения и выше у пациентов с алкогольной, лекар-
ственной или наркотической зависимостью в анам-
незе.

Rebound-бессонница (усиление исходных симпто- мов):

Резкое прекращение приема доксилamina сукцината
даже после короткого курса лечения может сопро-
воджаться временными нарушениями сна. Поэтому
рекомендуется, в случае необходимости, завершать
лечение, постепенно уменьшая дозу.

Антероградная амнезия:

Снотворные средства даже в терапевтических до-
зах могут вызвать антероградную амнезию, особен-
но в первые часы после приема. Риск повышается
с увеличением дозы, однако может быть снижен
благодаря продолжительному и непрерывному сну
(7-8 часов).

Со стороны нервной системы:

Головокружение, головная боль, сонливость. В ред-
ких случаях возможны церебральные судороги.

Со стороны органов зрения:

Расстройство accommodation, повышение внутриглаз-
ного давления

Со стороны уха и ушного лабиринта:

Шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Тахикардия, нарушение сердечного ритма, гипотен-
зия, гипертензия и декомпенсированная сердечная
недостаточность. В некоторых случаях наблюдались
изменения ЭКГ.

Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения:

Сгущение секрета, бронхообструкция и бронхоспазм
могут привести к нарушению функции легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Могут проявиться вегетативные побочные эффекты:
сухость во рту, запор, тошнота, рвота, диарея, поте-
ря или повышение аппетита, эпигастральные боли; в
очень редких случаях - опасная для жизни парали-
тическая кишечная непроходимость.

Со стороны печени и желчного пузыря:

Имеются сообщения о нарушениях функции печени
(холестатической желтухе) на фоне антигистаминной
терапии.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Имеются данные об аллергических кожных реакциях,
фотосенсибилизации и нарушении терморегуляции в
период лечения антигистаминными препаратами.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединитель- ной ткани:

Мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нарушение мочеиспускания.

Общие расстройства и реакции в месте введения
препарата:

Ощущение заложенности носа, утомленность, сла-
бость.

Развитие привыкания:

Длительный прием седативных и (или) снотворных
средств может привести к потере эффективности -
толерантности.

Примечание: Тщательный индивидуальный подбор
дозировки позволяет сократить частоту и выражен-
ность побочных реакций. Вероятность возникнове-
ния побочных действий у пожилых пациентов выше.
У этой группы пациентов также повышен риск потери
сознания (обморка).

Противопоказания

- повышенная чувствительность (аллергия) к дей-
ствующему веществу или другим компонентам
препарата
- повышенная чувствительность (аллергия) к анти-
гистаминным препаратам
- приступ астмы
- глаукома
- врожденный синдром удлинённого интервала QT
- феохромоцитомы
- гипертрофия предстательной железы с наруше-
нием оттока мочи
- острые отравления алкоголем, седативными, бо-
леутоляющими или психотропными средствами
(нейролептиками, транквилизаторами, антиде-
прессантами, препаратами лития)
- эпилепсия
- лечение ингибиторами моноаминоксидазы

Пациенты, страдающие бронхиальной астмой или
другими респираторными заболеваниями, кото-
рые характеризуются повышенной чувствитель-
ностью дыхательных путей, не должны применять
Валокордин®-Доксиламин, в связи с тем что он со-
держит мятное масло, вдыхание которого может вы-
звать бронхиальный спазм.

Лекарственные взаимодействия

Применение Валокордин®-Доксилamina одновре-
менно с лекарственными средствами угнетающими
ЦНС (например, нейролептиками, транквилизатора-
ми, антидепрессантами, снотворными средствами,
анальгетиками, анестетиками, противоэпилепти-
ческими средствами) может усилить действие этих пре-

паратов. Необходимо соблюдать осторожность при сочетании с прокарбазином или другими антигистаминными препаратами из-за возможного взаимного усиления угнетающего действия на ЦНС. Во время лечения препаратом Валокордин®-Доксиламин не следует употреблять алкоголь, поскольку алкоголь может непредсказуемо усиливать действие доксиламина сукцината.

Результаты эксперимента на мышах показывают дозозависимое повышение ферментативной активности цитохрома P450 (CYP450) в печени. Применение доксиламина привело к значительной индукции ферментов CYP2B и умеренной индукции CYP3A и CYP2A. Нельзя исключить взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются при участии этих CYP ферментов (например, антиаритмические средства, ингибиторы протеазы, нейрорепелтики, бета-адреноблокаторы, иммунодепрессанты, противосудорожные средства).

Антихолинергический эффект доксиламина сукцината может быть непредсказуемо увеличен и пролонгирован при одновременном приеме с другими лекарственными средствами, обладающими антихолинергическим действием (например, атропином, бипериденом, трициклическими антидепрессантами). Доксиламина сукцинат нельзя сочетать с ингибиторами моноаминоксидазы. Антихолинергическое действие доксиламина сукцината при одновременном приеме с ингибиторами моноаминоксидазы может усиливаться, что может проявиться опасной для жизни паралитической кишечной непроходимостью, задержкой мочеиспускания или острой глаукомой и т.д. Кроме того, взаимодействие между доксиламином и ингибиторами моноаминоксидазы может привести к гипотензии и угнетению центральной нервной системы. При необходимости проведения краткосрочной терапии, следует сделать небольшой перерыв между двумя курсами лечения. При одновременном применении Валокордин®-Доксиламина с гипотензивными препаратами центрального действия (например, гуанабенз, клонидин, альфа-метилдопа) возможно усиление седативного действия. Признаки начинающегося поражения внутреннего уха (шум в ушах, головокружение, помрачение сознания), вызванного приемом ототоксичных препаратов (таких как аминогликозиды, салицилаты, мочегонные средства), может замаскировать их одновременный прием с антигистаминными препаратами. После лечения доксиламином сукцинатом результаты кожных проб могут быть ложноотрицательными. Для лечения гипотонии пациентам, принимающим доксиламина сукцинат, нельзя применять эпинефрин (адреналин), потому что в этом случае эпинефрин (адреналин) может усилить гипотензию. При тяжелых шоковых состояниях можно применять норэпинефрин (норадреналин). Одновременный прием лекарственных средств, обладающих фотосенсибилизирующим действием, и антигистаминных препаратов может привести к усилению фотосенсибилизации.

Особые указания

Не все расстройства сна требуют медикаментозной терапии. Часто расстройства сна связаны с ухудшением состояния здоровья или душевными расстройствами и могут быть устранены другими способами или лечением основного заболевания. Не следует проводить длительное лечение хронических нарушений сна (включая нарушения засыпания и поддержания сна) препаратом Валокордин®-Доксиламин без консультации врача.

Валокордин®-Доксиламин необходимо с осторожностью применять при

- нарушениях функции печени
- сердечной недостаточности и гипертонии
- хронической одышке и астме
- гастроэзофагеальном (желудочно-пищеводном) рефлюксе
- пилоростенозе
- ахалазии кардии

Валокордин®-Доксиламин необходимо применять с особой осторожностью пациентам с очаговыми по-

ражениями коры головного мозга или судорожными припадками в анамнезе, поскольку даже небольшие дозы препарата могут спровоцировать тонико-клонические эпилептические приступы.

Необходимо принять во внимание, что даже сравнительно невысокие дозы доксиламина сукцината могут спровоцировать судороги у пациентов с органическими поражениями головного мозга и судорогами в анамнезе. Рекомендуется проводить ЭЭГ (электроэнцефалографию). Противосудорожная терапия не должна прерываться во время применения препарата Валокордин®-Доксиламин.

Во время лечения антигистаминными препаратами рекомендуется проводить регулярный контроль функции сердца, так как имеются сообщения об изменениях ЭКГ, в частности изменениях фазы реполяризации. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и в больших дозах недостаточностью. Особую осторожность необходимо проявлять при лечении пациентов с артериальной гипертензией, поскольку антигистаминные препараты могут повышать кровяное давление.

Резкая отмена препарата после длительного применения может привести к усугублению нарушений сна. При применении доксиламина сукцината, как и при применении других снотворных средств, может развиваться физическая и психическая зависимость. Риск возникновения зависимости возрастает с повышением дозы и увеличением продолжительности лечения и выше у пациентов с алкогольной, лекарственной или наркотической зависимостью в анамнезе.

Резкое прекращение приема доксиламина сукцината даже после короткого курса лечения может сопровождаться временными нарушениями сна. Поэтому рекомендуется, в случае необходимости, завершать лечение, постепенно уменьшая дозу.

Валокордин®-Доксиламин не назначают детям и подросткам. Валокордин®-Доксиламин содержит 55 об.% этанола (этилового спирта). Что составляет до 0,9 г этилового спирта в одной дозе препарата (соответствует 21,87 мл пива или 9,11 мл вина). Препарат может быть опасен для людей, страдающих алкоголизмом.

Содержание спирта следует принимать во внимание беременным и кормящим женщинам, детям, пациентам из групп риска, например, с заболеваниями печени или эпилепсией.

Беременность и лактация
Валокордин®-Доксиламин в период беременности следует применять только когда предполагаемая польза превышает возможный риск.

Поскольку действующее вещество проникает в грудное молоко, кормление грудью во время лечения должно быть прекращено.

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

Препарат может оказывать отрицательное влияние на быстроту реакции, способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В особенности при одновременном употреблении лекарственного препарата и алкоголя. Поэтому следует избегать вождения автомобиля, работы с механизмами и других потенциально опасных видов деятельности, по крайней мере, в течение первой фазы лечения.

Передозировка

Симптомы интоксикации:

- от сонливости до комы, иногда с нервным возбуждением и делирием
- антихолинергические эффекты: расплывчатое зрение, острая глаукома, угнетение перистальтики кишечника, задержка мочеиспускания
- сердечно-сосудистая система: гипотензия, тахикардия или брадикардия, вентрикулярная тахикардия, остановка сердца
- гипотермия или гипертермия
- церебральные судороги
- респираторные осложнения: цианоз, угнетение дыхания, апноэ, аспирация

Известны случаи развития рабдомиолиза в результате отравления доксиламином сукцинатом.

Lee и Lee (2002) сообщили о случае, когда в результате приема пациентом из-за стойкой бессонницы 500 мг доксиламина развился острый панкреатит и острая почечная недостаточность.

Лечение симптоматическое и основывается на общих принципах лечения отравлений со следующими особенностями:

- при приеме внутрь большого количества препарата проводят промывание желудка или искусственно вызывают рвоту
- аналептики противопоказаны, поскольку из-за возможного снижения судорожного порога, вызванного приемом препарата Валокордин®-Доксиламин, повышается риск возникновения церебральных судорог.
- при гипотонии из-за парадоксального усиления действия не назначают средства, действующие на сердечно-сосудистую систему по типу эпинефрина (адреналина), а применяют средства типа норэпинефрина (норадреналина), например, медленная капельная инфузия норэпинефрина (норадреналина) или ангиотензинамид. Необходимо избегать использования бета-агонистов, поскольку они могут усилить вазодилатацию
- при тяжелом отравлении (потеря сознания, сердечная аритмия) или возникновении антихолинергического синдрома в условиях интенсивной терапии (контроль ЭКГ) можно применить антидот физостигмина салцилат
- при повторяющихся эпилептических приступах назначают противосудорожные препараты, но, из-за повышенного риска угнетения дыхания, только в том случае, когда есть возможность проводить искусственную вентиляцию легких.

Гемодиализ, гемофильтрация и перитонеальный диализ не были изучены в случаях передозировки доксиламином и вряд ли могут быть эффективны ввиду большого объема распределения. Эффективность форсированного диуреза не установлена.

Форма выпуска и упаковка

По 20 мл и 50 мл препарата разливают во флаконы из коричневого стекла, с вертикальной капельницей из полиэтилена и завинчивающейся крышечкой из полипропилена.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года

Период применения после вскрытия флакона 6 месяцев.

Не применять после истечения срока годности!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Кревель Мойзельбах ГмБХ, Кревельштрассе, 2

Д-53783 Айторф, Германия

Тел.: +49 2243 / 87-0

Факс: +49 2243 / 87-175

Владелец регистрационного удостоверения

Кревель Мойзельбах ГмБХ, Германия

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

Адрес: ТОО «КФК Медсервис Плюс»

050004, Республика Казахстан,

город Алматы, улица Маметовой, 54

Телефон/факс: (727) 279 98 21

Адрес электронной почты:

pharmanadzor@medservice.kz

Концептуальные основы экзистенциально-личностного восстановления больных с первым психотическим эпизодом



Осокина О.И.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк

Статья посвящена проблеме функционального восстановления больных с первым психотическим эпизодом в рамках личностно-ориентированного подхода к оказанию психиатрической помощи. Рассмотрена структура системы экзистенциально-личностного восстановления для данной категории больных. Изучены механизмы процесса передачи пациентам полномочий по осознанному управлению своим заболеванием с учетом реконструкции личностной направленности и экзистенциальных параметров человеческого бытия.

Современные взгляды на первый психотический эпизод (ППЭ) определяют необходимость выделения его в отдельную категорию, которая требует дифференцированного подхода к диагностике и лечению, создания профильных отделений, мультидисциплинарных бригад, новых реабилитационных систем и программ для пациентов и их микросоциального окружения. Являясь собирательным, понятие «первый психотический эпизод» объединяет по синдромальному принципу схожие между собой острые состояния нарушения психики, которые проявляются нарушением мышления, бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением, нарушенным аффектом и дезориентировкой [7].

Переживание пациентами психиатрического опыта расценивается ими как кризисная жизненная ситуация. Перенесенный

ППЭ приводит к дезинтеграции психической деятельности, что отражается на целостности и адекватности восприятия больными образа своего «Я», приводит к нарушению самоидентичности, блокирует потребность в личностном росте и самореализации. Психиатрический опыт связан не только с субъективным переживанием пациентами психотической реальности, но и с самим фактом госпитализации, необходимостью принимать психотропные средства, изоляцией, столкновением с режимами психиатрических отделений, получением психиатрического диагноза, постановкой на диспансерный учет и т.д. Таким образом, ППЭ затрагивает не только психическую деятельность человека, но и социальные аспекты его жизни, создавая потенциальные риски для личности больного – риск нарушения функционирования в семье, на работе, потери финансовой

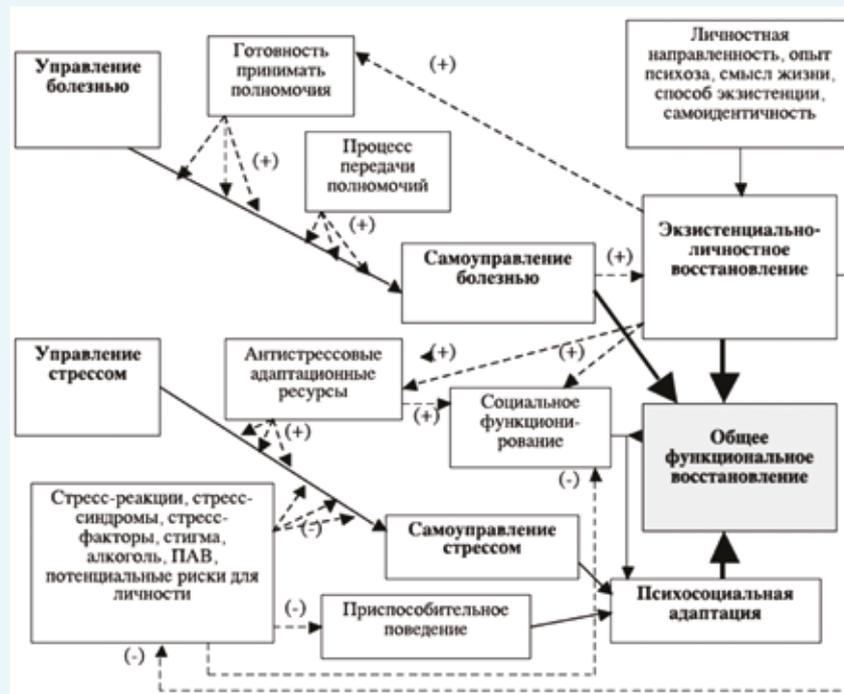
независимости, инвалидизации, стигматизации, социальной изоляции, безработицы, что повышает риск суицида. В связи с этим в последние десятилетия стратегии лечения больных ППЭ сводятся не только к достижению симптоматической ремиссии, но и к реализации тенденций функционального восстановления (ФВ) [1].

С объективной точки зрения, ФВ измеряется уровнем психосоциальной адаптации, что отражает способность продолжать трудовую деятельность или учебу, вести финансово независимую жизнь, следить за своим внешним видом, эффективно организовывать свой быт и проведение досуга, продуктивно участвовать в жизни семьи, развивать тесные социальные связи и плодотворно реализовывать свой потенциал, несмотря на ограничения, вызванные болезнью. С другой стороны, процесс ФВ всегда субъективно ощущается



пациентом и включает избавление его от дистресса, душевного страдания, привнесенного психозом, негативных последствий стигматизации и формирование у пациента правильного понимания и использования смысла опыта психоза, результатом чего является обретение надежды, цели, смысла жизни, своей ценностной роли и восстановление нарушенной болезнью самоидентичности. Достижение клинической ремиссии и максимально полного ФВ больных после ППЭ, невозможно без исследования личностных и духовных ресурсов восстановления, экзистенциальных параметров, которые актуализируются в период кризиса, которым является ситуация, связанная с ППЭ.

Основным направлением, в рамках которого возможна реализация поставленной задачи, выступает личностно-ориентированная психиатрическая помощь, при которой во главу угла ставятся сохранение целостности и достоинства личности пациентов, коррекция и осознание целей, ценностей и смысла жизни, свободы выбора и ответственности, передача пациенту полномочий по управлению своей болезнью и жизнью в целом в том объеме, в котором пациент способен их принять [2, 8]. При этом организация, содержание и объем реабилитационных мероприятий ориентируются на потребности самих пациентов и проблемы, связанные с нарушениями, привносимыми в их личность болезнью. Базовыми потребностями больных с ППЭ выступают: 1) потребность в продолжении полноценной, осмысленной жизни после ППЭ с наличием в ней целей и возможностей для их реализации, с сохранением прежних достижений и приумножение их в будущем; 2) потребность в понимании смысла опыта психоза и интеграции этого опыта в ранее приобретенный опыт пациента; 3) избавление от дистресса и других негативных эмоциональных состояний, связанных с самим психозом и со столкновением с пси-



Примечание: (+) усиление влияния; (-) – ослабление влияния.

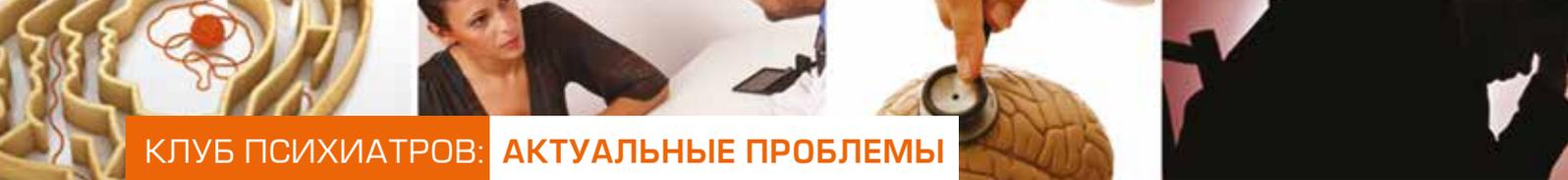
Рисунок 1. Соотношение основных структурных элементов системы ЭЛВ пациентов с ППЭ

хиатрическими учреждениями; 4) потребность в осуществлении самостоятельного выбора, принятии решений в отношении своей болезни и жизни, принятии ответственности за свою жизнь; 5) потребность в самопонимании, самоуважении, сохранении чувства собственного достоинства и своей ценностной роли; 6) потребность в умении конструктивно решать внешние и внутриличностные проблемы.

На основе личностно-ориентированного, ценностно-гуманистического подходов к оказанию психиатрической помощи, с учетом вышеназванных потребностей пациентов с ППЭ, была разработана система экзистенциально-личностного восстановления (ЭЛВ) для указанных больных, которая представлена тремя реабилитационными модулями: управления и самоуправления болезнью, управления и самоуправления стрессом и собственно модулем ЭЛВ, которые преобразуют указанные потребности пациентов в стратегические целевые направления реабилитационной деятельности. Каждый модуль представлен ком-

плексом психотерапевтических методов из экзистенциально-гуманистического, когнитивно-поведенческого и психодинамического направлений, а также специфическими техниками и приемами. Конечной целью системы ЭЛВ является достижение максимально полного ФВ больных с ППЭ, включая возвращение им доболезненного уровня психосоциальной адаптации и достижение ЭЛВ (возвращение целостного образа своего «Я», субъективного ощущения психического «здоровья», целей, ценностей и смысла жизни, готовности делать выборы, принимать на себя ответственность за свое здоровье и жизнь). Структура системы ЭЛВ и взаимосвязи между ее основными элементами представлены на рис. 1.

Целью модуля ЭЛВ является достижение пациентами ФВ путем оптимизации личностной направленности и экзистенциально-личностных параметров восстановления, обретения целостности и самоидентичности образа своего «Я», конструктивного осознания смысла перенесенного психиатрического опыта, что повышает каче-



ство и осмысленность жизни, обуславливает готовность пациента «принимать полномочия» и брать на себя ответственность за свою жизнь в той степени, в которой позволяет его состояние. Основными стратегическими направлениями данного модуля являются:

1. *Психотерапевтическая реконструкция психотического способа существования* – анализ и реконструкция внутреннего психотического мира переживаний больных с ППЭ за счет осознания и коррекции содержания экзистенциально-аналитических феноменов: нарушенных пространственно-темпоральных параметров, дезинтеграции «Я» пациента, потери переживания «связанности», «структурности» и т.д.
2. *Психотерапевтическая реконструкция личностной направленности* – формирование «новой» личностной направленности, подготавливающей пациента к «принятию полномочий», за счет реструктурирования ценностей, целей, жизненных смыслов и основных экзистенциальных аспектов: «свободы», «ответственности», «бессмысленности», «принятия решений», «трансценденции».
3. *Программа восстановления самоидентичности* ставит задачу восстановления и сохранения целостности «Я» пациента, его «самости», так как именно интеграция всех частей «Я» пациента является необходимым условием для трансценденции личности пациента.
4. *Коррекция осознания перенесенного психиатрического опыта* – конструктивное осознание больным с ППЭ перенесенного психиатрического опыта и интеграция его в уже имеющийся у пациента опыт.

Цель **модуля управления и самоуправления болезнью** заключается в разработке и обучении пациентов стратегиям самоуправления своим психическим заболеванием и психологическим состоянием с последующей передачей

пациенту полномочий по контролю своего заболевания. Это достигается путем повышения психообразовательного уровня пациента и членов его семьи, обучения навыкам совладания с болезненными симптомами и профилактике рецидивов, предоставления информации об оптимальных стратегиях поведения в семьях больных, перенесших ППЭ, в период обострения и вне его. Если модуль ЭЛВ решает задачу подготовки пациента к принятию «полномочий» и ответственности по управлению своим заболеванием и жизнью, то данный модуль направлен на процесс собственно «передачи полномочий» и превращение управления болезнью в самоуправление.

Концептуальной платформой **модуля управления и самоуправления стрессом** является рассмотрение процесса формирования ППЭ через призму адаптационно-компенсаторных механизмов, диатез-стрессовых теорий [11] и стрессовой модели развития психоза через прорыв порога уязвимости и барьера адаптации, от биогенетической уязвимости и психопатологического диатеза до клинически выраженного психотического приступа [3, 9]. Цель данного модуля заключается в разработке стратегий управления стрессом, специализированных программ по снижению уязвимости к стрессу и повышению стрессоустойчивости, психологических тренингов, обучающих способам адекватного восприятия и преодоления стрессов, расширяющих репертуар конструктивных копинг-стратегий и оптимизирующих дисбаланс между стрессовыми воздействиями и личностными адаптационными ресурсами. Это способствует устранению симптомов психоэмоционального напряжения, управлению стрессовым реагированием и стрессогенностью микро- и макросоциального пространства.

Ниже детально рассмотрен процесс передачи пациентам с ППЭ полномочий по осознанному управлению своим заболеванием

с учетом реконструкции личностной направленности и экзистенциальных параметров человеческого бытия.

Рассмотрение психоза через призму экзистенциального анализа описывает его, как особый «психотический способ существования» (способ «бытия-в-мире»), который является для больного осмысленным, несмотря на то, что это противоречит нашему смыслу. С философской точки зрения, психоз представляется, как подавление онтологического смысла, включающее в себя потерю ощущения «бытия-в-мире», как трансцендирования своего «Я». При этом уменьшается внутренний потенциал личности и глубина осознания, нарушается способность осознанно выбирать свой способ существования в мире, реализовывать себя как личность в качестве какого-нибудь «проекта» (К. Ясперс, 1970). Выделенные психотические способы существования как особые формы трансценденции «бытия-в-мире», характерные для шизофрении и шизофренических психозов, представляют собой наилучшие модели для исследования субъективного мира «психотика» [6]. Психотический приступ, в котором человек испытывает на себе психотическую реальность, представляет для него серьезную кризисную ситуацию, в которой обостряются все экзистенциальные и личностные составляющие человеческого «бытия». Приобретенный пациентами с ППЭ первый психиатрический опыт искажает личностную направленность (ценности и цели в жизни, личностный рост и возможность самореализации) и видоизменяет экзистенциальные параметры, такие как «свобода», «ответственность», «смысл», создавая такие феномены, как «экзистенциальная тревога», «экзистенциальная вина», «экзистенциальный вакуум».

Одной из значимых целей личностно-ориентированной психиатрической помощи является передача пациенту полномочий,

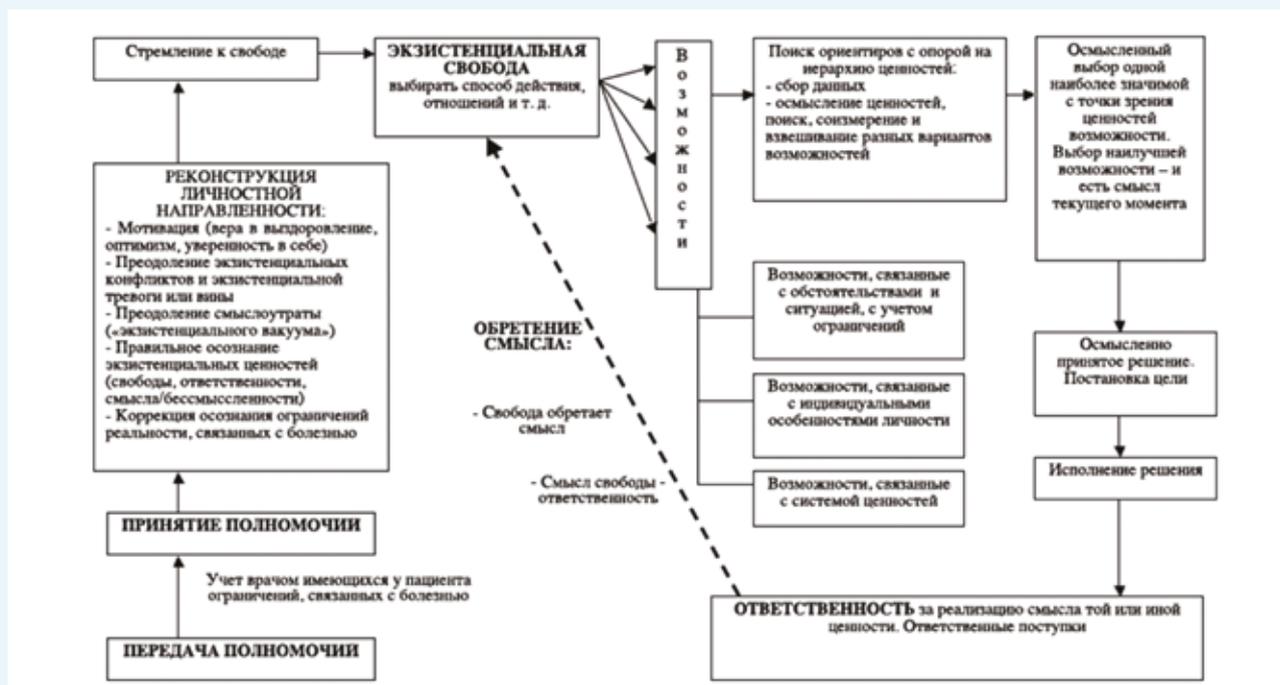


Рисунок 2. Процесс «передачи полномочий» по осознанному управлению своим заболеванием пациенту с ППЭ

связанных со свободой выбора, принятием ответственности за состояние своего здоровья и решение жизненных проблем. Возможность принятия пациентом «полномочий» напрямую зависит от его готовности брать на себя ответственность, осуществлять свободный выбор и принимать самостоятельные решения относительно своей жизни. Важными характеристиками, необходимыми для гармонизации перечисленных экзистенциальных аспектов, являются такие элементы личностной направленности, как ценностные ориентации (ЦО), цели и жизненные смыслы. Схематично процесс передачи полномочий пациенту с ППЭ представлен на рис. 2.

«Передача полномочий» представляет собой вручение пациенту свободы автономного выбора способов действия, жизненного направления, самостоятельного контроля своего заболевания, осознанного принятия решений и взятия на себя ответственности за свою жизнь в той степени, в которой позволяют ограничения, связанные с болезнью. **«Принятие полномочий»** заключается в процессе добровольного принятия пациентом от-

ветственности за выборы и осознанно принятые относительно своего здоровья и своей жизни решения. Таким образом, задачей специалиста является передача пациенту «полномочий» по управлению своей жизнью и заболеванием, а задачей пациента – принятие этих «полномочий» и дальнейшее ведение осмысленной жизни.

Процесс передачи и принятия полномочий осложняется следующими:

1. Наличием феномена смыслоутраты или «экзистенциального вакуума», возникающего вслед за купированием ППЭ.
2. Изменением и редукцией системы ЦО.
3. Негативным отражением в сознании пациентов ограничений реальности, связанных с болезнью и перенесенным психиатрическим опытом.
4. Искаженным пониманием больными содержания экзистенциальных понятий, таких как «свобода», «ответственность», «смысл жизни».
5. Наличием экзистенциальных внутриличностных конфликтов и связанного с этим повышенного уровня экзистенциальной тревоги или вины.
6. Искажением представления

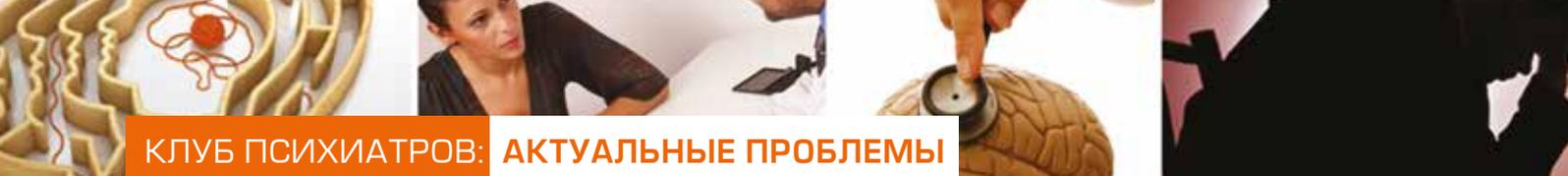
больных о себе, своей личности, видением негативных аспектов своего «Я», снижением самооценки, веры в себя.

7. Дезинтеграцией целостности образа «Я», нарушением самоидентичности.

8. Снижением мотивации к принятию полномочий и ответственности из-за неверия в выздоровление, в возможность достижения социального успеха в жизни, обесценивание собственной значимости, полезности для социума и редукции в связи с этим жизненных целей.

Одним из стратегических направлений реабилитационной работы, направленной на преодоление вышеназванных трудностей и принятие больными с ППЭ полномочий по автономному управлению своим заболеванием, выступала **реконструкция личностной направленности**, выполняющая ряд задач:

1. Идентификация и усиление мотивационных детерминант ЭЛВ (оптимизма, надежды и веры в возможность продолжения полноценной и плодотворной жизнедеятельности; уверенности в себе с опорой на сильные стороны своей личности; сохранении чувства соб-



ственного достоинства и своей значимости).

2. Преодоление экзистенциальных конфликтов, связанной с ними «экзистенциальной тревоги» и неадаптивных защитных механизмов.
3. Преодоление ощущения смыслоутраты («экзистенциального вакуума») с формированием новой системы ЦО, целей и жизненных смыслов с учетом ограничений реальности, накладываемых болезнью.
4. Осознание содержания экзистенциальных феноменов («свободы выбора», «ответственности», «смысла жизни») и их места в жизни конкретного индивида.
5. Рассмотрение вопроса о вызванных болезнью социальных ограничениях и психотерапевтическая коррекция существующего дистресса.

«Осмысленная жизнь» представляет собой целостную, наполненную смысловым содержанием жизнь, связанную как внутренне, так и внешне с жизнями других людей и мира в целом, имеющую богатство связей с миром, их многообразие и структурированность. Такая осознанная, аутентичная жизнь определяется целями и управляется возможностями. Именно в осмысленной жизни индивид готов проживать личную ответственность, наделяя свою «свободу» смыслом [5].

«Смысл» представляет собой жизненное направление, выбранное человеком на определенное время с учетом системы его ЦО.

После купирования ППЭ многими пациентами ощущается разрыв жизненных связей вследствие смыслового отчуждения, смыслоутраты. Феномен **смыслоутраты**, или «**экзистенциального вакуума**» (В. Франкл, 1979), представляет собой переживание неполноты и ограниченности взаимоотношений с миром, дефицита обеспеченности жизни личности смыслом и является следствием упадка ЦО, в результате чего человек оказывается в ситуации неопределенно-

сти выбора способа деятельности, ощущает отчаяние, пустоту и бессмысленность жизни.

Значительную роль в возникновении смыслоутраты играют непонимание смысла психиатрического опыта, столкновение с рядом социальных ограничений, стигматизацией, нарушение ранее существовавшей системы ЦО, видение только негативных аспектов ситуации, потеря надежды на выздоровление, веры в себя и в свое будущее.

Смыслоутрата у больных с ППЭ проявляется в виде следующих феноменов:

- переживание пустоты и бессмысленности жизни, негативный эмоциональный фон, потеря вкуса к жизни, желание смерти, аномия, ангедония, чувство собственной бесполезности, отсутствие ощущения «свободы воли».
- утрата переживания субъективной значимости намерений, целей и видов деятельности; отсутствие четких сознательных представлений о направлении собственной жизни; намерения не переходят в цели, цели не образуют иерархии.
- сужение широты и круга мотивов, необходимых для деятельности;
- преобладание потребностей регуляции ЦО; ценности рассматриваются, как абстрактные, оторванные от жизни, неспособные побуждать реальную деятельность;
- отчуждение от других людей и любого общества.

Такая, лишенная смысла жизнедеятельность, не ориентирована на смыслы и ценности, а всецело сводится к удовлетворению потребностей, соответствию социальным нормам, мотивируется нуждой и необходимостью.

Несмотря на то, что переживание бессмысленности жизни после ППЭ представляет собой болезненный, даже деструктивный опыт, который активизирует важнейшие основы экзистенции

человека и приводит к отчаянию, утрата смысла имеет также позитивные стороны. С точки зрения экзистенциального и позитивного подходов в смыслоутрате, как и в любом другом кризисе, можно обнаружить позитивные аспекты, предпосылки для значительных изменений в жизни человека, духовного роста и раскрытия новых возможностей «бытия»; осознание смысла экзистенциальных сторон жизни; познание подавленных потребностей и чувств; расширение самосознания и воссоздание потерянной внутренней гармонии. Кризис смыслоутраты позволяет увидеть новые возможности и научиться новым стратегиям поведения, заново пересмотреть и оценить трудности и ценности.

Позитивными аспектами переживания смыслоутраты являются:

- изменения в системе ЦО;
- выбор жизни и здоровья, и принятие их как ценностей в размышлениях о возможности смерти или суицида;
- признание «свободы выбора» самого человека, «свободы» других людей и «ответственности» за самостоятельно сделанные выборы;
- изменения в отношениях, внимательность и чувствительность к другим, открытость в отношениях;
- открытость миру, переживание красоты жизни и окружения;
- чувство ценности настоящих переживаний времени и пространства;
- поиск смысла жизни и сильная потребность в нахождении смысла в любой деятельности;
- принятие смыслоутраты, как экзистенциальной данности, а также соотношение этого переживания с другими данностями и их принятие;
- процесс познания и раскрытия своей «самости»;
- духовный рост, размышления о вере или нахождение веры.



Для обретения человеком смысла определенного явления, объекта или идеи необходимо, чтобы они были связаны с чем-то значимым для него, то есть были соотнесены с системой его ЦО. Таким образом, смысл связывает личность человека и его мотивацию к той или иной деятельности через его **индивидуальную ценностную систему**.

Исследуя те предпосылки, которые обуславливают деятельность пациента, детерминируют его осмысленную жизнь, целенаправленность его деятельности и выступают в качестве ориентиров, когда он оказывался вовлеченным в «свободный выбор», выявляют фундаментальные характеристики: систему ценностей и связанных с ней личностных смыслов.

Система ЦО – комплекс социально заданных и усвоенных человеком установок, обеспечивающих целостность и устойчивость его личности, и выполняет ряд функций [10].

1. Экспрессивная – способствует самоутверждению и самовыражению индивида; способствует стремлению принятые ценности передать другим, достичь признания, успеха.
2. Адаптивная – способность личности удовлетворять свои основные потребности теми способами и посредством тех ценностей, которыми располагает данное общество.
3. Защитная – своего рода «фильтр», пропускающий лишь ту информацию, которая не требует существенной перестройки всей системы личности.
4. Познавательная – направлена на объекты и поиск информации, необходимой для поддержания внутренней целостности личности.
5. Координирующая – координация внутренней психической жизни, гармонизация психических процессов, согласование их во времени и к условиям деятельности.

После ППЭ часто обнаружи-

вается **внутриличностный конфликт**, заключающийся в разрыве между тем, что человек считает своими ценностями, и действительными ценностями, которыми он руководствовался и которые им не осознаются. Расхождение между осознанными и неэффективными ценностями, с одной стороны, и неосознанными и действительными – с другой, лишает пациента устойчивости в природной и духовной сферах его жизни.

Среди методологических направлений психотерапии (ПТ) на вопросы ценностного развития личности в наибольшей степени ориентирована экзистенциально-гуманистическая ПТ. Она направлена на снижение тревожности через осознание смысла жизни, самостоятельного выбора способа реализации своего «миро-проекта», принятия «экзистенциальной ответственности», достижение внутренней «свободы» и формирования позитивной «Я-концепции», то есть тех факторов, которые связаны с системой ЦО.

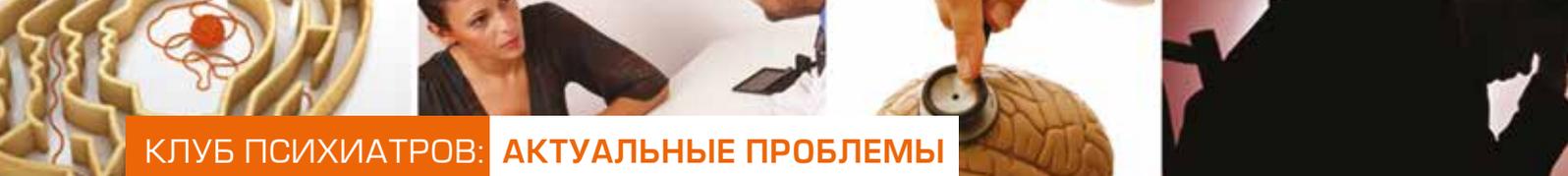
Моделью экзистенциальной ПТ, помогающей в нахождении целей и смысла жизни, сознательному принятию и проживанию человеком ответственности за реализацию этого смысла, является модель экзистенциального анализа В. Франкла, или логотерапия. Фокусируясь на «смыслах» и «ценностях», она включает в себя духовное измерение, философско-психологические проблемы человеческой экзистенции. Если другие виды ПТ в основном раскрывают психологическую подоплеку проблем, то логотерапия обнаруживает и корректирует изъяны в мировоззрении.

В связи с этим задачи логотерапии заключаются в выявлении потенциала пациента, обнаружении и донесении до его сознания латентных ценностей или новых ценностей, ставших значимыми в его жизни вследствие перенесенного ППЭ; открытии человеку имеющейся у него свободы выбора различных возможностей с учетом имеющихся ограничений реально-

сти; восстановлении жизненных отношений, связей с миром – актуальных и потенциальных.

Этапы психотерапевтической работы с проблемой ЦО:

- развитие у пациентов общего представления о системе жизненных ценностей, их функциях и влиянии на жизнь и поведение человека;
- идентификация системы ЦО пациента и сопоставление ее с требованиями социокультуральной действительности;
- оценка адаптивности ЦО при наличии болезни и связанных с ней ограничений;
- развитие «нравственной активности» пациента путем формирования у него потребности в преодолении собственной инертности;
- поиск стимулов активности, вызванных потребностью в преобразовании пациентом собственной личности;
- формирование у пациента ценностей в качестве предметов осознания и переживания их как потребностей, побуждающих к деятельности по освоению, созиданию, реализации этих ценностей в жизнедеятельности личности. Только в этом случае социальные нормы и ценности выступают в качестве регуляторов поведения личности;
- выявление у пациента интрапсихических конфликтов, блокирующих осознание истинных ценностей и реализацию «нравственной активности» личности, а также защитных механизмов. Психокоррекция указанных феноменов с учетом ограничений, вызванных болезнью;
- приобретение пациентом новых ценностно-ориентированных знаний, создание предпосылок для их реализации и перестройка системы ЦО, что влечет формирование «новой» личностной направленности и, соответственно, нового способа «бытия-в-мире»;



■ помощь пациенту в осознании необходимости реализации в своем поведении «новой» системы ЦО, что дает ему права и возможности придерживаться своей жизненной позиции и отличать ее от другой позиции, основанной на иной системе ценностей. Это придает пациенту силы, укрепляет самоуважение, формирует чувство собственного достоинства и повышает уровень «нравственной активности» личности.

Потребность в новой системе ценностей появлялась тогда, когда прежняя ЦО не отвечает требованиям изменившихся условий существования пациента, связанных с психической болезнью. Несоответствие прежней системы ЦО ограничениям ситуации приводит к возникновению ценностного «вакуума», порождающего духовную опустошенность, отсутствие ориентиров и целей жизни, бессмысленность жизни, нарушение взаимопонимания с другими людьми и дезинтеграцию психической и духовной жизни.

Изменения в системе ценностей, а это прежде всего смена ведущей, основной ЦО, задают нормативную определенность таким ценностно-мировоззренческим представлениям, как смысл жизни, предназначение человека, его жизненный «проект» в плане самореализации, свобода выбора «бытия-в-мире», нравственный идеал и др., передающей свою активность всем остальным звеньям системы.

Реконструкция личностной направленности больных с ППЭ с формированием у них «новой» ведущей ЦО, выступая альтернативой прежней, не только перестраивает систему нравственных ценностей, но и изменяет силу их мотивационного воздействия. Такая перестройка системы ЦО, изменение субординации между ценностями приводят к глубокому преобразованию в смысловых картинах окружающего мира, измене-

нию семантических характеристик различных его элементов и новому, более адаптивному способу «бытия-в-мире», учитывающему имеющиеся ограничения.

Особенностями психотерапевтической работы с проблемой смыслоутраты после ППЭ выступали:

- помощь в осознании пациентами того, что в жизни нет никакого присущего ей смысла, только люди ответственны за создание собственного смысла;
- выявление видов защиты от тревоги, связанной с бессмысленностью, осознание их пациентами;
- исследование и доведение до сознания пациентов их системы убеждений, диапазона надежд и целей, попыток творчески себя выразить;
- помощь в осознании пациентами того, что каждая ситуация предоставляет возможность для актуализации ценностей, если не ценностей творчества и переживания, то ценностей отношения;

Ниже приведены некоторые психотерапевтические техники работы с пациентами после ППЭ с целью реконструкции личностной направленности.

I. Техника преодоления смыслоутраты путем осознания конечности жизни

включает осознание пациентами того факта, что именно временный характер жизни придает ей смысл. Если бы жизнь была бесконечной, можно было бы отложить дела на потом, отсутствовала бы потребность в действиях, в выборе или принятии решений, не было бы никакой ответственности.

Пациенту предлагается вообразить, что он пересматривает собственную жизнь на закате дней и подходит к «главе», посвященной настоящему этапу своей жизни, дается свобода поразмыслить над тем, что на этом отрезке жизни он может сделать, чем заняться, как реализовать себя и решить, ка-

ким будет содержание следующей «главы». Эта техника позволяет возвыситься над ситуацией, дистанцироваться от нее, посмотреть на свою жизнь со стороны, что дает возможность более рационально мыслить.

Процесс традиционного лечения в психиатрическом стационаре дает возможность пациенту уклониться от самостоятельного выбора, принятия решений и ответственности. Уже само определение «пациент» или «больной» предполагает это, так как автоматически дает толчок к тенденции возлагать ответственность за возникающие проблемы на кого-либо (представителя здравоохранения, родственников). В задачи системы ЭЛВ входит передача пациенту полномочий, самостоятельности в принятии некоторых решений и взятие на себя личной ответственности за свою жизнь. Это порождает **первый экзистенциальный конфликт** между необходимостью «принятия полномочий» и страхом перед свободой выбора и взятием ответственности за свое здоровье и жизнь.

Страх негативных последствий «принятия решения» часто делает пациентов неспособными воспользоваться своим правом на выбор или признать свое авторство в выборе, что делает необходимым проведение работы в данном направлении.

Основное положение, на которое опирается экзистенциальная ПТ, заключается в том, что пациент способен узнать, в каких аспектах его жизнь детерминирована, и тем самым изменить свое отношение к собственной судьбе. При этом сила личности заключается в способности занять определенную позицию, принять конкретное, пусть даже сначала незначительное решение относительно своей жизни, реализации себя ней. В этом и заключается «новый» способ существования больного после ППЭ.

Формирование «новой» личностной направленности и, следовательно, «нового» способа



«бытия-в-мире» с учетом наличия болезни и связанных с ней ограничений, с позиции экзистенциального подхода, опирается на такие понятия, как «**экзистенциальная свобода**», «**экзистенциальный смысл**» и «**принятие решения**» пациентом своего способа дальнейшего существования в мире.

Важным является появление у пациентов **экзистенциальной («сущностной») свободы**, т.е. права выбрать свою установку по отношению к чему-то или к кому-то, возможность выбирать способы действий в жизни – выбор вида деятельности, слов, людей и характера отношений с ними, выбор краткосрочных и долгосрочных целей, ценностей как духовных жизненных ориентиров. Именно сущностная свобода является основой человеческого **достоинства**, так как сохраняется при любых ограничениях и зависит не столько от внешних обстоятельств, сколько от внутренней настроенности.

Наличие свободы подразумевает поиск ориентиров для выбора ряда возможностей, их оценки, взвешивания и пропуска через «фильтр» ценностной системы индивида, что направлено на выбор одной, наиболее ценной для данных обстоятельств возможности, которая и выступает в качестве «смысла» дальнейшего осознанного принятия решения. Таким образом, нахождению решения всегда предшествуют два этапа: сбор данных (относительно чего принимается решение) и выбор с осмыслением ценности тех или иных вариантов и возможностей с точки зрения их значимости и пользы. Взвешивая и соизмеряя ценности, среди прочих вычлняется одна возможность как наиболее ценная в данных обстоятельствах, несущая в себе полноту актуального существования – эта полнота и определяет смысл текущего момента, который определялся как экзистенциальный смысл.

Таким образом, *жить осмысленно* – означает выбирать и реализовывать наилучшую возмож-

ность из тех, что предоставляют обстоятельства, воспринимать главную ценность настоящего отрезка времени и наилучшим образом ее реализовывать. Задачей свободы является различие возможностей и принятие решения, что означает для пациентов нахождение собственного наилучшего пути во взаимодействии с имеющей ограничения реальностью. Этот реалистичный, сообразный обстоятельствам путь и назывался «смыслом».

В экзистенциальном понимании *смысл представляет собой функцию нескольких переменных*: 1) зависит от ограничений и возможностей данной ситуации и обстоятельств; 2) характеризуется привязанностью к индивидуальным особенностям, свойствам, опыту и таланту определенного человека; 3) обнаруживается только в значимых, имеющих ценность для человека аспектах жизни, т.е. строится на системе ценностей [5].

Свобода является важной экзистенциальной ценностью. Многие пациенты склонны думать, что свобода может быть лишь в отсутствии каких-либо ограничений, поэтому относят себя к категории «несвободных» людей, связывая это со всеми ограничениями, которые накладывают болезнь, медикаменты, стигма, психиатрический учет. Такое понимание свободы, как «*свобода от*», некоторыми авторами [4] было названо *негативной свободой, то есть той, которая* приводила к переживанию изоляции и одиночества. Чем больше индивид забирает свободы себе, не считаясь с реальной взаимосвязанностью с другими, тем меньше оставалось привязанностей и здоровой зависимости от других, значит – больше одиночества и опустошенности. Экзистенциальный смысл предполагает отсутствие для любого человека жизни без всяких ограничений, поэтому при проведении ПТ речь идет о *ситуационной свободе*, где свобода каждого выбора определяется возможностями и ограничениями, налагаемыми кон-

кретной жизненной ситуацией. Эти понятия свидетельствуют о том, что возможности пациента контроля своей экзистенции являются ограниченными, так как некоторые вещи в жизни уже пре-
допределены.

Основные сложности при реконструкции в сознании пациентов такого понятия, как «свобода», обусловлены:

- неверным отражением понятия «свобода» в сознании пациентов как полного отсутствия всяких ограничений (в том числе связанных с болезнью);
- субъективным восприятием своей ситуации, как безвыходной, непоправимой, принятие позиции «пассивной жертвы»;

Потерей способности чувствовать себя свободным для осуществления выбора в ситуации болезни и жизни в целом – отсюда избегание принятия решения, закрытость от внешнего мира, погружение в тревожный внутренний мир.

Наличие «свободы» и «выбора», в экзистенциальном понимании, предполагает отсутствие надежного основания, поддерживающего человеческое существование, что сразу порождает тревогу из-за необходимости взятия ответственности за свое страдание, свою жизнь и придание ей смысла. Это формирует **второй экзистенциальный конфликт** между обладанием свободой и автономией при осуществлении выбора в отсутствие надежной опоры (системы ценностей), отвечающей за выбранный способ существования, и стремлением обрести эту основу в виде некой устойчивой структуры.

Так, многие пациенты, открыто заявляющие о своем желании быть свободными и автономными, оказываются неготовыми к свободе, теряются при необходимости выбора, не знают, как проявлять волю, принимать решения и реализовывать их. Отсюда возникает **третий внутриличностный конфликт** – сосуществование в одном

человеке осознания необходимости изменений и желания ничего не менять в приносящей страдание, но устоявшейся жизни.

Указанные внутриличностные конфликты порождают **экзистенциальную тревогу**, связанную с предоставлением пациенту свободы, осуществлением самостоятельного выбора и необходимостью принятия им решения. Это формирует психологическую защиту от тревоги, помогающую избежать ответственности за собственную жизнь и «принятие полномочий».

Защитные механизмы от указанной экзистенциальной тревоги представлены уклонением от принятия решений и автономного поведения, переносом ответственности на других (членов семьи, специалистов здравоохранения, внешние обстоятельства), отрицание ответственности за свое существование, свою жизнь и свои поступки, объясняя это невозможностью или потерей контроля над ситуацией, неосведомленностью, своими слабыми чертами характера или волей, следованию указаниям извне, принятием образа «жертвы» обстоятельств, приписыванием безответственности и нерешительности другим людям, не признавая эти черты в своей личности, частым появлением навязчивостей как способа уклонения от ответственности.

Таким образом, наилучшим способом распоряжения своей свободой является предоставление ей возможности раскрыться в осмысленно принятом решении, при этом «свобода» обретает смысловое содержание, ее смыслом становится «ответственность».

Решение этой важной и достаточно сложной задачи «передачи полномочий» и «принятия полномочий» пациентами с ППЭ осуществляется несколькими путями: с использованием методов личностно-ориентированной ПТ – усилением акцентов на сильных сторонах личности, видении позитивных сторон от наличия полномочий в руках пациента, анализе

основных экзистенциальных составляющих, определяющих способ «бытия-в-мире» пациента, возникающих внутриличностных экзистенциальных конфликтов, которые порождают экзистенциальную тревогу и связанные с ней защитные механизмы.

II. Техника определения видов защиты и способов уклонения от ответственности.

1. Помощь пациенту в понимании функционального назначения определенных видов их поведения (например, навязчивых действий), как способа ухода от принятия решения, взятия на себя ответственности за свои выборы.
2. Анализ причин и содержания экзистенциальных конфликтов и тревоги, связанной с ними.
3. Помощь пациенту в осознании используемых им неадаптивных механизмов психологических защит, как уклонения от взятия на себя полномочий и ответственности за свою жизнь.
4. Анализ совместно с пациентом степени его ответственности за происходящие в его жизни события, ошибки, затруднительные положения путем разъяснения, примеров других людей, психотерапевтических басен и притч.
5. Выявление в речи пациента «языка уклонения от принятия решения и ответственности за свой выбор» и указание пациенту на эти речевые конструкции. Например, частые фразы, начинающиеся со слов: «Да, но...», «Что, если...», «Не могу же я.» и т.п.
6. Помощь пациенту в осознании реальных попыток перекладывания ответственности на плечи психотерапевта во время сессий с детальным разбором этих попыток. Например: «Вы же профессионал, значит, должны помочь мне» или: «Вы же сильнее меня и знаете больше.» и т. п.

III. Техника активизации принятия решений.

1. Помощь в осознании пациентом того, что каждому действию предшествует решение.
2. Анализ совместно с пациентом его действий (даже самых незначительных) за последние дни, и предоставление ему возможности прочувствовать, что перед каждым актом им было принято решение.
3. Анализ совместно с пациентом значимых событий его жизни, которые, по мнению пациента, были связаны с его самостоятельным выбором и решением.
4. Выявление в процессе работы с пациентом языковых конструкций, означающих уклонение от самостоятельного выбора, анализ возникающих при этом чувств.
5. Перефразирование неадаптивных вербальных конструкций в речи пациента, предложение более адаптивных, способствующих активизации ресурсов адаптации. Так, предложение фраз, начинающихся со слов: «Я в силах.», «Только я могу.», «От меня зависит.», «Это мой выбор.» и т.п.
6. Одобрение пациента при каждом принятом решении, поддержание в нем уверенности в своих силах, выявление сильных черт личности и подчеркивание необходимости опоры на них.

IV. Техника столкновения с ограничениями реальности направлена на:

- детальный анализ актуальной ситуации, связанной с наличием ограничений для пациента (факт наличия психической болезни, необходимость борьбы с симптомами, социальные ограничения, связанные с карьерой, профессией, местом работы, диспансерный учет, зависимость от медикаментов и посещений врача-психиатра, эффекты стигмы и т.д.);
- помощь пациенту в осознании того, что в жизни, как данность, уже существует ряд



ограничений: а) пространственно-временные границы; б) лимит времени для жизни и творчества человека; в) биологические ограничения (наследственность, конституция, генетические факторы); г) ограничения, связанные с психологическими особенностями человека (свойства характера, привычные способы преодоления жизненных ситуаций); д) самоограничение (непозволение самому себе некоторых действий и выборов, что определяется усвоенными ценностями и совестью).

- помощь в осознании истинного понимания свободы, как сочетания возможностей человека и имеющихся ограничений в конкретной жизненной ситуации;
- помощь пациенту в понимании следующего: а – до каких пределов простирается его свобода менять что-то в настоящей жизненной ситуации; б – в чем его трудности неразрешимы в настоящее время; в – в чем пациент сам ограничивает себя, интерпретируя свою ситуацию как неразрешимую и ставя себя в положение жертвы; г – принятие неизбежных ограниче-

ний, как «данности», и осознание своих возможностей в тех аспектах ситуации, которые пациент в силах изменить.

- помощь в освобождении от им самим созданных ограничений, условностей, «рамок». Помощь увидеть способы бегства от себя и от «свободы» путем блокирования своих возможностей в жизни и создания крайней зависимости от других людей, обстоятельств, своих представлений о них.

V. Техника уменьшения уровня тревоги, связанной с наличием ограничений.

1. Использование «техники гипербализации» и «рефрейминга», когда терапевт вербально усиливает приведенные пациентом ограничения реальности, давая тем самым ему осознать не самую большую степень глубины проблемы, а также вывод пациента за пределы его личной ситуации при помощи сравнения его проблемы с более серьезными проблемами других людей, проблемами в рамках государства, человечества и т.д.;
2. Анализ любых ситуаций из прошлого пациента, связанных ограничениями, способы пре-

одоления таких ситуаций.

3. Использование техник позитивной ПТ, заключающихся в нахождении и полезном использовании положительных сторон имеющихся ограничений.
4. Использование «техники обгона», когда пациенту предлагается довести опасную, тревожащую его ситуацию до самого апогея, представить самое неблагоприятное течение событий, пережить его эмоционально в кабинете терапевта при его поддержке, а затем вообразить, что можно предпринять, чтобы смягчить эту ситуацию.

Таким образом, психотерапевтическая работа по реконструкции личностной направленности больных с ППЭ начинается с адаптации системы ЦО и целей, что вторично приводит к перестройке других мировоззренческих элементов, расширяет горизонты смысловых границ окружающей действительности и активизирует мотивационные детерминанты восстановления (надежду, веру, оптимизм, доверие), что в комплексе обеспечивает полноценное ЭЛВ больных через обретение свободы выбора, автономности в принятии решений и принятие полномочий и личной ответственности за реализацию своего жизненного смысла. ■

Список литературы

1. Абрамов В.А., Жигулина И.В., Ряполова Т.Л. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией. Донецк: Каштан. 2009. 584 с.
2. Абрамов В.А., Лихолетова О.И., Пуятин Г.Г. и др. Личностно-ориентированная психиатрия: ценностно-гуманистические подходы // Журнал психиатрии и мед. психологии. 2012. №4(31). С. 5–16.
3. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О. и др. Шизофрения: уязвимость-диатез-стресс-заболевание. СПб. Гиппократ+. 2004. 336 с.
4. Кочюнас Р. Экзистенциальная психология и психотерапия: взгляд на дилеммы человеческого бытия // Вопросы ментальной медицины и экологии. 1996. №2. С. 33–51.
5. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. 2-е, испр. изд. М.: Смысл. 2003. 487 с.
6. Лэнгле А. Психопатология и экзистенциальные темы в шизофрении // Московский психотерапевтический журнал. 2008. Т. 59. №4. С. 37–57.
7. Мангуби Д.А. Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям // Здоров'я України. 2011. №4(19). С. 32–33.
8. Меззич Х. Личностно-ориентированная психиатрия: единство медицинских наук и гуманизма // Независимый психиатрический журнал. 2007. №3. С. 11.
9. Шейнина Н.С., Коцюбинский А.П., Скорик А.И. и др. Психопатологический диатез. СПб.: Гиппократ. 2008. 128 с.
10. Яницкий М.С. Ценностные ориентации личности, как динамическая система Кемерово: Кузбассвузиздат. 2000. 204 с.
11. Zubin J., Magaziner J., Steinhauer S.R. The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability // Psychol. Med. 1983. V. 13(3). P. 551–571.

Впервые опубликовано в журнале «Обзорение психиатрии и медицинской психологии», №2, 2014, стр. 3–12.

Применение вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня



Медведев В.Э.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, г. Москва

На основе анализа данных, полученных в ходе исследования ВРЕМЯ показано, что комбинированное применение мелатонинергического антидепрессанта вальдоксан с антидепрессантами иных групп оказывается высокоэффективным в качестве купирующей терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня и не вызывает серьезных побочных эффектов. Автор считает, что это дает основание предложить применение указанного сочетания препаратов в терапии резистентных аффективных расстройств.

Оценка эффективности антидепрессивной терапии базируется на следующих критериях: уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтгомери (или Гамильтона) на 50% соответствует достаточному эффекту, на 21–40% – умеренному эффекту и менее 21% – незначительному эффекту [19, 28]. Адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200–300 мг amitриптилина [14, 26].

Согласно современным представлениям, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3–4 нед.) адекватной монотерапии фармакологически различными препаратами отсутствует или от-

мечается недостаточный клинический эффект [2, 8, 11, 16].

По мнению разных авторов [2, 13, 18], около 20–30% больных депрессией не поддаются лечению одним антидепрессантом, и только 40–50% пациентов, получающих тимолептики, остаются на этой терапии и чувствительны к ней спустя 4–6 нед. лечения [4, 30]. Кроме того, в некоторых работах [22, 31] приводятся данные о том, что до 60% пациентов не достигают полной редукции гипотимической симптоматики на фоне курсового лечения (т.е. оказываются резистентными к тимоаналептическим препаратам), а у 20% больных на фоне приема терапии депрессивные симптомы сохраняются спустя даже 2 года. Подходы к лечению терапевтически рези-

стентных депрессий различны, и это определяется ее клинической и биохимической гетерогенностью. Так, примерно у половины пациентов возможна благоприятная терапевтическая реакция при замене одного антидепрессанта на другой [4, 30].

На современном этапе развития психофармакологической терапии депрессий препаратами первого выбора являются антидепрессанты с избирательной активностью из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [7, 16, 19]. Однако и при назначении СИОЗС около 30% больных на терапию не реагируют [12, 15, 18]. Это обусловлено нарушениями медиаторного обмена в разных нейрохимических системах, соучаствующих



в патогенезе аффективных расстройств – серотониновой, дофаминовой, норадреналиновой, мелатонинергической [23]. Следует также иметь в виду, что при замене антидепрессантов существует вероятность того, что у больных могут нивелироваться положительные эффекты предыдущего средства и развиться симптомы отмены.

Таким образом, в повседневной практике использование только одного препарата для преодоления резистентности депрессии к фармакотерапии зачастую оказывается малорезультативным [7, 15, 18]. Поэтому когда речь идет о неэффективности монотерапии, приоритетным методом лечения оказывается комбинированное назначение антидепрессантов разных фармакологических групп [3, 9, 29]. Хотя в случае назначения двух антидепрессантов обычно увеличивается риск развития побочных эффектов, возможны нежелательные лекарственные взаимодействия, повышение концентрации психотропных препаратов вследствие подавления системы печеночного цитохрома P450, поэтому сочетанное применение разных препаратов требует особой осторожности [24]: второй антидепрессант необходимо добавлять, начиная с низкой дозы, постепенно повышая ее в зависимости от толерантности.

Классической схемой комбинированной терапии резистентных депрессий можно считать лечение трициклическим антидепрессантом (ТЦА) и СИОЗС [17, 32], а также комбинацией СИОЗС с венлафаксином [20, 25]. Однако в этих случаях не исключены нежелательные реакции (вплоть до агитации, кардиотоксичности и эпилептиформных припадков) [27]. Перспективным в плане не только достижения терапевтического эффекта, но и хорошей переносимости, представляется использование вальдоксана (агомелатина) в сочетании с антидепрессантами других групп. Вальдоксан (агомелатин) по результатам кли-

нических исследований и практического применения [5, 6, 21] характеризуется высокой антидепрессивной эффективностью, хорошей общей переносимостью и отсутствием или минимальным влиянием на основные гемодинамические показатели.

Цель настоящей работы – оценка терапевтической эффективности сочетания вальдоксана с другими тимолептиками на основе анализа результатов общероссийского исследования эффективности и переносимости вальдоксана в рамках купирующей и поддерживающей терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня ВРЕМЯ (2009–2010 гг.) [1, 10]. Национальным координатором программы ВРЕМЯ был проф. Б.Д. Цыганков.

Материал и методы

В исследование были включены 1842 пациента, 520 мужчин и 1322

женщины, средний возраст которых составил 44 года.

В исследовании наряду с пациентами, находящимися на монотерапии вальдоксаном, имелась группа из 344 больных, которые лечились вальдоксаном на фоне приема других (иногда более одного) антидепрессантов (см. таблицу).

Продолжительность терапии была 8 нед. Для оценки динамики состояния пациентов использовались международные валидизированные шкалы: депрессии Гамильтона (HAMD-21), общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и общего клинического впечатления для оценки изменения состояния пациента (CGI-I).

Критериями эффективности терапии считались: снижение балла по шкале HAMD-21 на 50% и более, снижение балла после окончания лечения на 2 и более по шкале CGI-S и/или выставление

Таблица. Распределение больных в зависимости от дополнительного препарата, использовавшегося в комбинации с вальдоксаном

Препарат	Число больных	
	n	%
Амитриптилин	171	17,92
Кломипрамин	28	2,94
Имипрамин	21	2,20
Мапротилин	15	1,57
Пароксетин	28	2,94
Эсциталопрам	14	1,47
Флуоксетин	12	1,26
Сертралин	11	1,15
Циталопрам	6	0,63
Флувоксамин	5	0,52
Венлафаксин	14	1,47
Дулоксетин	5	0,52
Милнаципран	2	0,21
Пипофезин	7	0,73
Пирлиндол	3	0,31
Тианептин	3	0,31
Тразодон	2	0,21
Миртазапин	2	0,21
Миансерин	2	0,21
Всего принимали другие антидепрессанты	349	36,06

балла «4» (небольшое улучшение) после 1-й и 2-й недель терапии и баллов «5» (выраженное улучшение) и «6» (значительно выраженное улучшение) после 4-й и 8-й недель терапии по шкале CGI-I.

В программу не включались больные с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства, органического поражения ЦНС, страдающие алкоголизмом или наркоманией, а также пациенты с наличием суицидального риска (более 2 баллов по пункту 3 шкалы HAMD-21 и/или по клинической оценке исследователя).

В группу комбинированной терапии были включены пациенты 18–72 лет (средний – 44,8±11,9 года) обоего пола (75,3% – женщины, 24,7% – мужчины). У большинства пациентов этой группы преобладали тяжелые депрессивные расстройства: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней тяжести (F33.1) – 28,8% больных или тяжелая депрессия без психотических симптомов (F33.2) – 15,7%; единственный депрессивный эпизод средней тяжести (F32.1) – 23,8% или тяжелый без психотических симптомов (F32.2) – 17,7%; биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод средней (F31.3) – 8,1% или тяжелой степени без

психотических симптомов (F31.4) – 4,1%.

Средний возраст больных в группе к периоду манифестации аффективного заболевания составлял 38,3±11,3 года; средняя длительность психического заболевания 7,3±8,0 лет; средняя длительность текущего депрессивного эпизода 3,1±4,5 мес. (максимальная – до 24 мес.).

Полностью завершили 8-недельный курс комбинированной терапии 85,2% пациентов, что косвенно указывает на хорошую переносимость использованного варианта терапии. При лечении вальдоксаном в сочетании с ТЦА были из исследования досрочно 14,8% больных, при комбинации вальдоксана с другими препаратами – только 7%. Это позволяет говорить о лучшей переносимости сочетания вальдоксана и антидепрессантов второго и последующего поколений.

В ходе комбинированной терапии для достижения клинического эффекта у 54,9% больных потребовалось увеличение дозы антидепрессанта, которое осуществлялось за счет вальдоксана (с 25 до 50 мг на ночь).

Результаты и обсуждение

Средняя сумма баллов по шкале HAMD-21 при включении больных в исследование достигала 27,9±7,1, к

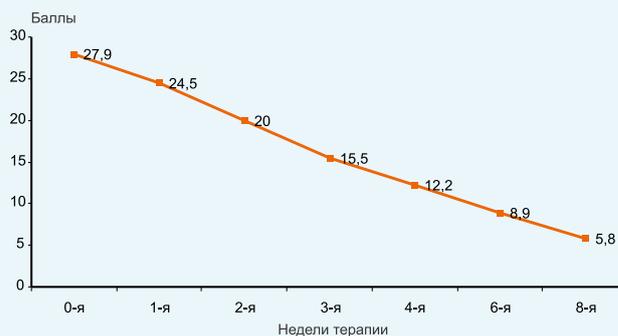


Рисунок 1. Динамика среднего балла по шкале (HAMD-21).

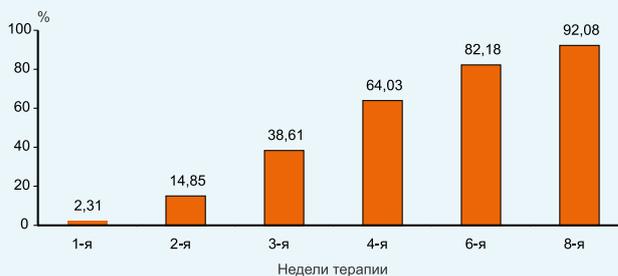


Рисунок 2. Число респондеров (в %) в разные периоды терапии.

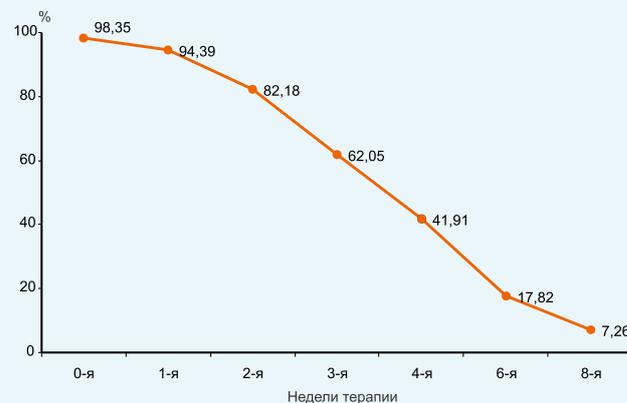


Рисунок 3. Изменение суммарного количества пациентов (в %) с «крайне тяжелым», «тяжелым» или «умеренной тяжести» депрессивным состоянием по шкале CGI-S.

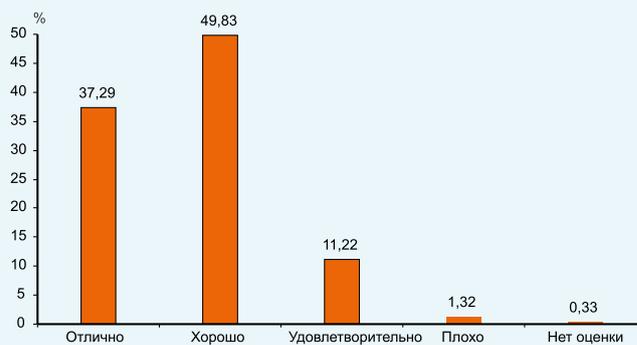


Рисунок 4. Оценка эффективности комбинированной терапии врачами (приведен % оценок).



моменту окончания исследования она статистически значимо снизилась до $5,8 \pm 5,4$ балла ($p < 0,00001$). При этом сумма баллов статистически достоверно ($p < 0,00001$) уменьшалась уже начиная с 1-й недели (рис. 1).

Процент респондеров к концу 8-й недели терапии достиг 92,1% (рис. 2). При этом число ремиттеров (пациентов с суммой баллов не более 7 по HAMD-21) также прогрессивно увеличивалось в ходе исследования – до 69,6% к концу 8-й недели.

Как показал анализ результатов психометрической оценки отдельных симптомов депрессии в группе, выраженность «депрессивного настроения», «моторной заторможенности» или «ажитации», «психической» и «соматической» тревоги, «ипохондрических страхов», «нарушений работоспособности» и «активности», «чувства вины» и всех типов инсомнии (ранней, средней, поздней) в ходе терапии статистически значимо ($p < 0,000035$) уменьшалась начиная со 2-й недели лечения. Аналогичная тенденция наблюдалась авторами при оценке тяжести общих соматических симптомов депрессии. По всем показателям зафиксировано статистически значимое улучшение после 1-й недели терапии ($p < 0,01$). В ходе комбинированной терапии отмечалась также постепенная компенсация образовавшейся на фоне депрессии потери массы тела ($p < 0,00001$). Кроме того, после 2 нед. терапии статистически значимо ($p < 0,00001$) снижалась выраженность суточных колебаний самочувствия пациентов.

При оценке по шкале CGI-S динамики тяжести депрессивного состояния в ходе терапии вальдоксаном в комбинации с другими антидепрессантами зарегистрировано статистически значимое уменьшение числа пациентов с «крайне тяжелым», «тяжелым» или «умеренным» депрессивным состоянием (рис. 3).

Сходные данные получены и при анализе влияния терапии на оценку изменения состояния пациентов по шкале CGI-I.

Большинство врачей признали эффективность комбинированной терапии вальдоксаном с разными тимолептиками «отличной» или «хорошей». Все варианты врачебных оценок представлены на рис. 4.

Эффективность сочетанного применения вальдоксана и ТЦА по HAMD-21 выражалась изменением показателей с $28,0 \pm 7,5$ до $5,7 \pm 5,1$ балла. Сходная динамика баллов характеризовала и комбинацию вальдоксана с препаратами других групп – редукция с $27,8 \pm 6,6$ до $5,9 \pm 5,8$ балла. При этом число респондеров на фоне приема вальдоксана в комбинации с ТЦА составило 92,93%, при других сочетаниях лечебных средств – 90,76%, число ремиттеров к концу исследования было также сравнимым – 69,57 и 69,75% соответственно.

Переносимость комбинированной терапии врачи у 76% больных признали «отличной» (нежелательные реакции отсутствовали), у 22% пациентов – «хорошей» (наблюдались незначительные нежелательные реакции). Оценка «плохо» (выраженные нежелательные реакции) не была выставлена ни

одним из врачей. В свою очередь 63% пациентов оценили переносимость терапии как «отличную» (нежелательные реакции отсутствуют), 34,2% – как «хорошую» (незначительные нежелательные реакции). Важно отметить, что 90,8% больных выразили желание продолжить курс комбинированного лечения.

Влияние комбинированной терапии на основные соматические показатели пациентов характеризовалось статистически достоверным увеличением массы тела (не выходящим, однако, за пределы массы, потерянной на фоне депрессии), незначительным с клинической точки зрения снижением частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления. Не было установлено статистически значимых изменений активности ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ) и содержания общего билирубина.

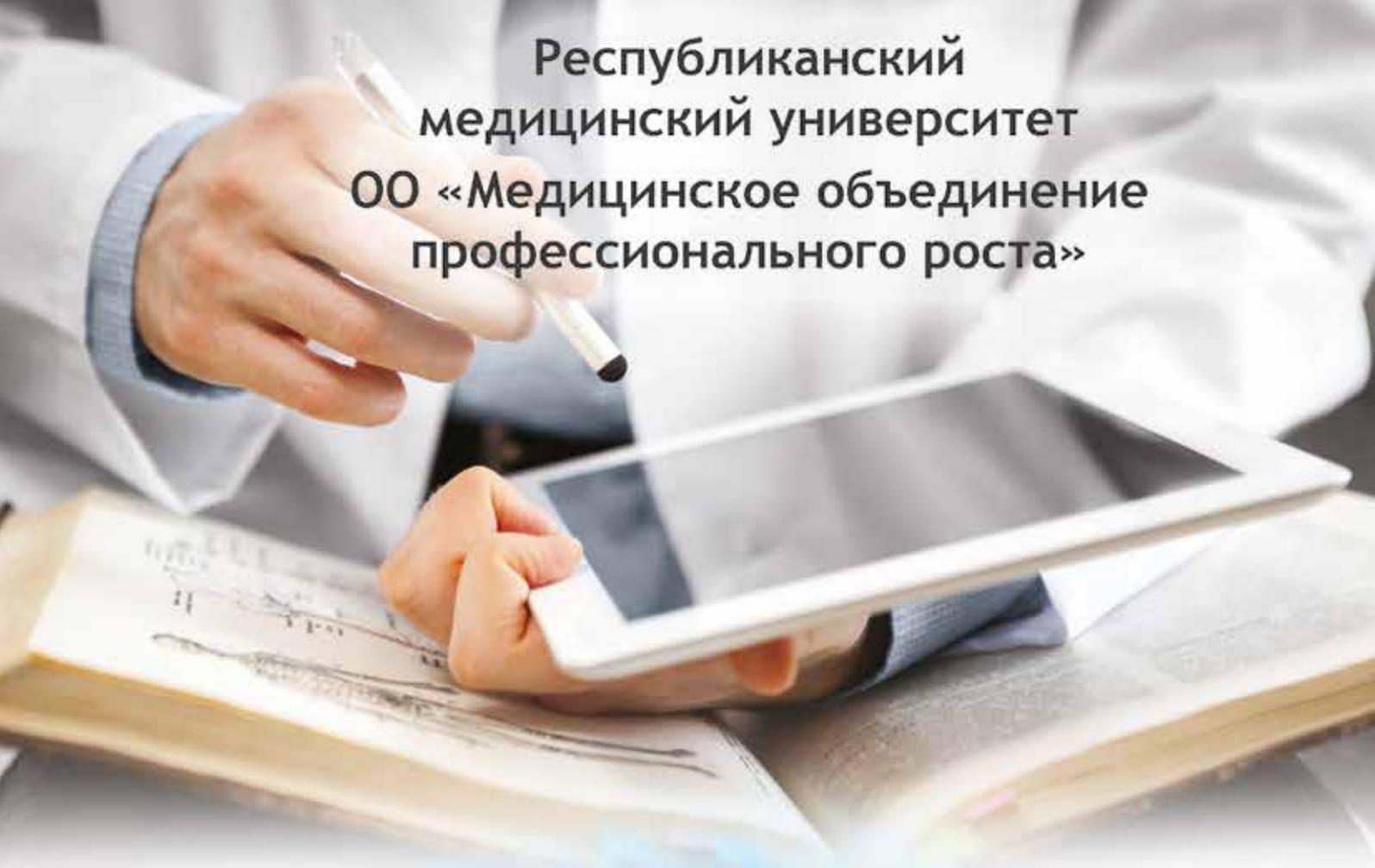
Таким образом, комбинированное применение вальдоксана с антидепрессантами разных групп оказалось высокоэффективным в качестве купирующей терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. Отсутствие серьезных побочных эффектов делает возможным более широкое применение указанного сочетания препаратов в терапии аффективных расстройств, в том числе при резистентных депрессиях. В последнем случае необходимо проведение дополнительных целенаправленных клинических исследований с целью разработки детальной схемы лечения (дозы препаратов, длительность курса и др.) и уточнения спектра возможных нежелательных явлений. ■

Список литературы

1. Вальдоксан (агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня у пациентов психиатрического стационара. Статистический отчет обсервационного исследования ВРЕМЯ. М. 2010.
2. Иванов М.В., Мазо Г.Э. Полифармакотерапевтический подход к лечению резистентных депрессивных состояний: усовершенствованная медицинская технология. СПб 2007.
3. Ладер М. Ограничения современных методов терапии депрессии: нарушенные циркадные ритмы как потенциальная терапевтическая мишень. Психиатрия и психофармакотерапия 2010; 5: 46–53.

4. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., Петрова Н.Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник Санкт-Петербургского университета 2008; 2: 11: 87–96.
5. Медведев В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия 2010; 3: 19–23.
6. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2010; 3: 31–36.
7. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб: Медицинское информационное агентство 1995.
8. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессия и резистентность. Журн. психиат. и мед. психол. 2002; 1: 118–124.
9. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. Психиатрия и психофармакотерапия 2001; 3: 76–79.
10. Цыганков Б.Д., Ялтонская А.В., Филиппских С.В. Вальдоксан (агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты наблюдательного исследования). Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2011; 1.
11. Altamura A.C., Percudani M. The use of antidepressants for long-term treatment of recurrent depression. J Clinical Psychiatry 1993; 8: 29–38.
12. Amsterdam J.D., Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment resistant depression. J Psychiat Clin North Am Saunders, Philadelphia 1996; 371–386.
13. Bymaster F.P., Dreshfield A., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 871–880.
14. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression. Advances in Psychiatric Treatment 1998; 4: 320–327.
15. Cowen P.J. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression. Advances in Psychiatric Treatment 2005; 11.
16. Depont F. et al. Treatment – Resistant Depression. Acta Psychiat Scand 2003; 108: 24–31.
17. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2001; 62: Suppl 18: 4–11.
18. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment – Resistant Depression. Biol Psychiatry 2003; 53: 649–659.
19. Kennedy S.H. et al. Treating depression effectively. J Clin Psychiatry 2004; 78: Suppl 3: 44–49.
20. Gasto C., Navarro V., Marcos T. et al. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. J Clin Psych oparmacol 2003; 23: 1: 21–26.
21. Loo H., Dalery J., Macher J.P., Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin-agonist and selective 5HT2c receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders. Encephale 2003; 29: 2: 165–171.
22. Nierenberg A.A. Treatment-resistant depression in the age of serotonin. Psychiatry Ann 1994; 5: 217–219.
23. Olie J.P., Costa e Silva, Macher J.P. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. Science Press, London 2004.
24. Rubio G., San L., Lopez-Munoz F. et al. Combination therapy with reboxetine for major depression patients who are partial or nonresponders to serotonin selective reuptake inhibitors. Actas Esp Psiquiat 2003; 31: 6: 315–324.
25. Saiz-Ruiz J., Ibanez A., Diaz-Marsa M. et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 6: 1129–1134.
26. Sartorius N., Baghai T., Baldwin D., Brand U. The use and usefulness of antidepressants – a technical review of evidence by a task force of the ECNP 2006; 276.
27. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. ACP J Club 2002; 137: 3: 101.
28. Souery D., Amsterdam J. et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. European Neuropsychopharmacology 1999; 9: 83–91.
29. Stahl S.M. Serotonin antagonism and reuptake inhibition; pharmacology and physiology of CNS serotonin house-keeping Int J Neuropsychopharmacology 2004; 7: Suppl 1: 117.
30. Thase M.E. Therapeutic alternative to difficult-to-treat depression: A narrative review of the state of the evidence. CNS Spectr 2004; 9.
31. Trivedi M.H. Treatment-resistant depression: New therapies on the horizon. Ann Clin Psychiatry 2003; 1.
32. Vezmar S., Miljkovic B., Vucicevic K. et al. Фармакокинетика и клиническая эффективность комбинации флувоксамина и amitриптилина в лечении депрессии. J Pharmacol Sci 2009; 110: 98–104.

Впервые опубликовано в журнале «Неврологии и Психиатрии», №5, 2012, стр. 37–40.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Болевой синдром в спине: механизмы развития и подходы к комплексной терапии



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Мартынов М.Ю.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

В статье рассмотрены вопросы связи между болевым синдромом в спине и выраженностью изменений позвоночника при остеохондрозе, а также особенности и характеристики болевого синдрома. Представлены данные, позволяющие рассматривать остеохондроз позвоночника как дегенеративно-дистрофический процесс, сочетающийся с компенсаторной перестройкой позвоночно-двигательного сегмента, прежде всего диска, и направленный на адаптацию функциональных возможностей позвоночного столба в целом. Освещены вопросы терапии болевого синдрома в спине комбинированным назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В (В1, В6 и В12).

Особенности болевого синдрома в спине

Боль сопровождает многие двигательные расстройства. Особенно часто болевые ощущения возникают в спине. По данным эпидемиологических исследований, почти 100% людей старше 45 лет хотя бы однократно испытывали боль в спине [1]. Это одна из самых частых причин временной нетрудоспособности. Боль в области спины может локализоваться на разных уровнях: окципито-атлантаксиальном, шейно-грудном, грудном, пояснично-крестцовом и крестцово-копчиковом. Однако чаще всего болевой синдром локализуется в пояснично-крестцовой области. Значительная частота поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника связана с рядом особенностей, среди которых большое значение имеют консти-

туциональные факторы, в частности строение позвонков, связочного аппарата и позвоночника в целом, возрастные изменения межпозвонковых дисков, особенности испытываемых нагрузок и биомеханики позвоночника [2, 3].

Существует много различных определений, характеристик и классификаций боли в области спины. По течению выделяют острую (продолжительность несколько дней, по отдельным классификациям – до 4–6 нед.), подострую (6–12 нед.) и хроническую боль (более 12 нед.).

Острая боль при болевых синдромах в спине и в целом имеет физиологическое значение, она сигнализирует об остром воздействии патологического агента. Эта кратковременная и весьма локализованная боль, которая в большинстве случаев подвергает-

ся модификации через несколько секунд, сопровождается сокращением мышц (вздрагивание, отдергивание конечностей от источника боли), не нарушает трофику тканей, стимулирует регенеративные процессы и в абсолютном большинстве случаев имеет адаптационное значение [4, 5].

Хроническая боль, появляющаяся через некоторое время (обычно несколько десятков секунд и более) от момента повреждения, суммируется по интенсивности, характеризуется расширенной зоной восприятия. Для появления вторичной боли требуется более интенсивное раздражение, хотя не обязательно сопровождающееся нарушением целостности покровных тканей. В результате хронизации боли возникает тоническое сокращение мышц, тормозится активность восстановительных

процессов, ухудшается трофика тканей. Хроническая боль является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности многих функциональных систем.

Следует подчеркнуть, что острая боль информирует о наступившем повреждении, а хроническая – регистрирует его и напоминает о продолжающемся повреждении.

В настоящее время установлено, что острая боль принимается и проводится определенными рецепторами и путями, к которым соответственно относятся болевые рецепторы (свободные окончания) и спинно-таламические пути – тонкие миелинизированные Ас-волокна, передающие без задержки информацию о повреждении, его размерах и локализации [6].

Хроническая боль имеет более сложные пути проведения, которые включают полинейрональные афферентные тракты. Необходимо отметить, что пути проведения этой боли могут включать как соматические волокна, т.е. общие с острой болью, так и вегетативные волокна типа В и С, которые передают сигналы медленной диффузной, особенно неприятной боли, постоянно напоминающей организму о повреждении [6].

Важно отметить, что практически в любой ситуации имеет место сочетание этих видов болей, при этом острая адаптируется после повторных болевых раздражителей.

Механизмы развития болевого синдрома в спине

Структура болевого синдрома в спине является весьма сложной. На различных этапах заболевания ведущую роль в возникновении, поддержании и нарастании болевого синдрома могут играть нестабильность или блокада позвоночно-двигательного сегмента, грыжа диска, сдавливание венозных сплетений, артроз фасеточных суставов, особенности строения позвоночного канала [5]. При воз-

никновении болевого синдрома в области спины значение имеют не только механические факторы, но и иные причины, в частности отек, воспалительная реакция, локальный дисбаланс медиаторов и другие факторы. Кроме этого, важную роль играет локальное напряжение мышц, что усиливает и формирует дополнительные потоки болевых импульсов с активацией центральных структур, развитием порочных кругов и хронизацией болевого синдрома [7]. Определенное значение в развитии и выраженности болевого синдрома могут также иметь врожденные особенности строения нижних конечностей, позвонков и позвоночника в целом. Значение остеохондроза позвоночника как ведущего этиологического фактора болей в спине и нарушений функций позвоночника в настоящее время во многом пересматривается [8, 9]. Клиническая практика показывает, что часто при наличии выраженных рентгенологически определяемых дегенеративных изменений в позвонках жалобы на боль минимальны или отсутствуют. В то же время при отсутствии значительных изменений в позвонках на рентгеновских снимках интенсивность болевого синдрома может быть значительной. В целом необходимо отметить, что в каждом клиническом случае болевой синдром имеет своеобразие, определенную динамику и развитие во времени, прогноз и требует дифференцированного подхода к лечению.

Остеохондроз и болевой синдром в спине

Имеющиеся к настоящему времени клинические, нейрофизиологические и рентгенологические данные позволяют рассматривать остеохондроз позвоночника как дегенеративно-дистрофический процесс, сочетающийся с компенсаторной перестройкой позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), прежде всего диска, и направленный на адаптацию функциональных возможностей позвоночного

столба в целом [5, 7]. Считается, что в результате этой перестройки увеличивается опорная способность пораженной кости, т.е. возникает ортопедическая компенсация. Остеохондроз диска как многофакторный процесс выключает из биомеханики позвоночника дефектный ПДС.

В развитии остеохондроза играют роль различные факторы и несколько групп причин. В наиболее общем смысле это все патологические ситуации, возникающие в разных возрастных аспектах человека [2].

Первая группа причин – это врожденные, чаще всего дизонтогенетические причины: аномалии развития отдельных позвонков и их соединений, аномалии суставного тропизма, недоразвитие отдельных элементов позвонка, диска и др.

Вторая группа причин – это приобретенные нарушения; потеря диском эластических функций при перегрузках отдельных сегментов. Как правило, страдают диски наиболее напряженных отделов – ниже-шейного и ниже-поясничного. Известно, что неблагоприятные статико-динамические условия функционирования отдельных ПДС приводят к деполимеризации мукополисахаридов коллагена и эластических волокон диска, что сопровождается уменьшением гидрофильности тканей и снижением их упругости. Из-за значительной потери механической прочности диска и еще не развившегося фиброза (оссификации) диска создаются условия его прорыва с формированием протрузии или пролапса.

Третья группа причин включает травматические поражения позвоночника. В этом отношении наиболее значимы поражения диска (грыжа Шморля), переломы дужек, истинный травматический спондилез, переломы тел и др.

Четвертая группа – дисметаболические изменения костной ткани вследствие различных обменных нарушений. Эта группа включает заболевания с разной

этиологией, объединенные близким по патофизиологии механизмом перестройки структуры костной ткани (формирование кости с измененной архитектоникой). К этой группе заболеваний можно отнести остеохондропатию, гормональные спондилопатии, изменения позвонков при мукополисахаридозах и других болезнях обмена веществ и прочие состояния. Ряд исследований дает основание предполагать, что остеохондроз в группе этих заболеваний выступает в качестве стабилизирующего фактора, способствует ограничению подвижности в целом блоке ПДС.

В ответ на воздействие указанных выше этиологических факторов ПДС претерпевают определенную функционально-структурную перестройку, основные этапы которой, по Г.А. Иваничеву [5], включают гиперфункцию, дисфункцию, дистрофию и консолидацию ПДС. Следует отметить, что зачастую граница между этапами (особенно первым и вторым) является условной, между ними имеется динамическое равновесие с определенной возможностью обратного развития изменений.

Гиперфункция ПДС рассматривается как реализация защитных мер в ответ на изменение функции. Это включение физиологических мер компенсации или саногенетических реакций. На этом этапе отмечается изменение физиологического состояния активных элементов локомоторной системы, естественной частью которых является ПДС. В этот период начинает происходить перестройка и формирование нового стереотипа движений в пораженной зоне, т.е. изменения некоторых слагаемых двигательного стереотипа. Продолжительность этого этапа может быть значительной (годы и десятилетия).

Дисфункция ПДС наступает вследствие недостаточности компенсаторных процессов при превышении активности патологических факторов. Многими

авторами этот этап рассматривается как условно патологический. Проявляется он перегрузкой сегментарной и региональной мускулатуры, формированием миогенных, фасциальных, связочных пусковых точек и зон. В результате действия этих факторов патологическим образом меняется комплекс двигательных штампов, появляются несвойственные особенности движений, т.е. формируется стойкий неправильный двигательный стереотип. На этом этапе характерным является формирование функциональных блокад ПДС как меры неспецифической защитной реакции.

Дистрофия ПДС рассматривается как этап патогенетических процессов. В этот период происходит выраженная структурная перестройка элементов локомоторной системы при декомпенсации физиологических мер защиты. Клинически и рентгенологически на этом этапе отмечаются дегенеративные изменения ПДС и позвоночного столба. В межпозвонковом диске могут развиваться грыжи, отмечаться его разрушение, формирование компрессионных и рефлекторных синдромов. Важно отметить, что кроме позвонка и диска одновременно в патологический процесс могут вовлекаться суставно-связочный аппарат, костная ткань. В результате происходит стойкая патологическая перестройка.

Консолидация ПДС – заключительный этап, включающий оссификацию диска с выключением ПДС из движения. При этом повышенная биомеханическая нагрузка практически всегда переносится на соседние ПДС. Это означает, что соседние сегменты оказываются в условиях первого этапа перегрузок, что может быть причиной развития остальных этапов перестройки.

Лечение болевого синдрома в спине

Многокомпонентность болевого синдрома и стадийность процесса обуславливают важность

сочетанного проведения медикаментозной и немедикаментозной терапии [10, 11]. Чрезвычайно важными являются ограничение физической нагрузки в острый период, иммобилизация вовлеченных сегментов, формирование правильного двигательного стереотипа и лечебная гимнастика. Во всех случаях необходимо рассмотреть возможность проведения массажа, мануальной терапии, рефлексотерапии для купирования болевого синдрома.

Наряду с этим комплексом большое, а в ряде случаев ведущее значение имеет проведение медикаментозного лечения, которое должно быть направлено как на снятие болевого синдрома, так и на улучшение кровоснабжения, трофики и метаболизма в пораженном сегменте и корешке. На выбор схемы медикаментозного лечения в значительной степени влияют возраст и пол пациента, сопутствующая патология, одновременный прием пациентом других препаратов. У женщин важным фактором, модулирующим назначение лекарственных препаратов, является беременность и кормление грудью [10].

Наибольшее распространение в лечении болевого синдрома получили средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Длительность применения НПВП зависит от выраженности и продолжительности болевого синдрома [12, 13]. При остро возникшей боли в спине достаточно кратковременного (несколько дней) применения препаратов этой группы. В ряде случаев, особенно при наличии интенсивной корешковой боли, длительность лечения может достигать 3–4 нед. Одним из серьезных осложнений НПВП является их отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт.

Повышение эффективности НПВП может быть достигнуто назначением высоких доз витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) (препарат Мильгамма) [12, 14].

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.

Ампулы с лидокаином
B1 - 100 мг
B6 - 100 мг
B12 - 1000 мкг

Таблетки

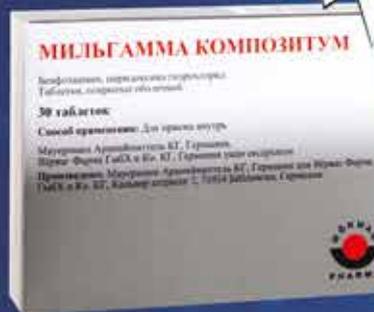
B1 бенфотиамин - 100 мг
B6 - 100 мг

Таблетки

B1 бенфотиамин - 300 мг



PK-LC-5-Nr 015540 15.01.10



PK-LC-5-Nr 015537 15.01.10



PK-LC-5-Nr 018403 07.11.11

**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



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

Применение витаминов группы В распространено в клинической практике как метод лечения больных при заболеваниях периферической нервной системы, в том числе при болевых синдромах в связи с поражением позвоночника [15]. Витамины группы В имеют широкий спектр фармакодинамических свойств и участвуют в качестве коферментов во многих обменных процессах. В частности, считается, что витамин В₁ в том числе в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂, может оказывать тормозящее влияние на прохождение болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и зрительных бугров [16, 17]. Комплекс витаминов группы В усиливает действие основных антиноцицептивных медиаторов и способствует более активной регенерации

нервных волокон [18]. В последние годы появились новые, высокоэффективные формы этих средств, в частности биологически активная жирорастворимая форма тиамин (витамин В₁) – бенфотиамин, активность которого по сравнению с водорастворимыми формами тиамин выше в 8–10 раз, а возможности проникновения в нервную клетку и превращения в активный метаболит тиамин еще выше. Бенфотиамин в сочетании с пиридоксин содержится в препарате Мильгамма композитум, выпускаемом немецкой компанией Верваг Фарма.

Одним из эффективных сочетаний в комбинированной терапии болевых синдромов в спине является совместное назначение витаминов группы В (В₁, В₆ и В₁₂) с обезболивающими препаратами, в

частности с лидокаином (препарат Мильгамма). Имеются инъекционная форма препарата и форма для приема внутрь. Инъекционные назначения рекомендуется применять при острых случаях и для достижения максимально быстрого обезболивающего эффекта, поскольку наличие лидокаина позволяет усиливать лечебное действие витаминов и достигать быстрого и достаточного эффективного обезболивающего эффекта. После купирования острого болевого синдрома показан сочетанный курс лечения. Необходимо отметить, что одновременное применение НПВП и витаминов группы В, а также лидокаина позволяет уменьшить дозу НПВП, минимизировать их побочные действия и улучшить анальгетический эффект [12]. ■

Список литературы

1. Manchikanti L., Singh V., Datta S. et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009; 12(4): E35–70.
2. Pengel L.H., Herbert R.D., Maher C.G., Refshauge K.M. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003; 327(7410): 323.
3. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991.
4. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. Казань, 2000.
6. Jensen M.P., Dworkin R.H., Gammaitoni A.R. et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with the Neuropathic Pain Scale. *J Pain* 2005; 6(2): 98–106.
7. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях. В кн.: *Болезни нервной системы*. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001. С. 293–316.
8. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 2: S169–91.
9. Vining R., Potocki E., Seidman M., Morgenthal A.P. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc* 2013; 57(3): 189–204.
10. Данилов А.Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. *Атмосфера. Нервные болезни* 2010; (4): 11–8.
11. Камчатнов П.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине. *Мед. Вестн.* 2010; (4–5): 509–10.
12. Khan T.A., Ahmad A., Haider I.Z. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J* 2008; 15(4): 440–4.
13. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P et al. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4(3): 53–8.
14. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West. Pharmacol. Soc.* 2004; 47:84–7.
15. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова* 2009; 109(10): 30–5.
16. Fu Q.G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1988; 95(1–3): 192–7.
17. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 1995; 31(3): 156–65.
18. Bartoszyk G.D., Wild A. B vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett* 1989; 101(1): 95–100.

Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», №1, 2014, стр. 87–90.



II Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

г. Актобе, 20 мая 2015 г.

Западно-Казахстанский государственный
медицинский университет им. М.Оспанова,
ул. Маресьева, 68

г. Караганда, 22 мая 2015 г.

Карагандинский государственный
медицинский университет,
ул. Ерубаева, 18

Организаторы:
КОМПАНИЯ



Генеральный спонсор



Клинический случай множественной мононейропатии у больного с неходжкинской лимфомой



Кушнир Г.М.¹, Савчук Е.А.¹, Иошина Н.Н.¹, Новиков Н.Ю.¹, Бережной А.В.¹, Кузина О.С.²

¹ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

²7-я городская клиническая больница, г. Симферополь

В последние годы отмечается рост заболеваемости различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе неходжкинскими лимфомами. У больных с неходжкинскими лимфомами часто развивается поражение периферической нервной системы. Нейропатии обычно выявляются у больных с установленным диагнозом лимфомы и редко являются начальными проявлениями основного заболевания. Мы приводим описание больного 43 лет с множественной мононейропатией, обусловленной неходжкинской лимфомой. Этот клинический случай показал, что неходжкинская лимфома может дебютировать с патологии периферических нервов при исключении других причин данного заболевания.

Проблема злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (лимфом) в течение последних десятилетий приобретает все большее значение, что связано с прогрессирующим увеличением их частоты в структуре гемобластозов. Лимфомами называют опухоли, которые возникают из лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга, например, в лимфатических узлах или внутренних органах – печени, селезенке, толстой кишке, головном мозге. В последнем случае к термину «лимфома» добавляется указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль проис-

ходит (например, «лимфома головного мозга»). Различают два основных типа лимфом, первый из которых представляет собой В- и Т-клеточные опухоли, – неходжкинские лимфомы (НХЛ), а второй – болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) [4, 5].

НХЛ являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы. Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволяют выделять специфические субтипы лимфом, различающиеся клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом. Так, в зависимости от субтипа

лимфомы прогноз может варьировать от благополучного (выживаемость 10–20 лет) до крайне неблагоприятного (выживаемость менее 1 года) [1, 6].

В последние годы заболеваемость НХЛ постоянно растет, причем она значительно выше в развитых странах, и увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет [2, 7]. Среди всех новообразований в мире ежегодно на долю НХЛ приходится до 5% среди мужчин и до 4% среди женщин. Стандартизированный показатель заболеваемости лимфомами среди мужчин составил 3,8 на 100 тыс., среди женщин – 2,3 на 100 тыс. [8]. Вероятность

развития НХЛ повышается с возрастом от 0,7 случая (10 лет) до 20 случаев (80 лет) на 100 000 населения в год.

Причина большинства случаев НХЛ неизвестна, однако некоторые генетические заболевания (гипогаммаглобулинемия, синдром Вискотт-Олдрича, атаксия-телеангиэктазия), аутоиммунные заболевания (синдром Сьегрена, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), экзогенные факторы и инфекционные агенты (вирус Эпштейна-Барр, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус 1-го типа, герпес-вирус HHV-8, вирус гепатита С) могут быть провоцирующими факторами возникновения некоторых форм лимфом [11]. В целом в возникновении НХЛ основная роль принадлежит длительной антигенной стимуляции и нарушениям генома клетки, возникающим на разных этапах дифференцировки лимфоцита.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2001, 2009), выделяют большое количество различных морфоиммунологических вариантов НХЛ, однако частота встречаемости их весьма переменна. По данным мировой статистики, наиболее часто выявляют НХЛ В-клеточного происхождения (более 80%), а среди них – диффузную крупноклеточную (30,6%) и фолликулярную (22,1%). Другие варианты диагностируют значительно реже: НХЛ Т-клеточного происхождения составляют менее 20%, а периферические Т-клеточные – только 7% [7].

Поражение нервной системы развивается у 5–29% больных НХЛ, и примерно в 5–10% случаев вовлекается периферическая нервная система (ПНС) [2]. Вариант НХЛ оказывает влияние на вероятность поражения нервной системы: при агрессивных вариантах НХЛ неврологические расстройства отмечаются в 4,5–

24,5% случаев, при индолентных лимфомах – только в 1–3% случаев, в основном после гистологической трансформации в агрессивный вариант лимфомы [2]. Неврологические расстройства могут вызываться лимфопролиферативным процессом в головном мозге, а также лимфоидной инфильтрацией и компрессией структур периферической нервной системы, развитием паранеопластических и дисметаболических нарушений [2, 4].

Для больных системными НХЛ, не сопровождающимися опухолевым поражением центральной нервной системы, характерен широкий спектр синдромов поражения центральной и периферической нервной системы, среди которых наиболее часто наблюдаются психовегетативные расстройства, кохлеовестибулярная недостаточность, болевые синдромы в шее, плечевом, тазовом поясах и конечностях, пирамидная недостаточность, нарушения чувствительности по полиневритическому типу, легкие и умеренные когнитивные нарушения [9–11].

Таким образом, неврологические расстройства при НХЛ разнообразны, неспецифичны, их развитие значительно утяжеляет состояние больных, требует своевременной диагностики и коррекции [3].

Представляем вашему вниманию историю пациента, страдавшего лимфомой с поражением нервной системы.

Пациент Б., 43 года, поступил в клинику 25.06.09 г. по направлению невропатолога с диагнозом «невропатия левого отводящего нерва». При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, повышение температуры в течение 2 недель до субфебрильных цифр, отсутствие аппетита, практически постоянную диффузную ноющую головную боль; двоение, усиливающееся при взгляде влево, а также вперед, вверх, вниз; ноющую

боль в правом коленном суставе, слабость правой ноги, из-за чего затруднено поднятие по лестнице.

История заболевания. Считает себя больным приблизительно с 10 июня 2009 года, когда впервые появилась умеренно выраженная боль по передней поверхности правого бедра. Через неделю боль переместилась в область коленного сустава, с того же времени стал отмечать повышение температуры до 37,5°C вечером. 20.06.09 г. появилось двоение перед глазами. Больной обратился в поликлинику по месту жительства и был госпитализирован в неврологическое отделение. Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний – аппендэктомия, осложнившаяся перитонитом, в 2008 году. Около 10 лет отмечает увеличение лимфатических узлов в подмышечных областях, по этому поводу за медицинской помощью не обращался. Венерические заболевания, малярию, ВИЧ, туберкулез отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет. 8 лет назад вернулся из мест лишения свободы.

Объективный статус. Удовлетворительного питания. Правильного телосложения. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отеков нет. Увеличены лимфатические узлы в подчелюстных, подмышечных, паховых областях, 2,0–3,0 см в диаметре, при пальпации плотно-эластичной консистенции, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. Субъективность склер. Язык обложен желтым налетом. Температура на момент осмотра – 36,7°C. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 120/80 мм рт.ст., пульс – 80 ударов в 1 минуту, ритмичный. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, при пальпации безболезненная. Селезенка не увеличена.

Живот мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Мочеиспускание не нарушено, диурез сохранен. Со слов больного – троекратный жидкий стул ежедневно в течение 10 дней.

Неврологический статус. Сознание ясное. Адекватен. Ориентирован на месте, во времени, собственной личности. Менингеальных знаков нет. Перкуссия черепа и пальпация тригеминальных точек безболезненна. Черепно-мозговые нарушения (ЧМН): птоз века слева. Зрачки D=S. Сходящееся косоглазие слева. Ограничены движения глазных яблок кнаружи с двух сторон, больше слева. Ограничение движений при взгляде вверх левым глазом. Диплопия при взгляде во все стороны, вперед, особенно при взгляде влево. Остальные ЧМН без патологии. Снижена сила в m. quadriceps femoris справа до 4 баллов. Сила, тонус, объем движений других мышц удовлетворительные. Рефлексы с рук живые, D=S, коленный справа – снижен, слева – живой, ахилловы – живые, D=S. Гипестезия по передней поверхности бедра справа. Нарушений координации нет.

Предварительный диагноз: множественная нейропатия с поражением отводящих, левого глазодвигательного, правого бедренного нервов, неуточненного генеза. Генерализованная лимфаденопатия. Субфебрилитет неясной этиологии. Проведенные дополнительные исследования показали выраженные изменения в общих анализах крови: прогрессирующее снижение Hb со 100 до 49 г/л, гематокрита – с 32 до 15%, тромбоцитов – с 45 до 30, сдвиг формулы влево: юные – 1%, палочкоядерные – с 12 до 24%, повышение скорости оседания эритроцитов – 20 мм/час. В общем анализе мочи: протеинурия – 3,3 г/л, нарастающая гематурия, лейкоцитоз. При биохимических

исследованиях крови отмечалось нарастание уровня мочевины крови до 15,9 ммоль/л. Больному были проведены также следующие исследования: прозерина проба – отрицательная; компьютерная томография головного мозга – без патологии; консультация окулиста – глазное дно без патологии; люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок – 0,066 г/л, цитоз – 1 клетка (лимфоцит), глюкоза – 3,5 ммоль/л, атипичные клетки и микобактерии туберкулеза не обнаружены; кровь на ВИЧ-АТ к ВИЧ не обнаружены; рентген органов грудной клетки без патологии.

Результаты исследований показали прогрессирующую анемию, тромбоцитопению, лейкопению, палочкоядерный сдвиг, прогрессирующую гематурию.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось: усилилось двоение, развилась многократная рвота, выросла общая слабость, развился геморрагический синдром: макрогематурия, появились петехии на мягком небе, в месте биопсии лимфатического узла. В связи с ухудшением состояния – нарастанием геморрагического синдрома – больной переведен в отделение реанимации. Далее у пациента развился геморрагический плеврит, перикардит. Проводилась дифференциальная диагностика между онкопатологией и лимфопролиферативными заболеваниями, продолжался онкопоиск: фиброгастроскопия – экзофитное образование, полипоз желудка. Биопсия.

Заключение: признаки гастрита. Лор-онколог: эпюлис. Грануляции. Взята биопсия. Больной осмотрен гематологом: у больного тромбоцитопения. Клинически картина вторичной тромбоцитопении, MTS в костный мозг? Лечение: гемостатическая терапия. Рекомендовано определение дальнейшей такти-

ки по результатам биопсии лимфоузла и эпюлиса, миелограммы.

С диагностической целью была проведена биопсия лимфоузла. Заключение: структура лимфоузла частично нарушена. Местами встречаются отдельные гипертрофические фолликулы со светлыми центрами. Клеточный состав в измененных участках представлен средних размеров клетками со светлой цитоплазмой, округлым ядром, в котором хорошо визуализируются ядрышки. Миелограмма – костный мозг диффузно инфильтрирован мелкоклеточными лимфоцитоподобными клетками – признаки лимфопролиферативного заболевания.

Консилиум в составе невролога, гематолога. Заключение: наиболее вероятно злокачественная лимфома, дифференцировать с онкопатологией другой локализации. Компьютерная томография органов грудной клетки, почек: двусторонний выпотной плеврит. Асцит. Спленомегалия. В чашечно-лоханочной системе почек – кровь. Изменения в паренхиме легких могут быть характерны для кровоизлияний. Консилиум гематологов: у больного злокачественная лимфома IV ст. с поражением внутренних органов, лимфоузлов и костного мозга, тромбоцитопенией, геморрагический синдром. Ввиду тяжести состояния специфическая химиотерапия не показана. Рекомендована симптоматическая терапия. Прогноз неблагоприятен. Пациент умер на 16-й день пребывания в клинике.

Заключительный диагноз:

Злокачественная лимфома IV ст. с поражением внутренних органов, лимфоузлов и костного мозга.

Осложнения: множественная мононейропатия (25.06.09), тромбоцитопения (02.07.09). Геморрагический синдром. Двусторонний геморрагический

плеврит (07.07.09). Асцит. Гематурия (02.07.09).

Эрозивная гастропатия, полипоз желудка (01.07.09). Эпулис (03.07.09).

Диагноз был подтвержден при патологоанатомическом исследовании.

Таким образом, при поступлении ведущим неврологическим синдромом у больного, заставившим его обратиться за специализированной медицинской помощью, являлась множественная

нейропатия. Однако выявленные полиорганные нарушения (лимфоаденопатия, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром) заставили проводить поиск основного заболевания и установить причинно-следственную связь между лимфомой и поражением структур периферической нервной системы. Диагностировать НХЛ возможно по результатам анализа данных гистологического исследования лимфатических

узлов либо других опухолевых образований. В обязательном порядке проводится их цитологическое, цитохимическое, а также иммунологическое исследование [6, 8]. Знание вариантов поражения нервной системы при лимфопролиферативных заболеваниях позволяет быстро поставить диагноз, назначить своевременную специфическую терапию, что может обеспечить в ряде случаев более благоприятный прогноз. ■

Список литературы

1. Губкин А.В. Первичные лимфолифферативные заболевания центральной нервной системы / А.В. Губкин, Е.Е. Звонков, А.М. Кременецкая // Онкогематология. 2008. Т. 1, №4. С. 323–332.
2. Дегтерев Д.А. Клинические особенности и прогноз поражения нервной системы у пациентов неходжкинскими лимфомами: Дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.11 – «нервные болезни» / Дегтерев Даниил Александрович. М., 2010. 127 с.
3. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) / Евтушенко С.К. // Международный неврологический журнал. 2011. 8(46). С. 9–21.
4. Киселева А.А. Неврологические расстройства при неходжкинских лимфомах / Киселева А.А., Григорьева В.Н., Авдонина Ю.Д // Нижегородский медицинский журнал. 2008. №1. С. 18–25.
5. Ковалева А.В. Первичная лимфома головного мозга (случай из практики) / Ковалева А.В., Симонян В.А., Евтушенко С.К. [и др.] // Международный неврологический журнал. 2010. №3(33). С. 89–92.
6. Мухин Н.А. Лимфомы и хронические лимфолейкозы / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, А.И. Мартынов // Внутренние болезни: учебник в 2 т. / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Т. 2. С. 381–400.
7. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 724–771.
8. Сивкович С.А. Методы лечения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами / Сивкович С.А. // Здоровье Украины. 2008. 2/1. С. 48–49.
9. Тумян Г.С. Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах / Г.С. Тумян // Онкогематология. 2010. Т. 3. С. 10–14.
10. Шамуров Ю.С. Опухолевое поражение нервной системы при неходжкинских лимфомах / Ю.С. Шамуров, А.Ф. Василенко, А.В. Садырин // Неврологический журнал. 2008. №2. С. 18–21.
11. Rahmani M. T-cell lymphoma revealed by a mononeuritis multiplex: case report and review of literature / Rahmani M., Birouk N., Amarti A. [et al.] // Rev. Neurol. (Paris). 2007. 163(4). P. 462–470.

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», 8(70), 2014, стр. 114–117

ИД Заславский.

Дефицит витамина D приводит к увеличению тяжести инсульта

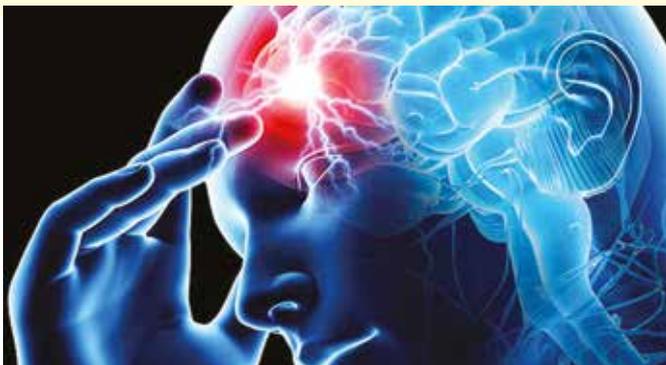
Новое исследование Медицинской школы Массачусетского университета в Вустере обнаружило связь объема ишемии при инсульте и низкого уровня витамина D, сообщает «Ремедиум». Результаты исследования были представлены на конференции Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association).

В исследовании приняли участие 96 пациентов с подтвержденным при помощи МРТ острым ишемическим инсультом, медиана возраста составила 73 года, 45% участников были женского пола. Уровень витамина D анализировался в течение 12 месяцев после инсульта.

Оказалось, что у больных с низким уровнем витамина D объем инфаркта мозга был в 2 раза больше.

В более ранних исследованиях выяснялось, что уровень витамина D влияет на такие факторы риска инсульта, как артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Источник: Medportal.ru



Профессиональное выгорание может быть признаком депрессии

Психологи из Городского колледжа Нью-Йорка обнаружили тесную связь между выгоранием и депрессией. В исследовании приняли участие более 5500 школьных учителей. 90% участников, у которых выявили профессиональное выгорание, страдали еще и от депрессии, рассказывает Zee News.

Профессиональное выгорание было связано и с атипичной депрессией. Ее симптомы обнаружили у 63% добровольцев с выгоранием. Атипичная депрессия – форма депрессивного расстройства, при которой наряду с типичными симптомами депрессии отмечаются специфические признаки, такие как повышенный аппетит, увеличение веса, сонливость и эмоциональная реактивность.

«Симптомы выгорания могут накладываться на симптомы депрессии, и наоборот. Важно вовремя заметить эти проблемы. Лечение депрессии может значительно улучшить психическое состояние людей, страдающих от профессионального выгорания», - говорит исследователь Ирвин Шонфельд.

Источник: Meddaily.ru

Диабетики подвержены риску развития когнитивных нарушений

Люди с сахарным диабетом в среднем возрасте находятся в зоне риска развития проблем с памятью и когнитивной дисфункции в течение следующих 20 лет, пришли к выводу американские ученые в своей новой работе, опубликованной в журнале Neurology.

В ходе исследования ученые изучали данные о 15,8 тысячах пациентов среднего возраста за период с 1987 по 2013 годы.

В результате оказалось, что у пациентов с плохо контролируемым диабетом снижение когнитивных функций встречалось на 19% чаще, чем у здоровых людей. Также небольшое снижение когнитивных функций было более характерно для людей с хорошо контролируемым сахарным диабетом и преддиабетом.

Эксперты пришли к выводу, что сахарный диабет ускоряет нормальный процесс старения мозга в среднем на пять лет. К примеру, снижение когнитивных функций и памяти у 60-летнего диабетика сравнимо с таковым у 65-летнего человека, не страдающего диабетом.

Сахарный диабет – сложное дисметаболическое заболевание, поражающее большинство органов и систем в организме. Профилактика когнитивных нарушений при сахарном диабете и ожирении должна быть комплексной: ранняя коррекция метаболических параметров, раннее выявление и коррекция умеренных когнитивных расстройств.

В другом исследовании эксперты подчеркнули, что люди зрелого возраста с диабетом и высоким кровяным давлением подвержены риску потери клеток мозга и возникновения проблем с памятью и мышлением.

Когнитивные нарушения не всегда бывают следствием только структурного поражения головного мозга. Их могут обусловить метаболические расстройства, связанные с тяжелыми соматическими или эндокринными заболеваниями, или сочетание нескольких патологических факторов. В случае своевременной диагностики и лечения когнитивные нарушения, связанные с метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать.

*По материалам Medical News Today
подготовил Владислав Воронников
Источник: Medlinks.ru*

Цераксон применяется в лечении двигательных, чувствительных и когнитивных неврологических расстройств сосудистой и дегенеративной этиологии

Торговое название: Цераксон®

Международное непатентованное название: Цитиколин

Лекарственные формы: Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/4,0 мл, 1000 мг/4,0 мл, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, Раствор для приема внутрь 10 г/100 мл 30 мл, во флаконе или 10 мл в пакетице.

Показания к применению раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг/4,0 мл, 1000 мг/4,0 мл:

- острый период инсульта
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта
- черепно-мозговая травма
- острый и восстановительный период,
- когнитивные, чувствительные и двигательные неврологические расстройства, вызванные дегенеративными изменениями и сосудистыми нарушениями головного мозга.

Показания к применению таблеток, покрытых пленочной оболочкой 500 мг, раствора для приема внутрь 10 г/100 мл 30 мл, во флаконе или 10 мл в пакетице:

- инсульт и его последствия,
- черепно-мозговая травма и её последствия,
- когнитивные, чувствительные и двигательные неврологические расстройства, вызванные дегенеративными и сосудистыми нарушениями головного мозга.

Способ применения и дозы: Внутривенно назначают в форме медленной внутривенной инъекции (в течение 5 минут) или капельного внутривенного вливания (40-60 капель в минуту). Рекомендованная дозировка таблеток от 500 до 2000 мг в день (1-4 таблетки), в зависимости от тяжести заболевания. Ежедневная дозировка раствора для приема внутрь составляет от 500 до 2000 мг (100 мг-1 мл) в зависимости от тяжести заболевания. Рекомендуемая кратность приема 2-3 раза в день в течение 6-8 недель. В острый период инсульта и черепно-мозговой травмы лечение начинают с внутривенного введения препарата в дозировке 1000-2000 мг, ежедневно, в зависимости от тяжести заболевания в течение двух недель с последующим переходом на внутримышечное введение 1-2 инъекции (500-2000 мг) в день или прием внутрь курсом до 45-90 дней.

Побочные действия: Очень редко (< 1/10000): аллергические реакции, крапивница, экзантема, покраснение кожи вплоть до пурпурного окрашивания, кожный зуд, отеки, возможно развитие анафилактического шока: головная боль, головокружение, галлюцинации, возбуждение, бессонница, повышение температуры, чувство жара, тремор, диспноэ, тошнота, рвота, диарея, повышение или кратковременное понижение артериального давления. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, не следует назначать больным с высоким тономусом парасимпатической нервной системы, недостаточное ферментативное расщепление фруктозы (синдром мальабсорбции) из-за наличия в составе раствора для приема внутрь сорбитола, таблетки не назначают детям в возрасте до 6 лет. **Особые указания.** Применение в педиатрии. В детской практике лекарственный препарат назначают, если ожидаемая польза превосходит возможный риск. **Беременность и период лактации.** Хотя доказательств риска при применении препарата в период беременности или в период лактации получено не было, препарат назначают, если ожидаемая польза превосходит потенциальный риск. **Лекарственные взаимодействия:** цитиколин усиливает эффекты L-дигидрокси-фенилаланина. Не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофенонат. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту **Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство компании
«Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
г. Алматы, ул. Шашкина, 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com
www.takeda.kz



Мозг обрабатывает слова как изображения

Он не видит буквы отдельно и не складывает воедино звуки, соответствующие той или иной букве. Каждое слово предстает перед мозгом в виде отдельной картинки. То есть, нейроны различают целые слова, а не их части, рассказывает Discovery News.

Мозг запоминает, как выглядит каждое слово, а затем использует специальный «иллюстрированный словарь». Так же мы узнаем лица знакомых людей. Однако за это отвечают разные части одной и той же области мозга. С распознаванием лиц связана правая часть веретенообразной извилины, а с распознаванием слов – левая.

В исследовании ученых из Медицинского центра Университета Джорджауна приняли участие 25 взрослых людей. Специалисты попросили добровольцев выучить 150 бессмысленных слов. С помощью МРТ исследователи сравнили реакцию мозга участников на обычные слова, известные им, и на бессмысленные слова до и после того, как добровольцы их выучили.

Сканирование показало, что активность в зоне мозга, отвечающей за визуальное распознавание слов, изменилась после того, как участники запомнили бессмысленные слова. Нейроны стали реагировать на бессмысленные слова так же, как и на реальные, хотя сначала это было не так. Исследователи надеются: их открытие поможет людям с дислексией.

Источник: Meddaily.ru

Психические заболевания уменьшают продолжительность жизни

Люди с психическими расстройствами, такими как депрессия, тревожное расстройство или шизофрения, как правило, умирают раньше, чем люди без психических заболеваний. Исследователи подсчитали, что проблемы с психикой отнимают примерно 10 лет жизни. Ежегодно из-за психических расстройств умирают около 8 миллионов человек, сообщает WebMD. К таким выводам ученые пришли в результате анализа данных более 200 международных исследований за последние несколько десятилетий. Связь между нарушениями психического здоровья и ранней смертью не означает, что к смерти приводят именно сами психические заболевания.

Когда люди думают о преждевременной смерти психически больных, на ум им часто приходит только

одна причина – суицид. Однако, согласно исследованию, риск смерти по естественным причинам у людей с психическими расстройствами тоже повышен. Уровень смертности выше всего среди людей, страдающих от шизофрении и других видов психозов (самых тяжелых форм психических заболеваний). Депрессивные и тревожные расстройства встречаются гораздо чаще, и они тоже уменьшают продолжительность жизни.

Люди с нарушениями психики в течение 10 лет умирали в два раза чаще, чем те, у кого не было психических заболеваний. Риск смерти от неестественных причин, к примеру, самоубийств и несчастных случаев, у психически больных оказался в семь раз выше, чем у людей со здоровой психикой. Вероятность смерти от различных соматических заболеваний у людей с психическими расстройствами была выше в среднем на 80%. По словам ученых, среди людей, страдающих от психических заболеваний, очень распространены хронические болезни.

Источник: Meddaily.ru

Психологический стресс снижает болевой порог

В исследовании, проведенном в Тель-Авивском университете, приняли участие 29 здоровых мужчин. Ученые провели несколько тестов, чтобы оценить болевой порог добровольцев. Например, участников попросили сказать, когда они почувствуют тепловое воздействие. Затем мужчины прошли тест с подвохом, созданный для того, чтобы вызвать острый психологический стресс, сообщает Science World Report.

Тест представлял собой компьютерную программу с арифметическими задачами. Исследователи сказали добровольцам, что большинство людей дает на этом тесте 80-90% правильных ответов. Участники могли ответить правильно максимум на 20-45% вопросов, даже если их выбор во всех остальных случаях был верным. Затем ученые разделили доброво-

льцев на группы в зависимости от уровня стресса.

Оказалось, психологический стресс снижал болевой порог. Изменения были особенно выраженными среди участников с более острой реакцией на стресс. То есть, чем выше чувствительность к стрессу, тем хуже человек переносит боль. Не факт, что при хроническом стрессе люди справляются с болью лучше. Наоборот, хронический стресс гораздо опаснее. Он является причиной множества проблем со здоровьем. Ученые советуют бороться со стрессом с помощью техник релаксации.

Источник: Meddaily.ru



Нитресан

нитрендипин



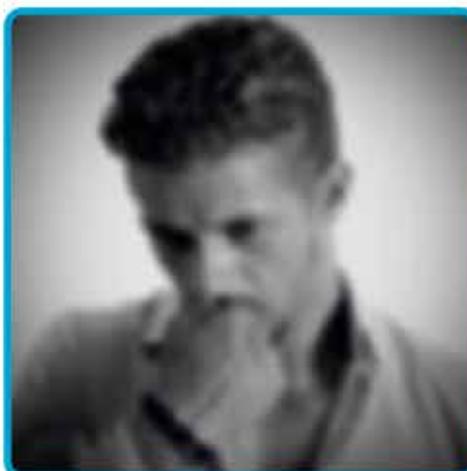
**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ, ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**



**ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ:
ЗАЩИТА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Производитель:
ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика
За дополнительной информацией обращаться по адресу:
ТОО «PRO MED. CS.» г. Алматы, пр.Достык 132, оф. 9,
тел. 8(727)260-89-36, факс 8(727)260-89-36
Email: marketing@promed.cs
www.promed.cz.ru



МАГНЕ В₆ ПРЕМИУМ

Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, переходящая усталость, небольшие нарушения сна, признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца), мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. *Взрослые:* 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. *Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг):* 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), одновременный прием с леводопой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача. Каждый компонент магний или витамин В6 индивидуально считается совместимым с лактацией.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.



www.sanofi.kz

ТОО «Санofi-евентис Казахстан»
050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б
Тел: 8 (727) 244 50 96
Факс: 8 (727) 258 25 98

PK-PC-5-№004275 от 22.07.2011

Разрешение НКЗ07VBV0000056 от 26.02.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ