

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

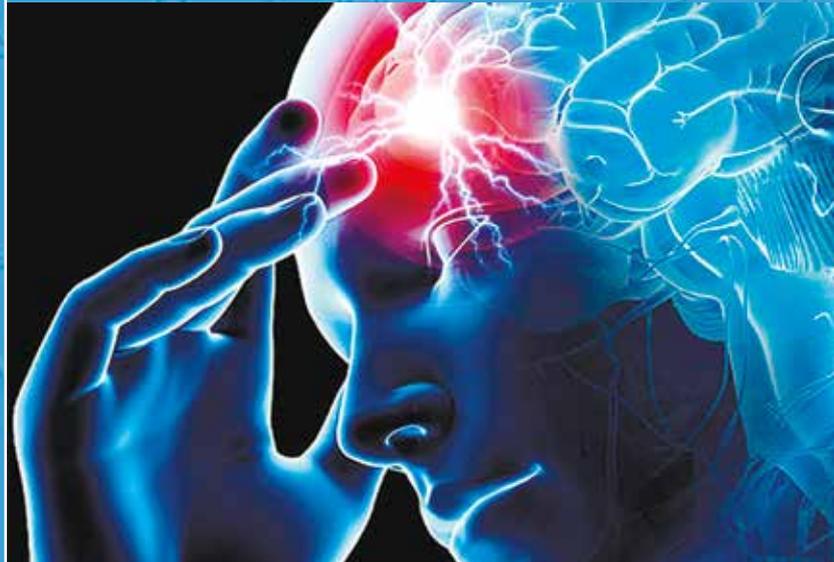
**В память
о Смагуле Кайшибаевиче
Кайшибаеве –
основоположнике
казахстанской школы
неврологии**

**Рекомендации
по лечению
хронической боли**

**Кардиоэмболический
инсульт: многообразие
причин и современные
подходы к профилактике**

**Эпилепсия у больных
рассеянным склерозом:
особенности диагностики
и терапии**

**Нарушения сна
при тревожных
и тревожно-депрессивных
расстройствах**



№8 (54), 2015

**Неврология
Психиатрия**

Для лечения остеоартроза и остеохондроза -

Хондроксид®



Хондроксид® Гель для наружного применения 5%

- Оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болезненность.
- Тормозит процессы разрушения хрящевой ткани.
- Способствует восстановлению хряща суставов.
- Увеличивает подвижность пораженных суставов.

Представительство
ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод»
в Республике Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55Б,
тел.: 222-21-00, 398-64-95

STADA
Стандарт
немецких препаратов

РК-ЛС-5-№013153 от 31.12.2013 г.
Разрешение №KZ16VBV00000185 от 26.05.2014 г.

Состав

1 г геля содержит хондроитина сульфата натрия – 0,05 г

Показания к применению

Дегенеративно-дистрофические заболевания периферических суставов и позвоночника (остеоартроз, в т.ч. остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава, спондилоартроз, остеохондроз, остеопороз).

Способ применения и дозы

Наружно. Хондроксид®, гель наносят 2-3 раза в день на кожу над очагом поражения и легко втирают похлопывающими движениями в течение 2-3 минут до полного впитывания. Курс лечения - от 2-3 недель до 2-3 месяцев. При необходимости – курс лечения повторяют.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, повреждение кожных покровов в области нанесения препарата.

Особые указания

Следует избегать попадания препарата на слизистые оболочки и открытые раны.
Эффективность и безопасность применения Хондроксида® в детском возрасте, в период беременности и лактации не установлены.
Не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информатики 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)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова 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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 8 (54), 2015

Неврология. Психиатрия

Уважаемые коллеги!



В очередном номере журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы вспоминаем Смагула Кайшибаевича Кайшибаева, профессора, академика Академии профилактической медицины, заведующего кафедрой нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, стоявшего у истоков казахстанской неврологии. В память о нем ежегодно проводится Международная научно-практическая конференция «Кайшибаевские чтения: актуальные проблемы неврологии», где обсуждаются новейшие достижения в лечении различных заболеваний нервной системы.

На страницах журнала вы найдете материал, посвященный фармакологической

терапии пациентов, страдающих хронической болью.

В обзорных статьях представлены публикации, рассматривающие проблемы нарушений сна, эпилепсии, инсульта. Здесь проанализированы фармакологические и фармакотерапевтические аспекты применения различных лекарственных препаратов в лечении этих заболеваний, приведены результаты клинического исследования их эффективности.

Также немало полезной информации найдут для себя практические врачи по лечению судорожных припадков, тревожно-депрессивных расстройств, безопасной профилактики инсульта и др.

Надеемся, что наши читатели заинтересуются вышедшей в свет монографией Д. Данилова «Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)», краткий обзор которой вы можете найти в нашем номере. Книга посвящена вопросу оценки эффективности лечебного процесса у больных шизофренией.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию: «Клиническая неврология: современные возможности терапии», которая будет проходить в рамках VIII Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», 29 октября 2015 г. в г. Алматы (Дом приемов «Бакхасарай» (Атакент) и 30 октября в г. Шымкент (Театр оперы и балета).

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

В память о Смагуле Кайшибаевиче Кайшибаеве – основоположнике казахстанской школы неврологии..... 6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по лечению хронической боли..... 10

ОБЗОРЫ

Эпилепсия при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Хасанова Д.Р., Данилова Т.В.* 22

Острый ишемический инсульт: сравнительная эффективность цитиколинов.

Никонов В.В., Зозуля И.С., Мироненко Т.В. 29

Нарушения сна в клинике депрессивных расстройств у пациентов общей медицинской практики

(обзорная статья). *Распопова Н.И.* 34

Проблема выбора атипичного нейролептика: клинико-психофармакологические аспекты. *Бурчинский С.Г.* 40

Современные и традиционные методы медикаментозной постинсультной реабилитации. *Абдрахманова М.Г.* 47

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии.

Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В. 52

Опыт применения комбинированной терапии вертеброгенного болевого синдрома, обусловленного
остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. *Абдирова Т.М., Бабаева К.Б., Жаныкулова А.Б.,*

Имашева И.А., Сабырділда Ж.С. 57

Оценка эффективности препарата Тивортин в составе комплексной инфузионной терапии у пациентов
с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Абдрахманова М.Г., Беляев Р.А., Лисицин В.Ю.* 61

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай остеохондромы лопатки, манифестировавшей брахиалгией.

Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Макарова Л.Д., Степанова С.Б., Лузанова Е.И., Крылова Л.Г. 66

ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современная нейровизуализация и реперфузионная терапия при остром ишемическом инсульте.

Хасанова Д.Р., Ибатуллин М.М., Калинин М.Н., Курадо А.Т. 69

Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике.

Гераскина Л.А. 74

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ

Витамины группы В в неврологической практике. *Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А.* 81

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический разбор двух случаев рефрактерного эпилептического статуса генерализованных судорожных
припадков. *Карлов В.А., Жидкова И.А., Власов П.Н., Гладов Б.П., Подгорная О.А., Уханова С.В.* 88

Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах.

Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И. 94

Ривароксабан – новые возможности эффективной и безопасной профилактики инсульта у пациентов

с фибрилляцией предсердий. *Карпов Ю.А.* 99

Полувековой опыт использования нейролептиков-бензамидов в психиатрии и соматической медицине

(на примере сульпирида). *Данилов Д.С.* 106

Препарат Хондроксид в локальной терапии остеоартроза. *Зайцева Е.М., Алексеева Л.И.* 116

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Вариант идиопатической эпилепсии (наблюдение из практики).

Карлов В.А., Иллариошкин С.Н., Коваленко Г.А., Абрамьчева Н.Ю. 120

Тиоприд: терапевтические возможности применения в наркологии, геронтопсихиатрии

и при синдроме Туретта. *Басов А.Н.* 122

АНОНС 130

НОВОСТИ 132

Ғылыми-практикалық орталығы
«Смағұл Қайшыбаев атындағы
Неврология Институты»



Scientific Practical Center
«Institute of Neurology after
Smagul Kaishibayev»

Уважаемые коллеги!

ОО «Лига неврологов – Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» имеет честь пригласить Вас принять участие в работе V Научно-практической конференции с международным участием «Кайшибаевские чтения», посвященной 80-летию профессора Смагула Кайшибаева, которая состоится **8–10 октября 2015 года** в конгресс-холле «Best Western Plus Atakent Park Hotel», по адресу: г. Алматы, ул. Тимирязева, 42.

Темы конференции:

- Цереброваскулярные заболевания.
- Нейрореабилитация.
- Дегенеративные заболевания нервной системы.
- Демиелинизирующие заболевания нервной системы.
- Аутоиммунные заболевания центральной и периферической нервной системы.
- Орфанные заболевания нервной системы.
- Болевой синдром.
- Современная фармакотерапия заболеваний нервной системы. Доказательная база.

В рамках конференции планируется проведение «круглых столов», семинаров-тренингов с выдачей сертификатов.

Материалы конференции будут опубликованы в Сборнике статей конференции. Во время работы конференции будут проведены выставка учебно-методической литературы, новых форм препаратов и медицинского оборудования.

Председатель Лиги неврологов,
заведующая кафедрой неврологии КазМУНО
Кайшибаева Гульназ Смагуловна

Приглашаем принять участие в работе конференции

В память о Смагуле Кайшибаевиче Кайшибаеве – основоположнике казахстанской школы неврологии

Профессор, академик Академии профилактической медицины, заведующему кафедрой нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Смагул Кайшибаевич Кайшибаев стоял у истоков большой школы в казахстанской неврологии. Он был основателем исследований в таких направлениях, как цереброваскулярная патология, вертеброгенная патология и реабилитация больных, страдающих неврологическими расстройствами. В 2015 году Смагулу Кайшибаевичу Кайшибаеву исполнилось бы 80 лет.



Родился Кайшибаев Смагул 9 октября 1935 г. в ауле №4 (ныне совхоз имени Таттимбета) Егиндыбулакского (ныне Каркаралинского) района Карагандинской области в семье сельского учителя, репрессированного в 1937 г.

Трудное военное детство, послевоенная социально-экономическая обстановка научили принимать ответственные рациональные решения практически по любым проблемам.

Окончив в 1952 году казахскую среднюю школу-интернат, Смагул принял решение стать врачом и поступил на лечебный факультет Карагандинского государственного медицинского института.

Выпускник Карагандинского медицинского института С. Кайшибаев на всю жизнь связал свою судьбу с неврологией, став сначала младшим научным сотрудником-невропатологом (1958 г.) во вновь открываемом в г. Караганде Научно-исследовательском институте гигиены труда и профзаболеваний, где затем последовательно занимал должности заведующего неврологическим отделением, заведующего клиническим отделом и главного врача Республиканской профпатологической клиники (1966–1971 гг.).

Проявив профессиональный и научный интерес к широкому кругу проблем, встречающихся в повседневной деятельности невропатолога, Смагул Кайшибаев стал целенаправленно исследовать профессиональные заболевания спинного мозга и периферической нервной системы у шахтеров карагандинского угольного бассейна.

На основании результатов изучения структурно-функциональных особенностей восстановительных процессов в спинном мозге С.К. Кайшибаевым было доказано значение нарушения белкового обмена и разработана оригинальная концепция лечения в комплексе с реабилитационными мероприятиями при травмах и заболеваниях спинного мозга. Результатом кропотливых исследований стала кандидатская диссертация по теме «Некоторые данные о динамике белкового состава сыворотки крови и спинномозговой жидкости при заболеваниях спинного мозга» (1966 г.).

В дальнейшем практическая деятельность С.К. Кайшибаева была связана с организацией профпатологической службы в республике. Благодаря инициативе С.К. Кайшибаева, расширились возможности оказания неврологической помощи больным

в разных регионах страны, много внимания уделялось разработке активной профилактики и лечения болезней нервной системы, вопросов научно обоснованной медико-социальной экспертизы.

Профессором Кайшибаевым С.К. были разработаны новые подходы в диагностике и лечении вибрационной болезни у рабочих горнорудных предприятий, итоги которых реализовались защитой докторской диссертации (1974 г.). Выдвинутая им концепция о закономерности последовательного вовлечения в патологический процесс сегментарных и надсегментарных аппаратов вегетативной нервной системы горнорабочих по мере развития у них вибрационной болезни послужила основанием для разработки и внедрения в практику лечебных учреждений метода воздействия комплексной терапии на область шейных симпатических узлов.

На основе результатов научных исследований в области заболеваний и травм спинного мозга, а также периферической нервной системы, изучения вопросов реабилитации этой категории больных, С.К. Кайшибаевым и его соратниками был создан Республиканский спинальный научно-практический реабилитационный центр в г. Караганде.

Коллеги Смагула Кайшибаевича вспоминают: «В его характере прекрасно сочетались такие качества, как инициативность, доброта и отзывчивость, способность к созидательной и творческой деятельности». Эти качества не остались незамеченными и в 1971 году С.К. Кайшибаева избирают по конкурсу на должность заведующего неврологическим отделением отдела профессиональных заболеваний Казахского научно-исследовательского института краевой патологии, где в последующем он был выдвинут на должность заведующего отделом, а затем заместителя директора по научной работе (1972–1976 гг.). В период работы в Научно-исследовательском институте краевой патологии С.К. Кайшибаев активно включился в разработку комплексной программы, связанной с вредным воздействием фосфора и его неорганических соединений на организм рабочих фосфорного производства и был руководителем тем, посвященных неврологическим проявлениям хронической фосфорной интоксикации.

Круг интересов С.К. Кайшибаева не ограничивался научной деятельностью. Необходимо было интегрировать результаты научных исследований в учебный процесс для поддержания необходимого профессионального уровня преподавателей, повышения квалификации будущих специалистов и формирования профессиональных компетенций. В 1976 году Смагула Кайшибаевича избирают на должность заведующего кафедрой нервных болезней Алма-Атинского государственного медицинского института.

Параллельно с заведованием кафедрой профессор Кайшибаев работает проректором по клиниче-

ской работе и деканом лечебного факультета Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

О том, каким профессор С.К. Кайшибаев был педагогом, вспоминает д.м.н., проф. М.Ш. Абдуллаев, директор ЦГКБ: «Мне в жизни повезло с учителями и друзьями. Время распорядилось сурово. К сожалению, мои учителя ушли из жизни. Смагул Кайшибаевич был замечательным педагогом, ученым, врачом. Он учил нас, студентов, а затем и врачей, не только медицине, но и общечеловеческим ценностям. Он был по-настоящему харизматичен, обаятелен, высокообразован, имел широкий кругозор, притягивал к себе и молодых, и ровесников. Именно он внес значительный вклад в развитие школы неврологов Казахстана и воспитал плеяду блестящих ученых-клиницистов».

На кафедре, которой профессор С.К. Кайшибаев бесценно руководил более 20 лет, немало сделано в области организации и разработки методов диагностики и лечения нарушений мозгового кровообращения. Профессор широко внедрял новейшие достижения медицинской науки. Был накоплен уникальный опыт изучения неврологических аспектов психогенных заболеваний. Научные разработки Смагула Кайшибаевича в данном направлении получили признание в масштабе государств СНГ и за рубежом.

С.К. Кайшибаевым последовательно проводилась большая научно-исследовательская работа, при этом активно разрабатывалась такая клиническая проблема, как профилактика ОНМК при ранних формах церебрального атеросклероза.

Именно С.К. Кайшибаевым и его коллегами выявлено, что среди различных форм сосудистой патологии головного мозга более половины случаев (59,7%) приходится на долю начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНКМ), развивающихся у больных атеросклерозом.

Эти исследования показали, что к факторам, способствующим развитию ранних форм церебрального атеросклероза, относятся нерегулярный отдых, недостаточная физическая активность, психоэмоциональное напряжение и нерациональное питание, курение, употребление алкоголя, а также дестабилизирующее влияние химических загрязнений окружающей среды.

В дополнение используемым в странах СНГ критериям диагностики НПНКМ, основанным только на субъективных симптомах, в качестве объективных симптомокомплексов С.К. Кайшибаевым с сотрудниками впервые предложены синдром вегетативной дистонии (СВД) и дисфункция срединных неспецифических структур мозга, сопровождающаяся в ряде случаев с заинтересованностью в патологическом процессе вторичных и третичных зон

коры больших полушарий, что способствовало созданию новых подходов к профилактике инсульта. Основываясь на этих фактах, совместно с сотрудниками кафедры впервые в практике здравоохранения для лечения ранних форм церебрального атеросклероза, а также предупреждения инсульта и прогрессирования хронической сосудистой мозговой недостаточности, предложены и внедрены гипербарическая оксигенация, мануальная терапия, эндогенный электрофорез лекарственными препаратами и некоторые средства восточной медицины.

Профессор Кайшибаев проявлял научную прозрачность, уделяя огромное внимание изучению этиологии, патогенезу, клинической диагностики ишемического инсульта. И как порадовался бы Смагул Кайшибаевич сегодняшней реальности, узнав, что в настоящее время в Казахстане открыто 48 инсультных центров, оснащенных самым современным оборудованием, позволяющим проводить своевременную диагностику инсульта на самой ранней стадии развития и оптимизировать лечение.

Круг научных интересов Смагула Кайшибаевича был весьма широк. В конце 90-х С.К. Кайшибаев совместно с Т.Т. Бокебаевым организовали и обеспечили комплексные исследования по изучению церебральных проявлений сахарного диабета. Было установлено, что в клинике церебральных проявлений сахарного диабета одно из ведущих мест занимает синдром вегетативной дистонии в сочетании с дисфункцией неспецифических структур, вторичных и третичных зон коры больших полушарий головного мозга.

Для Смагула Кайшибаевича как клинициста, ученого и научного руководителя были характерны обостренная наблюдательность, строгая последовательность и объективность при накоплении и отборе фактов, безупречная логичность умозаключений, независимость и оригинальность мыслей. Как врач он неизменно следовал традициям основоположников отечественной медицины. Вместе с тем все новое в диагностике и лечении заболеваний нервной системы, представляющееся Смагулу Кайшибаевичу прогрессивным, встречало в его лице деятельную поддержку.

Неудовлетворенность возможностями медикаментозной терапии тяжелых прогрессирующих органических заболеваний нервной системы (хронические болевые синдромы, экстрапирамидные двигательные расстройства и др.) побуждала Смагула Кайшибаевича к сотрудничеству с мануальными терапевтами, иглотерапевтами, специалистами нетрадиционной медицины. Именно в то время рядом сотрудников кафедры была доказана высокая терапевтическая эффективность немедикаментозных методов лечения (Ци-гун, различные модификации восточных видов массажа, сеансы микроэлектрофореза лекарственных средств в точки акупункту-

ры) на фоне базовой медикаментозной терапии сахарного диабета и его церебральных проявлений.

Научные интересы Смагула Кайшибаевича необычайно разносторонни и касались как экспериментальной, так и клинической неврологии и нейрохирургии. Одной из актуальных проблем, интересовавших профессора С.К. Кайшибаева, являются последствия закрытых черепно-мозговых травм. Под его руководством совместно с профессорами Ю.В. Бирючковым и С.К. Акшулаковым были проведены исследования по изучению особенностей компенсаторно-приспособительных механизмов при травматических повреждениях лобных, теменных и затылочных долей головного мозга. На смену фаз компенсации и декомпенсации существенное влияние, наряду с тяжестью травматического повреждения головного мозга, оказывают локализация очага и качество проводимых лечебных мероприятий.

В область интересов профессора С.К. Кайшибаева входили также неврологические проявления остеохондроза позвоночника, занимающие первое место в структуре заболеваний периферической нервной системы.

Смагул Кайшибаевич понимал, что проявления межпозвоночного остеохондроза любой локализации – явления одного порядка и что проблема остеохондроза позвоночника – проблема мультидисциплинарная, требующая компетенции разных специалистов. И профессор Кайшибаев привлекал к всестороннему изучению проблем остеохондроза позвоночника ортопедов, рентгенологов, терапевтов и других специалистов.

Несмотря на особый интерес к синдромам шейного остеохондроза, С.К. Кайшибаев не оставлял без внимания и синдромы поясничного остеохондроза. Под его руководством были изучены особенности синдромов поясничного остеохондроза, уточнены частота и основные характеристики вертеброгенных осложнений со стороны периферической нервной системы.

Под руководством С.К. Кайшибаева проводилась разработка и обоснование применения немедикаментозных методов реабилитации и профилактики при вертеброгенных заболеваниях нервной системы (мануальная терапия, акупунктура, электроакупунктура, ЧЭНС, специальная гимнастика, БОС, новые виды лечебных блокад); разработка системы реабилитации и профилактики заболеваний нервной системы с позиций целостного подхода к организму человека.

Подробно изучив известные вертеброневрологии и мануальной медицине факты, он разработал перспективную концепцию этапности развития дистрофического процесса в опорно-двигательном аппарате. Были выделены этапы функционально-

го напряжения, функциональной недостаточности и дистрофии. Это требовало пересмотра подходов к диагностике, профилактике и лечебно-реабилитационным мероприятиям при дистрофических процессах в опорно-двигательном аппарате.

Профессор С.К. Кайшибаев инициировал серию работ по изучению возникновения и развития синдрома вегетативной дистонии в сочетании церебрального атеросклероза с шейным остеохондрозом, которые успешно продолжают осуществляться в настоящее время его учениками. Многие из них нашли отражение в реализации защиты диссертаций его соискателями и внедрены в практическую медицину.

Обладая огромным опытом преподавания клинической неврологии, Смагул Кайшибаевич подготовил и издал более 250 научных работ, в т.ч. 7 монографий и 2 учебно-методических пособия, являлся редактором 10 сборников научных трудов по актуальным проблемам неврологии, автором 5 изобретений и руководств по неврологии на русском и казахском языках в двух частях для студентов и врачей, которые являются настольной книгой неврологов Республики Казахстан и стран Центральной Азии.

Профессор С.К. Кайшибаев достойно представлял нашу науку на пяти международных форумах.

Помимо педагогической, лечебной и научно-исследовательской деятельности Смагул Кайшибаевич активно выполнял и общественную работу. Он являлся членом Правления Ассоциации научных обществ невропатологов СНГ. В течение 25 лет был председателем Казахского научного общества невропатологов, главным внештатным невропатологом МЗ РК, членом аттестационной комиссии при Министерстве Здравоохранения Казахской ССР по присвоению высшей квалификационной категории врачам различных специальностей. В 1996 году был избран действительным членом академии профилактической медицины Казахстана. С 1997 по 1999 годы был стипендиатом «Для выдающихся ученых Республики Казахстан». В 2000 году избран почетным профессором Карагандинской государственной медицинской академии, а в 2004 году – почетным заведующим кафедрой нервных болезней КазНМУ. С 1993 года был председателем Диссертационного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «Нервные болезни, нейрохирургия и психиатрия», членом редакционной коллегии журналов «Нейрохирургия и неврология Казахстана» и «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии», «Вестник неврологии» (г. Москва).

За заслуги в научно-практической работе и подготовке научно-педагогических кадров профессор С.К. Кайшибаев был награжден медалями «За трудовую доблесть» (1967 г.), «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» (1970 г.), значком «Отличник Здравоохранения СССР» (1971 г.), почетными грамотами Минвуза

СССР (1981 г.), Министерства Здравоохранения Казахской ССР (1985, 1995 гг.), Министерства здравоохранения СССР (1991 г.) и юбилейной медалью «10 лет независимости Республики Казахстан» (2001 г.). В 2005 году ему было присвоено почетное звание «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері».

С.К. Кайшибаев оказывал большую консультативно-диагностическую и лечебную помощь органам здравоохранения г. Алматы и республики, являясь постоянным консультантом Центральной клинической больницы Управления делами Президента РК и Республиканского клинического госпиталя участников ВОВ.

За годы научно-практической и педагогической деятельности С.К. Кайшибаевым создана Казахская научная школа неврологов, разработаны и внедрены оригинальные методы диагностики и лечения наиболее распространенных в Казахстане заболеваний нервной системы. Благодаря таланту клинициста и ученого, огромной эрудиции, прогрессивности взглядов и редкому обаянию С.К. Кайшибаев снискал заслуженный авторитет среди видных ученых, практических врачей и пациентов.

Многогранная деятельность Смагула Кайшибаевича Кайшибаева оказала значительное влияние на развитие неврологии как самостоятельной дисциплины и становление отечественной школы. Под руководством профессора С.К. Кайшибаева защищено 52 кандидатских и 17 докторских диссертаций. О широте и разносторонности научных взглядов основателя школы можно судить по успехам его учеников. Диссертанты, защитившие докторские диссертации, возглавляют профильные кафедры в медицинских ВУЗах страны и клиники.

Дело всей жизни отца достойно продолжили его сын – доктор медицинских наук, профессор Нурлан Кайшибаев (погиб в 2013 г.) и дочь – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии КазМУНО Гульназ Кайшибаева.

Н.С. Кайшибаевым, Г.С. Кайшибаевой совместно с соратниками и учениками профессора С.К. Кайшибаева в 2008 году создан Научно-практический центр «Институт неврологии им. Смагула Кайшибаева». Сотрудники Института активно продолжают дело своего Учителя, сохраняя лучшие традиции отечественной неврологии, заложенные династией Кайшибаевых.

ОО «Лига неврологов – НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» ежегодно организует Международную научно-практическую конференцию «Кайшибаевские чтения: актуальные проблемы неврологии».

В октябре 2015 года пройдет V Научно-практическая конференция «Кайшибаевские чтения», посвященная 80-летию профессора Смагула Кайшибаева.

Подготовила Айгуль Рахметова

Рекомендации по лечению хронической боли

Во все времена существования человечества и до сегодняшнего дня хроническая боль (ХБ) по-прежнему является значимой клинической проблемой. Около 18% населения Европы страдают ХБ различной степени тяжести. Это заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и часто приводит к инвалидизации. Существует широкий спектр как фармакологических, так и нелекарственных стратегий управления ХБ. Однако очень важно систематизировать доступные данные о методах лечения данной патологии и определить, когда и где их использовать для достижения долгосрочных результатов. С этой целью рабочая группа Шотландской межуниверситетской сети по разработке клинических руководств (SIGN, 2013) обобщила доступные данные, подготовив рекомендации по ведению лиц с ХБ для улучшения клинических исходов и качества жизни больных. В материале представлен раздел данного руководства, посвященный фармакологической терапии пациентов, страдающих ХБ.

Хроническая боль оказывает влияние не только на самих пациентов, но и на членов их семей, а также ассоциируется со значительными финансовыми затратами. Большинство таких больных обращаются за помощью к врачам общей практики или в центры первичной медицинской помощи. Поэтому очень важно, чтобы врачи общей практики и другие медицинские работники обладали достаточным количеством данных и всеми условиями для оказания помощи таким пациентам.

Уровни доказательности и степени рекомендаций представлены в таблице 1.

Фармакологическое лечение

Для лечения ХБ используется широкий спектр анальгетиков. Несмотря на одинаковые механизмы развития хронического болевого синдрома, существует значительная разница в реакции пациентов на обезболивание с точки зрения как эффективности, так и переносимости. Кроме того, имеются доказательства того, что вариации в ответах на прием наркотических средств (например, опиоидов) связаны с генетическими факторами (Mogil, 2012). Поэтому если пациент не в состоянии терпеть боль, или препарат обезболивает недостаточно, целесообразно рассмотреть другое лекарственное средство того же класса.

Данную рекомендацию важно учитывать, когда применяется препарат, терапевтическая доза которого требует титрования. Так, если при использовании медикамента отсутствует ответ на лечение в течение 2–4 недель после достижения терапевтической дозы, пациент вряд ли ответит на него в дальнейшем. В связи с этим неотъемлемыми компонентами успешного лечения являются регулярная переоценка состояния больного и прекращение приема препарата, который не дает эффекта.

По причине наличия сложных нейробиологических механизмов боли существуют научно обоснованные данные, поддерживающие полипрагмазию, а также сочетание анальгетиков, используемых для купирования послеоперационной боли (Dworkin, 2011). В кокрановском обзоре были представлены хорошие доказательства улучшения эффективности вследствие применения комбинаций двух препаратов у пациентов с нейропатической болью (НБ), однако уровень отказов от приема в связи с побочными эффектами был высоким (Chararro, 2012).

Независимо от вида используемой анальгезии необходимо регулярно проводить пересмотр и переоценку жалоб пациента, а также эффективности препарата с целью достижения хорошего результата и комплайенса.

Алгоритм ведения пациентов с НБ приведен в таблице 2.

Следует проводить осмотр пациентов, принимающих анальгетики, не реже одного раза в год, а если была выполнена замена препарата, или болевой синдром и/или лежащие в основе сопутствующие заболевания изменились, чаще (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

Неопиоидные анальгетики Нестероидные противовоспалительные препараты

Регулярное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) сопровождается умеренным положительным эффектом у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснице по сравнению с плацебо. Не было отмечено никакой разницы в эффективности различных НПВП, а также между неселективными и селективными НПВП в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). (*Уровень доказательности 1++*)

Согласно данным систематического обзора 6 исследований, в которых сравнивали различные НПВП с парацетамолом при боли в пояснице, была отмечена положительная тенденция в пользу НПВП (общая стандартизированная разность средних (СРС) -0,21; 95% доверительный интервал [ДИ]

от -0,43 до 0,02), которая, однако, не была значимой (Roelofs, 2008). В обзоре проведенного РКИ было показано превосходство НПВП над парацетамолом. Побочные эффекты в большей мере ассоциировались с приемом НПВП, чем парацетамола (относительный риск [ОР] 1,76; 95% ДИ 1,12–2,76). (Уровень доказательности 1++)

Лечение НПВП связано с более высоким риском нежелательных реакций по сравнению с плацебо (ОР 1,24; 95% ДИ 1,07–1,43) (Roelofs, 2008). Побочные эффекты были разнообразными и включали боль в животе, диарею, отеки, сухость во рту, сыпь, головкру-

жение, головную боль и усталость (Roelofs, 2008; Chou, 2007; Kuijpers, 2011). Нежелательные явления были менее выражены при приеме НПВП с селективным ингибированием ЦОГ-2, чем традиционных НПВП (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,99). (Уровень доказательности 1++)

При длительном приеме НПВП известными побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Новые данные также свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, инсульте и сердечной недостаточности, ассоциированных с использованием НПВП. Риск развития

серьезных осложнений со стороны ЖКТ между отдельными НПВП отличается. Наибольший риск желудочно-кишечных кровотечений/перфорации ассоциирован с неселективными НПВП с длительным периодом полураспада и медленным высвобождением действующего вещества. Самый высокий риск у пироксикама (ОР 9,94; 95% ДИ 5,99–16,50), затем у напроксена (ОР 5,57; 95% ДИ 3,94–7,87), тогда как ингибиторы ЦОГ-2, такие как целекоксиб (ОР 1,42; 95% ДИ 0,85–2,3), обладают наиболее низким риском развития подобных побочных эффектов (Gonzalez, 2010). (Уровень доказательности 2+)

Таблица 1. Уровни доказательности и степени рекомендаций

Уровни доказательности	
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно выполненные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Систематические обзоры высокого качества когортных испытаний или исследований случай/контроль. Систематические обзоры высокого качества когортных наблюдений или исследований случай/контроль с очень низким риском предвзятости или помех и высокой вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные когортные наблюдения или исследования случай/контроль с низким риском предвзятости или помех и умеренной вероятностью причинно-следственной связи
2–	Когортные испытания или исследования случай/контроль с высоким риском предвзятости или помех и значительным риском отсутствия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев
4	Экспертное мнение
Степени рекомендаций	
A	Как минимум, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ с уровнем доказательности 1++, непосредственная применимость в целевой группе или Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 1++, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов
B	Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 2++, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов или Экстраполированные доказательства исследований с уровнем доказательности 1++ или 1+
C	Большинство доказательств получены из исследований с уровнем доказательности 2+, непосредственная применимость в целевой группе с продемонстрированным постоянством результатов или Экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательности 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4 или Экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательности 2++
Принципы надлежащей практики	
Рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства	

Мета-анализ РКИ показал, что длительное регулярное применение ибупрофена, диклофенака, целекоксиба и эторикоксиба ассоциировано с повышенным риском развития инфаркта миокарда и смертельного исхода в результате ишемической болезни сердца, тогда как при приеме напроксена таковой отсутствует. По данным того же мета-анализа, прием всех НПВП был связан со значительным риском сердечной недостаточности, однако не было доказательств повышенного риска развития инсульта (Bhala, Emberson, 2013). (Уровень доказательности 1++)

Таким образом, НПВП рекомендуются для лечения пациентов с хронической неспецифической болью в пояснице (степень рекомендации В). При назначении любого НПВП следует учитывать возможный риск развития побочных

эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ (степень рекомендации В).

Парацетамол

На сегодняшний день данных, подтверждающих положительный эффект парацетамола в лечении ХБ в спине, недостаточно. По эффективности парацетамол уступает НПВП у лиц с остеопорозом и ХБ в спине (СРС 0,3) (Chou, 2007). (Уровень доказательности 1++)

Парацетамол в дозе 1000–4000 мг/сут. показал небольшое преимущество по сравнению с плацебо в купировании боли у больных остеоартрозом коленного и бедренного суставов и может быть рассмотрен как дополнение к нефармакологическим методам лечения (уровни доказательности 1++, 4) (Towheed, 2006).

В одном исследовании было продемонстрировано, что высокие дозы

парацетамола (3900 мг/сут.) могут быть эффективнее плацебо для облегчения боли и улучшения функции у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (Towheed, 2006).

Эффективность комбинации 1000 мг парацетамола и 400 мг ибупрофена достоверно превосходила монотерапию парацетамолом в дозе 1000 мг при купировании боли в коленях на 13-й неделе, но ассоциировалась с повышенным риском развития желудочно-кишечного кровотечения (уровень доказательности 1+) (Doherty, 2011).

В заключение, парацетамол (1000–4000 мг/сут.) следует рассматривать в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП для лечения боли у пациентов остеоартрозом коленного и бедренного суставов в дополнение к нефармакологическим методам лечения (степень рекомендации А).

Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с НБ

	<p>Постановка клинического диагноза, основанная на данных анамнеза, признаках и симптомах. Со вспомогательной целью могут использоваться соответствующие опросники</p>
Шаг 1 Диагноз	<p>Диагноз НБ является клиническим, но может подтверждаться применением одного из имеющихся опросников.</p> <p>Наиболее распространенными причинами являются постгерпетическая невралгия и диабетическая периферическая нейропатия, однако существует ряд других причин, в том числе травматическое повреждение нервов при хирургическом вмешательстве, рак, невралгия тройничного нерва, ВИЧ, послеампутационная боль, множественный склероз и т.д. После постановки диагноза обычно назначается стартовая терапия препаратом для системного применения.</p> <p>При этом лечение часто пересматривается с целью оптимизации дозы и улучшения переносимости. Препараты, оказывающие незначительный терапевтический эффект после достижения их лечебной дозы, должны быть отменены и заменены альтернативными</p>
Шаг 2 Стартовая терапия	<p>Амитриптилин Габапентин</p> <p>Выбор препарата для стартовой терапии зависит главным образом от клинической ситуации. Нет доказательства преимущества одного лекарственного средства над другим. При этом должны учитываться предпочтения врача, его опыт и пожелания пациента.</p> <p>При отсутствии эффекта от первого препарата второй может назначаться как в качестве монотерапии, так и в комбинации.</p> <p>В клинической практике препаратом первой линии является ТЦА амитриптилин или противоэпилептический препарат габапентин</p> <p>Амитриптилин Рекомендуемая эффективная доза амитриптилина составляет 25–125 мг. У многих пациентов эффективно начинать терапию с 10 мг с постепенным повышением на 10 мг в неделю до достижения эффективной дозы или появления у пациента непереносимости. Иногда в клинической практике применяются дозировки выше 125 мг, однако это недостаточно доказательно обосновано. Амитриптилин имеет ряд побочных эффектов, свойственных ТЦА. Одной из частых причин отмены препарата является повышенная сонливость.</p> <p>Габапентин Препаратом выбора обычно является габапентин, назначение которого начинается с 300 мг вечером с постепенным повышением дозы (на 300 мг в неделю). В соответствии с опубликованными клиническими исследованиями, доказана необходимость повышения дозы, как минимум, до 1200 мг, а в некоторых случаях – до 3600 мг.</p>

Шаг 2 Стартовая терапия	<p>Прегабалин Прегабалин является альтернативным препаратом у пациентов, у которых амитриптилин или габапентин не были эффективными или плохо переносились. Его начальная дозировка обычно составляет 75 мг 2 раза в сутки.</p> <p>У некоторых пациентов можно начинать с более низких доз, однако 150 мг/сут. обычно не являются достаточно эффективными. Возможно постепенное повышение дозы препарата до 300 мг дважды в день. Титрование дозы должно проводиться до достижения терапевтической, с учетом возможных побочных эффектов, при этом доказаны преимущества гибкого графика дозирования. Наиболее распространенными побочными эффектами являются сонливость и головокружение. Согласно рекомендациям Шотландского медицинского консорциума, прегабалин применяется только в качестве препарата резерва для пациентов, у которых не было терапевтического ответа на последовательно назначавшиеся лекарственные средства первой и второй линии, например, ТЦА или габапентин</p>
Шаг 3 Альтернативные препараты	<p>Альтернативные ТЦА ИОЗСН</p> <p>Альтернативные препараты для системного применения При отсутствии эффекта от стартовой терапии рекомендуется назначение альтернативных препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с одним или более лекарственным средством, имеющим доказанную эффективность при НБ, например, габапентином (или, при необходимости, опиоидом).</p> <p>Сочетание двух антидепрессантов обычно не назначается, кроме случаев, когда дозировка одного невысокая (например, 25 мг амитриптилина) или такая комбинация рекомендована специалистом.</p> <p>Альтернативные ТЦА При отсутствии положительных результатов от лечения амитриптилином в качестве альтернативы могут применяться имипрамин или нортриптилин в дозировке 25–75 мг/сут. Они, как правило, лучше переносятся и оказывают не столь выраженный седативный эффект, но не превышают амитриптилин по эффективности.</p> <p>ИОЗСН Наиболее часто при НБ применяют дулоксетин. Рекомендуемая доза дулоксетина составляет 60 мг/сут. за один прием (возможно повышение до 120 мг).</p> <p>Альтернативные протозеиплетические препараты Карбамазепин рекомендован как препарат первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Его также можно применять при других видах НБ. В обоих случаях рекомендуемая начальная доза составляет 100–200 мг/сут. с постепенным увеличением на 100–200 мг каждые две недели. Лечебная доза – до 1600 мг/сут.</p>
Шаг 4 Препараты для местного применения	<p>Пластыри с лидокаином У пациентов с локализованной НБ могут быть показаны препараты для местного применения.</p> <p>Пластырь с лидокаином Пластыри с лидокаином являются средством выбора (в неспециализированных лечебных учреждениях) у пациентов, предпочитающих местное лечение. Одновременно можно использовать до трех пластырей. Время аппликации – 12 часов с последующим 12-часовым перерывом. Практически нет побочных реакций кроме раздражения и покраснения в месте аппликации. Отменять их следует при отсутствии эффекта спустя 4 недели применения.</p> <p>Низкие дозы капсаицина для местного применения Нет достаточных доказательств эффективности применения низких доз местного капсаицина</p>
Шаг 5 Опиоиды	<p>Опиоиды</p> <p>Рекомендации по назначению опиоидов</p> <ul style="list-style-type: none"> • применять только у отдельных, хорошо обследованных пациентов • только лекарственные формы медленного высвобождения; необходимо избегать колебаний концентрации • не назначать более 180 мг морфина (или эквивалента) без рекомендации специалиста • отменять при отсутствии эффекта • руководствоваться алгоритмом по применению опиоидов
Шаг 6 Консультация специалистов	<p>Препараты третьей линии (пластырь с 8% капсаицином, кетамин) Консультация специалистов Мультидисциплинарный подход к лечению, с психотерапией при необходимости</p> <p>Лиц с рефрактерной болью (не поддающейся лечению четырьмя или более последовательно применяющимися схемами терапии) или пациентов, у которых отсутствует эффект от лечения опиоидами, необходимо направить на консультацию к специалисту. Резервные мероприятия включают применение пластырей с 8% капсаицином, инвазивные процедуры, препараты типа кетамина и тщательный междисциплинарный подход к лечению, включающий психологическую терапию при необходимости</p>

Местные НПВП

Местные НПВП были значительно эффективнее плацебо в снижении интенсивности боли вследствие хронического заболевания опорно-двигательного аппарата (Derry, 2011). Наиболее полные данные были получены при местном использовании диклофенака при остеоартрите. Так, число нуждавшихся в лечении пациентов (NNT) для снижения интенсивности боли, по крайней мере, на 50% в течение 8–12 недель по сравнению с группой плацебо составило 6,4 при применении раствора диклофенака (4 исследования, n=1006) и 11 – геля диклофенака (4 исследования, n=2120). Местные побочные эффекты (в основном незначительные кожные реакции) были более распространены среди пациентов, применявших локальные формы НПВП, по сравнению с плацебо или группой пероральных НПВП. Серьезных побочных реакций отмечено не было. Желудочно-кишечные осложнения, связанные с применением локальных форм НПВП, не отличались от таковых в группе плацебо, но были менее частыми, чем при приеме пероральных НПВП (Derry, 2012). (Уровень доказательности 1++)

Следовательно, местные формы НПВП следует рассматривать для купирования ХБ у лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, особенно у тех, которые не переносят пероральные НПВП (степень рекомендации С).

Нефопам

Имеющихся доказательств эффективности нефопама для купирования ХБ недостаточно для того, чтобы рекомендовать его к применению (уровень доказательности 1++) (Richards, 2010).

Капсаицин для местного применения

Капсаицин для местного применения выпускается в низкой дозировке в мази (0,025 или 0,075%), а в высокой (8%) – в пластыре.

Было проведено несколько испытаний эффективности капсаицина в мази, однако его эффект не превышал плацебо у пациентов с

НБ (Derry, 2012). В рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью 4–12 недель у лиц с остеоартритом мазь с капсаицином была более действенной по сравнению с плацебо. (Уровень доказательности 1++, 1+)

В ходе исследований у пациентов с постгерпетической невралгией и у лиц с ВИЧ-ассоциированной нейропатией применение 8% пластыря с капсаицином существенно превышало плацебо по эффективности (Derry, 2013). У больных постгерпетической невралгией для улучшения или значительного улучшения спустя 12 недель лечения NNT составило 7 (95% ДИ 4,6–15). У пациентов с ВИЧ-ассоциированной нейропатией для улучшения или значительного улучшения спустя 12 недель лечения NNT было 5,8 (95% ДИ 3,8–12). Несмотря на очевидное преимущество, данное лечение рекомендуется применять при отсутствии эффекта от других видов по причине его высокой стоимости и необходимости в дополнительных консультациях специалистов. (Уровень доказательности 1++)

Таким образом, применение пластыря с капсаицином (8%) рекомендовано для лечения пациентов с периферической нейропатией, в случае если препараты первой линии были неэффективны или плохо переносились (степень рекомендации А).

Лидокаин для местного применения

По данным трех рандомизированных клинических испытаний, лидокаин для местного применения превышает по эффективности плацебо у пациентов с постгерпетической невралгией (p=0,003) (уровень доказательности 1++) (Khaliq, 2007; Finnerup, 2010).

Систематический обзор испытаний, в которых изучали использование пластыря с лидокаином у лиц с рефрактерной НБ (не поддающейся стандартному лечению), выявил недостаточно доказательств его эффективности. Результаты были противоречивыми, и данных, позволяющих дать

рекомендации по применению, недостаточно (Plested, 2010). (Уровень доказательности 1+)

Таким образом, лидокаин для местного применения может быть рекомендован пациентам с постгерпетической невралгией, в случае если препараты первой линии неэффективны (степень рекомендации В).

Местнораздражающие средства

Местнораздражающие средства более эффективны, чем плацебо в уменьшении боли (NNT 6,2; 95% ДИ 4,0–13) у пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы, и их следует назначать, если другие лекарственные средства неэффективны (уровень доказательности 1++, степень рекомендации В) (Mathews, 2009).

Опиоиды

За последние несколько десятилетий опиоиды все чаще используются для лечения боли. На это есть ряд причин, в том числе появление новых опиоидных препаратов и форм их выпуска, изменение отношения к ним со стороны пациентов, медицинской практики, а также общественного мнения.

Существует несколько различных классификаций опиоидов. С учетом специфики данной рекомендации они делятся на слабые – с ограниченным действием на μ -опиоидные рецепторы и сильные – с большей активностью по отношению к таковым. К слабым опиоидам относятся кодеин и трамадол с максимальной дозировкой, определенной Британским национальным формуляром. Среди сильных опиоидов – морфин, диаморфин, гидроморфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин и метадон в новых формах выпуска, которые обеспечивают низкую дозировку с уровнем эффективности, соответствующим слабым опиоидам. Имеются ограниченные данные относительно точности таблиц эквивалентности доз, и следует проявлять осторожность при замене одного опиоида другим (SIGN, 2008).

При оценке терапевтического ответа на опиоиды необходимо учитывать, что опосредованный цитохромом P450 фермента CYP2D6 метаболизм некоторых опиоидов, в том числе трамадола, оксикодона и гидрокодона, отличается, что может привести к непредсказуемым эффектам у разных пациентов. Поскольку кодеин является пролекарством (основной эффект зависит от метаболизма до морфина), 5–10% лиц с низким метаболизмом не получают адекватного обезболивания, тогда как у 5–10% людей с высоким метаболизмом эффект препарата усилен. Существует значительная внутриэтническая вариабельность гена, кодирующего CYP2D6 (Searle, 2009). Тапентадол является сравнительно новым препаратом. Он классифицирован как сильный опиоид и также действует как ингибитор обратного захвата норадреналина. Это может быть преимуществом при таких хронических болевых состояниях, как нейропатическая или смешанная боль.

В ряде систематических обзоров выявлены рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность опиоидов, хотя ни в одном из них не удалось избежать отсутствия систематических ошибок. В ходе одного систематического обзора и мета-анализа пациентов с хронической неонкологической болью, принимавших сильные опиоиды в течение не менее 6 месяцев, удалось выявить только одно рандомизированное клиническое исследование. Остальные были нерандомизированными или носили характер испытания до-после, что отражает сложность проведения длительного наблюдения (Noble, 2010). (Уровни доказательности 1++, 2++)

Несмотря на значительную гетерогенность, в четырех исследованиях, посвященных приему пероральных опиоидов, была обнаружена стандартизированная разница средних (СРС) 1,55 (95% ДИ 0,85–2,25), что отражает клинически значимое уменьшение боли от исходного уровня (Noble, 2010).

Был отмечен высокий процент выхода участников из исследования, что указывает на то, что пациенты, не ответившие на терапию или имеющие непредвиденные осложнения, рано прекращают прием медикамента. Трансдермальные препараты опиоидов существенно снижали боль (СРС 7,56; 95% ДИ 4,65–10,19), однако по данным только двух исследований. Оценка качества жизни в полном объеме не проводилась, и клинически значимая выгода от пероральных и трансдермальных форм опиоидов не доказана. Наблюдалось некоторое улучшение физической функции при лечении трансдермальными опиоидами в течение 12–13 месяцев. В испытаниях с трансдермальным применением бупренорфина в сравнительно невысокой дозе (20 мкг/ч.) с расширенным набором (исключение из исследования лиц без терапевтического ответа и включение пациентов с таковым) и стандартными методами подстановок была выявлена эффективность дозировки 20 мкг/ч при лечении на протяжении 12 недель по сравнению с плацебо, а также положительный эффект на качество жизни. (Уровни доказательности 1++, 1+)

Другой систематический обзор рандомизированных клинических испытаний при участии пациентов с ХБ показал умеренный эффект трамадола у лиц с остеоартритом, однако не обнаружил достаточно доказательств эффективности других опиоидов в большинстве исследований, продолжительность которых не превышала 12 недель (уровень доказательности 1++) (Manchikanti, 2011).

На сегодняшний день нет достаточно доказательств преимуществ опиоидов, в том числе морфина, для купирования боли, хотя по причине недостаточного эффекта пациентам чаще отменяли бупренорфин, чем морфин (отношение шансов [ОШ] 2,32; 95% ДИ 1,37–3,95). В связи с побочными реакциями метадон отменялся чаще, чем морфин (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,14–8,36). Фентанил (ОШ 0,29;

95% ДИ 0,17–0,5) и буденорфин (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,16–0,53) ассоциировались с меньшим количеством нежелательных эффектов по сравнению с морфином (Bekkering, 2011). В ходе систематического обзора эффективности метадола выявлено только два исследования при участии пациентов с ХБ длительностью 8 недель. (Уровень доказательности 1++)

Имеется недостаточно данных эффективности и безопасности тапентадола, поскольку он зарегистрирован сравнительно недавно. Однако было проведено большое количество рандомизированных клинических испытаний по остеоартриту (в основном коленного сустава) и ХБ в спине, в которых применялся активный препарат сравнения оксикодон в дополнение к плацебо. Процент не завершивших исследование пациентов был высоким: 65% в группе оксикодона по сравнению с 40–45% при приеме тапентадола и плацебо. Объединенный анализ трех рандомизированных клинических испытаний тапентадола медленного высвобождения (100–250 мг два раза в день) в сравнении с плацебо или оксикодоном показал эффективность тапентадола (различия средних значений, определенных методом наименьших квадратов [LSMD] в сравнении с плацебо -0,6; 95% ДИ от -0,80 до -0,39; $p < 0,001$) и в меньшей мере оксикодона (LSMD по сравнению с плацебо -0,3, 95% ДИ от -0,53 до -0,12; $p = 0,002$) спустя 12 недель лечения. При оценке результатов с использованием стандартных методов подстановок оксикодон не продемонстрировал положительного эффекта, возможно, по причине значительного количества пациентов, не завершивших исследование, и побочных реакций, которые чаще наблюдались в группе оксикодона (Lange, 2010). (Уровень доказательности 1+)

Мета-анализ данных 11 927 больных в исследованиях с расширенным набором показал эффективность как слабых (выраженность эффекта 0,55, 95% ДИ 0,45–0,66 для облегчения боли и

0,31, 95% ДИ 0,21–0,41 для улучшения функции), так и сильных опиоидов (0,60, 95% ДИ 0,43–0,77 для облегчения боли и 0,37, 95% ДИ 0,22–0,52 для улучшения функции) (уровень доказательности 1+) (Furlan, 2011).

Необходимо регулярно оценивать клиническую эффективность терапии опиоидами у каждого пациента, при этом должны быть четкие показания к прекращению лечения, например, недостаточное облегчение боли или неприемлемые побочные явления. При отсутствии эффекта после начала приема опиоида, а также при наличии значительных нежелательных реакций следует заменить его другим препаратом данной группы. (Уровень доказательности 1++)

В трех рандомизированных клинических исследованиях трамадола при участии лиц с ХБ нижней части спины, которые характеризовались ограниченными критериями включения и высоким процентом отсева, было выявлено незначительное преимущество препарата по сравнению с плацебо при уменьшении боли на 10,8 балла по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (СРС 0,71, 95% ДИ 0,39–1,02), что подразумевает сомнительную клиническую пользу. Подобные результаты были выявлены в других обзорах и мета-анализах с умеренной эффективностью и улучшением на 10–20 баллов по 100-балльной визуальной аналоговой шкале. Однако в одном обзоре хорошего качества не было продемонстрировано значительного уменьшения боли, а доказательства эффективности по сравнению с плацебо или активным препаратом сравнения являлись ограниченными (Martell, 2007). (Уровни доказательности 1++, 2++)

У пациентов пожилого возраста опиоиды (средняя доза – 63 мг, 24–165 мг/сут.) эффективно снижают боль и физическую недееспособность, однако оказывают негативное влияние на когнитивные функции. В этой возрастной группе было выполнено только пять исследований продолжительностью 12 недель, более выраженный эффект

опиоидов наблюдался при НБ (-0,91, $p < 0,001$), чем при остеоартрите (-0,46, $p < 0,001$) (Papaleontiou, 2010). (Уровень доказательности 1+)

При добавлении опиоидов короткого действия в качестве резерва у пациентов, принимавших препараты данной группы длительного действия, облегчение боли не наблюдалось, однако уровень побочных эффектов также не повысился (тошнота в 25% случаев) (уровень доказательности 2++)

У больных старшей возрастной группы эффект длительно действующих опиоидов на боль и физическую функцию был более выраженным, чем у опиоидов немедленного высвобождения, однако эта разница не была существенной (уровень доказательности 2++)

Побочные эффекты опиоидных анальгетиков

Одна из основных причин исключения пациентов из клинических исследований по опиоидам – высокий уровень побочных действий. Это влияет не только на анализ, но и на клиническую практику, поскольку нежелательные эффекты влекут за собой дополнительные затраты на лечение и ухудшение качества жизни (Appemans, 2011). (Уровень доказательности 2–)

Побочные эффекты оценивались в двух систематических обзорах, однако данные ограничивались упоминанием о тошноте, запорах и сонливости. Фентанил и трамадол значительно реже вызывали запор, чем другие опиоиды. У пациентов, принимавших оксикодон, чаще наблюдалась сонливость (Devulder, 2009). Среди других распространенных нежелательных явлений, вызванных длительным приемом опиоидов, встречались проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, запор, диспепсия), головная боль, слабость, сонливость, заторможенность и расстройства мочеиспускания (задержка, недержание). Отмечались некоторые серьезные побочные эффекты, такие как глубокая седация и угнетение дыхания. По причине нежелательных явлений слабые опиоиды отменялись в 11% случаев,

а сильные – в 35–39% (Noble, 2010). (Уровни доказательности 2–, 2++)

Длительная терапия опиоидами умеренно повышает риск переломов (объединенный ОР 1,32–1,42), хотя эти данные получены из мета-анализов весьма неоднородных исследований (уровень доказательности 2+).

Злоупотребление опиоидами

Доклады о злоупотреблении опиоидами неоднозначны, поскольку лица, чрезмерно принимавшие химические вещества в анамнезе, не включались в исследование. Частота случаев, когда отмечались признаки зависимости или злоупотребления, составляла 0,27% (7 из 2613 пациентов). Среди больных, отобранных в группу низкого риска, признаки зависимости проявлялись у 0,19% по сравнению с 3,27% в неотобранной группе, а поведенческие нарушения, ассоциировавшиеся со злоупотреблением лекарственными средствами, – у 0,59 и 11,5% соответственно. Случаи чрезмерного приема химических веществ у пациентов, получавших опиоиды для лечения ХБ в спине, значительно не отличались от таковых у больных, которые не принимали опиоиды (на момент опроса – по 23% в обеих группах, в течение жизни – 54 и 52% соответственно). (Уровень доказательности 2++)

Систематический обзор применения опиоидов у пациентов пожилого возраста выявил, что они в меньшей степени подвержены зависимости. В одном крупном исследовании злоупотребление опиоидами было диагностировано менее чем у 1% пациентов в возрасте >60 лет и у 4% – <60 лет. (Уровень доказательности 1+)

Риск развития ятрогенной опиоидной зависимости выявлялся путем определения препаратов в моче или применения валидизированных опросников. Систематический обзор среднего качества исследований в незначительной мере свидетельствует о том, что высокий балл по опроснику, позволяющему оценить риск развития опиоидной зависимости (SOAPP, вариант 1), повышает вероятность появления

в будущем отклонений в поведении, связанных с приемом препаратов (коэффициент положительной вероятности [КПВ] 2,90, 95% ДИ 1,91–4,39). Низкий балл по SOAPP, варианту 1 умеренно снижал риск возникновения отклонений в поведении, ассоциированных с применением лекарственных средств (коэффициент отрицательной вероятности [КОВ] 0,13, 95% ДИ 0,05–0,34). Пересмотренный вариант опросника SOAPP продемонстрировал сходные результаты. В одном исследовании низкого качества с применением инструментария для определения риска опиоидной зависимости (ORT) было выявлено, что разделение пациентов на категории высокого и низкого риска значительно влияло на вероятность появления в будущем отклонений в поведении, связанных с приемом препаратов (КПВ 14,3, 95% ДИ 5,35–38,4 и КПВ 0,08, 95% ДИ 0,01–0,62 соответственно). Опросник для определения мер при опиоидной зависимости (СОММ) продемонстрировал небольшое повышение вероятности преходящего развития отклонений в поведении, ассоциированных с применением лекарственных средств (КПВ 2,77, 95% ДИ 2,06–3,72), при высоком балле и слабое снижение вероятности – при низком (КОВ 0,5, 95% ДИ 0,24–0,52). Кроме того, не было доказано, что с помощью методик определения препаратов в моче, подсчета таблеток или программ мониторинга лекарств по рецептам можно выявить развитие злоупотребления (Chou, 2009). *(Уровень доказательности 2++)*

Доза опиоидов

Опиоиды являются одним из немногих классов анальгетиков, у которых не всегда определена максимальная рекомендуемая доза для конкретного препарата, равно как и нет единого мнения по поводу того, что собой представляет терапия высокими дозами опиоидов. В рекомендациях Американского общества по изучению боли она определяется как эквивалентная >200 мг/сут. морфина на основании данных опубликованной литературы, тогда

как в протоколах Британского общества по изучению боли предоставляются ссылки на ≥ 120 –180 мг (Chou, 2009; British Pain Society, 2011). Согласно результатам испытаний, чем выше доза, тем больше риск передозировки. В когортном исследовании пациентов, принимавших <20 мг/сут. морфина, годовой риск передозировки составлял 0,2% по сравнению с 1,8% у больных при приеме >100 мг/сут. (Dunn, 2010). *(Уровни доказательности 4, 2++)*

Таким образом, сильные опиоиды могут рассматриваться как средство для облегчения боли у пациентов с ХБ в пояснице или остеоартритом, при этом терапия может продолжаться только при наличии постоянного болеутоляющего эффекта. Помимо этого, необходим регулярный мониторинг *(степень рекомендации В)*.

Пациенты, которым назначаются опиоиды, должны быть осведомлены о риске развития часто встречающихся побочных реакций, таких как тошнота и запоры *(степень рекомендации В)*. Кроме того, у всех больных, постоянно принимающих сильные опиоиды, необходима регулярная оценка изменения их болеутоляющего действия и побочных эффектов, а также качества жизни пациентов, с учетом постепенного уменьшения наименьшей эффективной дозы препаратов *(рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства)*.

Иногда возможно последовательное назначение более одного опиоида, поскольку эффективность и профиль побочных явлений у разных опиоидов могут отличаться *(степень рекомендации В)*. Замену одного опиоида другим можно выполнить в случае недостаточной эффективности или наличия побочных действий при приеме опиоида у пациентов с ХБ в спине, которые предположительно могут дать терапевтический ответ на лечение этой группой препаратов *(рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства)*.

При повторной оценке состояния пациентов, принимающих сильные опиоиды, следует обратить внимание на признаки злоупотребления и зависимости. Рутинное определение препаратов в моче, подсчет таблеток или программы мониторинга лекарств по рецептам не должны применяться для выявления злоупотребления *(степень рекомендации С)*. В дополнение, перед назначением лечения не следует полагаться на современные опросники для точной оценки риска развития опиоидной зависимости *(степень рекомендации В)*.

Подытоживая приведенные выше данные, необходима тщательная оценка уже существующих факторов риска развития злоупотребления опиоидами. Консультация специалиста целесообразна в случаях, когда опиоиды показаны, но есть повышенный риск развития ятрогенных злоупотреблений. С целью избежать осложнений в виде побочных явлений или передозировки, которые могут возникнуть при приеме более высоких доз, должна использоваться минимальная эффективная доза. *(Рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства)*

Кроме того, следует обратиться за консультацией к специалисту, если вызывает беспокойство необходимость в быстром повышении дозы без достаточного болеутоляющего эффекта, а также если есть потребность в дозе опиоида, эквивалентной >180 мг/сут. морфина *(степень рекомендации D)*.

Противозпилептические препараты

Габапентин

При использовании критериев, отображавших умеренную эффективность (уменьшение боли, как минимум, на 30%), габапентин в дозе 1200 мг/сут. превосходил плацебо по болеутоляющему действию у пациентов с постгерпетической невралгией, болевой формой диабетической нейропатии или смешанной невралгией (NNT 6,8, 95% ДИ 5,6–8,7) (Moore, 2011). Нежелатель-

ные эффекты значительно чаще возникали при применении габапентина, среди которых головокружение (21%), сонливость (16%), периферические отеки (8%) и нарушение походки (9%). Тяжелые побочные явления (4%) встречались с такой же частотой, как и в группе плацебо. (Уровень доказательности 1++)

В одном исследовании было отмечено уменьшение боли на 30% от исходного уровня у 38 пациентов с фибромиалгией из 75 (49%) в группе габапентина по сравнению с 23 из 75 (31%) при приеме плацебо. Относительная польза составила 1,6 (95% ДИ 1,1–2,4), NNT – 5,4 (95% ДИ 2,9–31). (Уровень доказательности 1++)

В одном небольшом РКИ габапентин клинически и статистически значимо превышал плацебо по болеутоляющему эффекту у лиц с хронической миалгией жевательных мышц и гипералгией жевательных мышц, а также по влиянию на дневную функцию (уровень доказательности 1+) (Kimos, 2007).

Таким образом, габапентин при постепенном увеличении дозы до 1200 мг/сут. показан для лечения НБ (степень рекомендации А).

Прегабалин

Прегабалин в дозах 300, 450 и 600 мг/сут. был эффективен у пациентов с различными видами НБ. Дозировка 150 мг/сут. являлась, как правило, неэффективной. Наименьшее NNT при приеме 600 мг/сут. прегабалина для снижения боли, по меньшей мере, на 50% от исходного уровня по сравнению с плацебо составило 3,9 (95% ДИ 3,1–5,1) у лиц с постгерпетической невралгией, 5,0 (95% ДИ 4,0–6,6) – с болевой формой диабетической нейропатии, 5,6 (95% ДИ 3,5–14) – с центральной НБ и 11 (95% ДИ 7,1–21) – с фибромиалгией. Более высокий уровень эффективности (уменьшение боли на >50%) был выявлен у пациентов с постгерпетической невралгией и болевой формой диабетической нейропатии, чем у таковых с центральной нейропатией или фибромиалгией (Moore, 2009). (Уровень доказательности 1++)

В одном РКИ прегабалин был

эффективен при адьювантной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом спустя три недели приема, с уменьшением боли на 36% по сравнению с 24% в группе плацебо (95% ДИ 22–2%; $p=0,02$). Показатель по шкале оценки общего впечатления пациента об изменениях состояния (PGIC) в группе прегабалина составил 44% по сравнению с 21% в группе плацебо. (Уровень доказательности 1+)

Лечение прегабалином в дозе 600 мг/сут. отменялось в 18–28% случаев по причине возникновения нежелательных явлений. Сонливость появлялась у 15–25% пациентов, а головокружение – у 27–46%. У больных, принимавших прегабалин, часто регистрировались когнитивные и связанные с координацией побочные эффекты, которые, однако, были дозозависимыми и нетяжелыми. Гибкая стратегия дозирования (150–600 мг/сут., в зависимости от клинической эффективности и переносимости) может уменьшить количество отмен препарата, увеличить итоговую дозировку и несколько усилить болеутоляющее действие. (Уровни доказательности 1++, 1+)

Прегабалин неэффективен в лечении пациентов с хроническим простатитом, тазовой болью или ВИЧ-ассоциированной нейропатией (уровень доказательности 1++).

Шотландский медицинский консорциум (SMC) рекомендует применение прегабалина у взрослых с периферической нейропатией только в тех случаях, если препараты первой и второй линии оказались неэффективными.

Подводя итоги, прегабалин (постепенное повышение дозы не менее 300 мг/сут.) рекомендуется пациентам с НБ, если препараты первой и второй линии неэффективны (степень рекомендации А). Кроме того, прегабалин целесообразно назначать лицам, страдающим фибромиалгией (степень рекомендации А). Гибкий режим дозирования прегабалина может улучшить переносимость. При отсутствии терапевтического ответа на лечение надлежащей дозой препарата в течение нескольких недель

рекомендуется заменить его другим (степень рекомендации В).

Карбамазепин

У пациентов с НБ карбамазепин (в любой дозировке) при применении в течение четырех недель значительно превышал плацебо по эффективности, независимо от того, какие критерии улучшения использовались. Исследования по карбамазепину были короткими и имели некоторые ограничения, в том числе небольшой размер выборки. Результаты были схожими – наблюдалось уменьшение боли на 50% от исходного уровня. Так, у 66% больных, принимавших карбамазепин, отмечались побочные эффекты, наиболее распространенным из которых была сыпь (Wiffen, 2011). (Уровень доказательности 1++)

Таким образом, карбамазепин может применяться для лечения пациентов с НБ. Однако необходимо обратить внимание на вероятный риск возникновения побочных эффектов (степень рекомендации В).

Другие противозипелитические препараты

В ходе систематического обзора были выявлены незначительные доказательства того, что натрия вальпроат является эффективным препаратом первой линии у пациентов с ХБ. Помимо этого, по данным еще одного систематического обзора, лакозамид, ламотриджин, фенитоин, клоназепам и топирамат неэффективны для терапии лиц с НБ или фибромиалгией (Hearn, 2011). В процессе РКИ по леветирацетаму не было показано его клинической эффективности для лечения пациентов с полинейропатией (Holbech, 2011). (Уровень доказательности 1++)

Антидепрессанты

Агонисты норадреналина и серотонина или преимущественно норадренергических систем – трициклические антидепрессанты (ТЦА)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) – являются более эффективными, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

(СИОЗС) в терапии НБ (*уровень доказательности 1+*).

Нет достаточного количества доказательств для того, чтобы определить эффективность антидепрессантов в лечении пациентов с темпоромандибулярными нарушениями (*уровень доказательности 1++*) (Mujakperuo, 2011).

Необходимо регулярно проводить оценку состояния пациентов с хроническим болевым синдромом, принимающих антидепрессанты, с целью выявить, что в них есть необходимость, и убедиться, что польза от приема превышает риск (рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства).

ТЦА

Существенная разница между обезболивающими эффектами ТЦА и плацебо у пациентов с ХБ в пояснице отсутствует (*уровень доказательности 1++*).

У лиц с фибромиалгией при применении ТЦА отмечалось улучшение по шкале боли (СРС -0,43, 95% ДИ от -0,55 до -0,30; $p < 0,001$), уменьшение симптомов депрессии (СРС -0,26, 95% ДИ от -0,39 до -0,12; $p < 0,001$), нарушений сна (СРС -0,32, 95% ДИ от -0,46 до -0,18; $p < 0,001$) и повышение связанного со здоровьем качества жизни (СРС -0,31, 95% ДИ от -0,42 до -0,20; $p < 0,001$) (Hauser, 2009). (*Уровень доказательности 1++*)

Амитриптилин эффективно уменьшал боль у больных фибромиалгией (СРС -1,64, 95% ДИ от -2,57 до -0,71; $p < 0,001$), утомляемость (СРС -1,12, 95% ДИ от -1,87 до -0,38; $p = 0,003$) и нарушения сна (взвешенная разность средних [ВРС] -1,84, 95% ДИ от -2,62 до -1,06; $p < 0,001$) (Hauser, 2009). Размер эффекта на депрессию не был статистически значимым по показателю связанного со здоровьем качества жизни. (*Уровень доказательности 1++*)

В ходе небольшого РКИ комбинация нортриптилина и морфина имела ограниченную эффективность у пациентов с ишиасом, также наблюдался очень высокий

процент отсева (Khoromi, 2007). Амитриптилин более эффективен, чем плацебо в облегчении НБ у лиц с хроническими заболеваниями позвоночника, вне зависимости от выраженности депрессии. Амитриптилин иногда используется для лечения боли в руке, связанной с повторяющимися однообразными движениями, однако доказательств его эффективности при этой патологии недостаточно. В одном исследовании было выявлено, что низкие дозы амитриптилина не снижают в значительной степени боли в руке у таких пациентов, но существенно улучшают функцию руки и самочувствие. (*Уровни доказательности 1+, 1++*)

Исследования по амитриптилину (от 25 до 125 мг), в которых отмечалось снижение болевых ощущений на $>30\%$, не подтвердили его эффективность у пациентов с ВИЧ-ассоциированной НБ. Анализ комбинированных результатов у лиц с болевой формой диабетической нейропатии, постгерпетической невралгией, постинсультной болью или фибромиалгией выявил большую эффективность по сравнению с плацебо (ОР 2,3, 95% ДИ 1,8–3,1). Систематический обзор позволил сделать вывод, что амитриптилин эффективен для небольшого числа пациентов. (*Уровень доказательности 1++*)

Таким образом, не следует применять ТЦА с целью уменьшения боли у пациентов с ХБ в пояснице (*степень рекомендации А*). Амитриптилин в дозе 25–125 мг/сут. можно использовать для лечения пациентов с фибромиалгией и НБ (кроме ВИЧ-ассоциированной нейропатии) (*степень рекомендации А*). Целесообразно попробовать альтернативные ТЦА, чтобы уменьшить профиль побочных эффектов (*рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства*).

ИОЗСН

Есть доказательства, подтверждающие эффективность дулоксетина в дозе 60–120 мг у пациентов с ХБ в пояснице. Средние измене-

ния по шкале физической боли во время лечения составляли 1,36 в группе плацебо, 1,95 при приеме 60 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) и 2,11 – 120 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Средние изменения по опроснику функциональных нарушений Роланда-Морриса (RMQD-24) были -1,3 в группе плацебо, -2,7 – 60 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) и -2,9 – 120 мг дулоксетина ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) (Skljarevski, 2009). (*Уровень доказательности 1+*)

В ходе нескольких исследований и мета-анализов была показана эффективность дулоксетина у лиц с ХБ различной этиологии. Мета-анализ контроля боли у больных фибромиалгией продемонстрировал, что лечение дулоксетином ассоциировалось с лучшим контролем боли (улучшение по шкале боли на 30%, ОР 1,52, 95% ДИ 1,24–1,86, $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо; улучшение по шкале боли на 50%, ОР 1,60, 95% ДИ 1,22–2,10, $p = 0,0007$) (Roskell, 2011). (*Уровень доказательности 1++*)

Дулоксетин в дозировке 60 мг/сут. эффективен в лечении болевой формы диабетической нейропатии коротким курсом 12 недель (95% ДИ 1,34–2,03), при NNT=6 (95% ДИ 5–10) (*уровень доказательности 1++*).

Объединенные данные двух исследований при участии пациентов с остеоартритом коленного сустава выявили уменьшение боли от исходного уровня в 64,9% случаев в группе дулоксетина по сравнению с 44,9% при приеме плацебо (ОР 1,45, 95% ДИ 1,22–1,71; $p < 0,001$). Лечение 60–120 мг/сут. дулоксетина ассоциировалось со значительным уменьшением боли и улучшением функции у лиц с остеоартритом коленного сустава. Так, степень терапевтического ответа в виде уменьшения боли на $>30\%$ по краткой шкале оценки боли (VPI) была значительно выше в группе дулоксетина, чем в группе плацебо (65,3 vs. 44,1%; $p < 0,001$). Процент пациентов, у которых боль уменьшилась на 50% по VPI, существенно не

отличался между двумя группами (43,8 vs. 32,3%; $p=0,068$). (Уровни доказательности 1+, 1++)

У пациентов с ХБ в спине дулоксетин статистически достоверно превосходил плацебо на 3–12-й неделе по показателям среднего уменьшения боли за неделю, однако эта разница не была статистически достоверной на последней неделе исследования. Среднее снижение боли по VPI было выше в группе дулоксетина (Skljarevski, 2011). (Уровень доказательности 1++)

Дулоксетин и милнаципран эффективно уменьшали боль на >50% у пациентов с фибромиалгией по сравнению с плацебо (CPC -0,23, 95% ДИ от -0,29 до -0,18). Однако не было отмечено значительного улучшения качества жизни, сна или уменьшения усталости (Hauser, 2013). (Уровень доказательности 1++)

Уровень возникновения побочных эффектов или выхода из исследования по причине их наличия между двумя группами не отличался (уровень доказательности 1++).

Снижение боли на >30% отмечалось у 40% пациентов, принимавших 100–200 мг милнаципрана, по сравнению с плацебо. Побочные эффекты, такие как тошнота и запор, регистрировались у 87% больных в группе милнаципрана по сравнению с 78% при приеме плацебо. (Уровень доказательности 1++)

СМС рекомендует применение дулоксетина только как препарата второй или третьей линии для лечения болевой формы диабетической нейропатии у взрослых.

Таким образом, дулоксетин в дозе 60 мг/сут. показан лицам с болевой формой диабетической нейропатии при отсутствии эффекта вследствие применения препаратов первой и второй линии (степень рекомендации А). Кроме того, он может применяться у пациентов с фибромиалгией и остеоартритом (степень рекомендации А). Дулоксетин не зарегистрирован для лечения фибромиалгии и остеоартрита.

СИОЗС

В ходе мета-анализа эффективности СИОЗС было показано, что

прием 20–80 мг/сут. флуоксетина и 12,5–62,5 мг/сут. пароксетина уменьшал боль у пациентов с фибромиалгией (CPC -0,39, 95% ДИ от -0,77 до -0,01; $p=0,04$). Влияние на снижение депрессии и улучшение качества жизни было незначительным, также не отмечалось уменьшения усталости или улучшения сна. Данные об эффективности пароксетина были взяты из единственного рандомизированного клинического исследования. (Уровень доказательности 1++)

В заключение, флуоксетин в дозировке 20–80 мг/сут. может применяться для лечения пациентов с фибромиалгией (степень рекомендации В).

ХБ с сопутствующей депрессией

В рандомизированных клинических испытаниях при участии пациентов с ХБ и депрессией средней степени тяжести, которые в течение 12 недель получали терапию с добавлением антидепрессантов с последующей 12-недельной программой самоконтроля боли, было выявлено уменьшение депрессии на >50% у 37% пациентов по сравнению с 16%, применявшими стандартное лечение (ОР 2,3, 95% ДИ 1,5–3,2) спустя 12 месяцев. Также наблюдалось умеренное снижение тяжести болевых ощущений (уменьшение боли на >30% у 51% пациентов в группе терапии по сравнению с 17% в контрольной группе, ОР 2,4, 95% ДИ 1,6–3,3) и улучшение функционирования (Kroenke, 2009). (Уровень доказательности 1++)

По итогам проведенных исследований, добавление антидепрессантов к основной терапии показано пациентам с хроническим болевым синдромом и депрессией средней степени тяжести (степень рекомендации В). ХБ в спине часто сопровождается депрессией, поэтому проявление депрессии у больных необходимо отслеживать и при необходимости лечить (рекомендовано на основе надлежащей практики, опираясь на клинический опыт группы разработчиков руководства).

Комбинированная терапия

В 21 двойном слепом рандомизированном клиническом испытании сравнивали комбинированную терапию по меньшей мере двумя препаратами у пациентов с НБ. В четырех исследованиях ($n=578$) изучалось сочетание опиоида с габапентином или прегабалином, в других – опиоида ($n=776$), габапентина и нортриптилина ($n=56$), а также разнообразных препаратов для местного применения ($n=604$). Наблюдался высокий процент отсева при наличии таких побочных эффектов, как седация или когнитивные нарушения, что могло ограничивать применение комбинированного лечения. Мета-анализ испытаний совместного приема опиоида и габапентина ($n=386$) выявил его преимущество перед монотерапией габапентином. (Уровень доказательности 1++)

В одном небольшом исследовании была выявлена более значительная эффективность комбинации нортриптилина и габапентина по сравнению с монотерапией каждым из них (уровень доказательности 1++) (Chararro et al., 2012).

Сочетание глицерила тринитрата в форме спрея с вальпроатом натрия может улучшить контроль боли у пациентов с диабетом, однако доказательная база по вальпроату невелика (уровень доказательности 1++).

Таким образом, комбинированная терапия показана лицам с НБ (степень рекомендации А). При отсутствии эффекта от монотерапии габапентином/прегабалином возможно добавление в схему лечения опиоида, такого как морфин или оксикодон, если имеет место непереносимость других комбинаций. Кроме того, необходимо учитывать пользу и риск при терапии опиоидами (степень рекомендации А). В то же время не выявлено эффективности других комбинаций препаратов в лечении пациентов с ХБ.

Подготовила Лариса Калашник

Оригинальный текст
документа читайте на сайте
www.sign.ac.uk

Впервые опубликовано в журнале «НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия», 2014, с.39–48 www.neuronews.com.ua

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

Эпилепсия при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения



Хасанова Д.Р., Данилова Т.В.
Казанский государственный медицинский университет,
Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

В статье представлены результаты обследования 772 пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга (265 больных с инсультом с развитием эпилептических припадков и 174 пациента с эпилептическими припадками на фоне хронической ишемии мозга, а также 203 больных с инсультом и 130 пациентов с хронической ишемией мозга без приступов). Описаны клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности, а также состояние церебральной сосудистой системы у этих больных.

Сосудистые заболевания головного мозга часто ассоциируются с развитием эпилептических припадков [1–9]. Приступы ухудшают качество жизни пациентов, могут замедлять восстановление нарушенных в результате инсульта функций, усугублять когнитивные нарушения, требуют пересмотра проводимой терапии с учетом межлекарственного взаимодействия препаратов, что обуславливает необходимость своевременной диагностики эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга для эффективного решения этих проблем. Вышесказанное свидетельствует о целесообразности изучения особенностей патогенеза, клиники, лечения и прогнозирования эпилепсии у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Комплексно обследовано 772 пациента с ишемией головного

мозга с развитием эпилептических припадков: 468 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 31 до 91 года и 304 пациента с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 44 до 83 лет. Основную группу составили 265 больных с ишемическим инсультом в возрасте от 31 до 89 лет (мужчин – 176, женщин – 89) с развитием эпилептических припадков и 174 пациента в возрасте от 44 до 83 лет (мужчин – 80, женщин – 94) с впервые возникшими эпилептическими припадками, манифестировавшими на фоне хронической ишемии головного мозга. В контрольную группу вошли 203 человека в возрасте от 31 до 91 года (мужчин – 126, женщин – 77) с ишемическим инсультом без эпилептических приступов и 130 пациентов в возрасте от 44 до 82 лет (мужчин – 44, женщин – 86) с хронической ишемией головного мозга без эпилептических приступов. Пациенты контрольной груп-

пы были сопоставимы с больными основной группы по возрасту, клиническим характеристикам, представленности патогенетических подтипов инсульта и стадии дисциркуляторной энцефалопатии (хронической ишемии мозга).

В исследование включались пациенты с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях ишемического инсульта и хронической ишемии головного мозга. Критериями исключения были: органические изменения головного мозга, отличные от ишемии, эпилептические припадки, возникшие до развития хронической ишемии головного мозга.

Обследование проводилось в условиях неврологического стационара Межрегионального клинико-диагностического центра (г. Казань). Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Неврологический осмотр проводился по

общепринятой методике с оценкой по шкале NIHSS (шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США). Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате с напряженностью 1,5 Тесла в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с оценкой измеряемого коэффициента диффузии, с применением МР-ангиографии. Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ). Кроме того, выполнялось дуплексное экстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и цереброваскулярной реактивности.

Цифровой материал подвергался математической обработке с использованием программ Microsoft Excel, Statistica (v 8.0). Парное сравнение частот в контрольной и основной группах проводилось с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий оценивали на 5% уровне значимости.

В основных исследуемых группах выявлены гендерные различия – преобладание мужчин (176 (66,4%) в группе больных с инсультом и 80 (62,1%) в группе с хронической ишемией головного мозга) над женщинами (89 (33,6%) и 94 (37,9%) соответственно).

110 пациентов (41,5%) основной и 78 (38,4%) контрольной группы перенесли ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, 121 (45,7%) основной и 90 (44,3%) контрольной группы – в левом каротидном бассейне и у 34 больных

(12,8%) основной и 35 (17,3%) контрольной группы был инсульт в вертебро-базилярном бассейне.

Представленность пациентов по патогенетическому типу инсульта была следующая: в основной группе атеротромботический подтип инсульта был у 150 (56,6%) пациентов, кардиоэмболический – у 72 (27,2%), лакунарный инсульт перенес 31 пациент (11,7%) и у 12 больных (4,5%) точную этиологию инсульта на момент обследования не удалось установить. В контрольной группе было 111 пациентов (54,7%) с атеротромботическим подтипом инсульта, 51 (25,1%) – с кардиоэмболическим, 22 (10,8%) – с лакунарным подтипом и у 19 (9,4%) больных подтип инсульта было сложно верифицировать.

Согласно классификации стадий дисциркуляторной энцефалопатии (Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин и соавт. 2003) 1 стадии в основной группе соответствовали 16 человек (9,2%), в контрольной 19 человек (14,6%), 2 стадии в основной группе – 147 пациентов (84,5%), в контрольной – 103 (79,2%), 3 стадии – 11 больных (6,3%) в основной группе и 8 (6,2%) в контрольной. Таким образом, большую часть в основной и контрольной группе составили пациенты с хронической ишемией головного мозга, соответствующие 2 стадии.

Среди пациентов с ишемическим инсультом по клинической феноменологии у 34,7% пациентов развивались простые парциальные эпилептические припадки (ПП), у 11,3% – сложные парциальные (СП) (таблица 1). 7,5% больных страдали генерализованными эпи-

лептическими приступами (ГП). У 30,6% человек были вторично-генерализованные приступы (ВГП), из них у 6,2% больных развивался эпилептический статус. В 15,9% наблюдений диагностированы полиморфные фокальные припадки (ПЛП). У пациентов с эпилепсией, возникшей на фоне хронической ишемии головного мозга, при поступлении в стационар простые парциальные припадки развивались у 10,3% человек, сложные парциальные припадки – у 25,9% человек, вторично-генерализованными приступами страдали 30,5% пациентов, полиморфными фокальными приступами 21,8% пациентов. Генерализованные припадки наблюдались лишь у 11,5% больных. Таким образом, как у пациентов с ишемическим инсультом (92,5%), так и у больных с хронической ишемией головного мозга (88,5%) преобладали фокальные приступы.

Как у пациентов с острой, так и с хронической ишемией все типы припадков развивались приблизительно с равной частотой у мужчин и женщин, а также в разных возрастных группах. В обеих обследованных группах припадки чаще всего встречались в возрасте от 50 до 69 лет (61,1% у больных с инсультом и 65,8% у больных с хронической ишемией).

Имеются некоторые различия среди пациентов представленных групп. Простые парциальные приступы встречались чаще среди пациентов с ишемическим инсультом (34,7%, $p < 0,05$), чем у больных хронической ишемией головного мозга (10,2%). Напротив, сложные парциальные приступы достовер-

Таблица 1. Типы эпилептических припадков у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

Характер ишемии головного мозга	Типы эпилептических припадков											
	Всего		ПП		СПП		ГП		ВГП		ПЛП	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Ишемический инсульт	265	100	92	34,7	30	11,3	20	7,5	81	30,6	42	15,9
Хроническая ишемия головного мозга	174	100	18	10,3	45	25,9	20	11,5	53	30,5	38	21,8
	439	100	110	25,1	75	17,1	40	9,1	134	30,5	80	18,2

Таблица 2. Частота развития разных типов эпилептических припадков в разные временные периоды инсульта ($\chi^2=24,8$; $p=0,00167$)

Тип припадка	Дебют		0–7 дней		Больше 7 дней		Всего
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	
полиморфные	13	30,9%	7	16,7%	22	52,4%	42
ВГП	24	29,6%	9	11,1%	48	59,3%	81
ПП	32	34,8%	31	33,7%	29	31,5%	92
СП	6	20%	7	23,3%	17	56,7%	30
ГП	9	45%	8	40%	3	15%	20
Всего	84		62		119		265

но чаще развивались у пациентов с хронической ишемией головного мозга без инсульта (25,6%) по сравнению с больными, перенесшими инсульт (11,3%, $p<0,05$). Достоверно значимых различий пациентов с вторично-генерализованными эпилептическими припадками в обеих группах не выявлено. Несколько чаще среди пациентов с хронической ишемией головного мозга развивались полиморфные фокальные приступы (21,6% по сравнению с 15,9% наблюдений в группе пациентов с инсультом). В то же время генерализованные приступы чаще наблюдались у больных с хронической ишемией без инсультообразного течения (11,3%) по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт (7,5%). Эпилептический статус в исследуемых группах развивался только у пациентов с инсультом.

По времени развития эпилептических приступов по отношению к инсульту (согласно классификации G. Barolin и E. Sherzer (1962) [10]) среди обследованных пациентов ранние приступы (появившиеся в течение первой недели инсульта) развивались у 55,1% больных, при этом в дебюте инсульта припадки были у 31,8% пациентов, а другие ранние приступы были зарегистрированы у 23,3% больных, поздние припадки (развившиеся после 7 дней инсульта) отмечались в 44,9% наблюдений. У 13,2% пациентов в анамнезе были припадки-предвестники (приступы, развивающиеся до клинической манифестации ин-

сульта на фоне хронической ишемии головного мозга). При этом замечено, что припадки-предвестники чаще отмечались у пациентов с лакунарным подтипом инсульта (28,6%, $\chi^2=11,6$, $p=0,009$), а также в группе пациентов с развитием ишемического инсульта в вертебро-базиллярном бассейне (28,6%, $\chi^2=14,2$; $p=0,014$).

В то время как простые парциальные припадки преобладали среди ранних постинсультных приступов (68,5% человек), сложные парциальные (56,7% человек), вторично-генерализованные (59,3% человек) и полиморфные фокальные эпилептические приступы (52,4% человек) чаще отмечены у больных с развитием поздних припадков (таблица 2). Генерализованные приступы чаще развивались в дебюте инсульта (45% человек). Эпилептический статус наблюдался у исследуемых пациентов только в раннем периоде инсульта, при этом у 60% он развивался в дебюте инсульта. Схожие результаты приведены в работах С.Е. Влдин и соавторов, С. Lamy и соавторов, С.Е. Kilpatrick и соавторов, М. Giroud и соавторов [11–14]. По данным этих авторов 50–90% ранних постинсультных эпилептических припадков составляли простые парциальные приступы. А.Б. Гехт, А.В. Лебедева и соавторы [4] выявили преобладание парциальных с вторичной генерализацией приступов среди пациентов с ранними припадками. Однако, некоторые исследователи получили иные результаты. В частности,

A. Arboix и соавторы, Siddiqi S.A. и соавторы [15, 16] наблюдали более высокую частоту (50% и 74% соответственно) развития первично генерализованных тонико-клонических припадков в раннем периоде инсульта.

Взаимосвязи между временем появления эпилептических припадков по отношению к сосудистой катастрофе и патогенетическими подтипами инсульта не установлено.

Выявлено своеобразие развития неврологического дефицита у больных с ранними эпилептическими припадками, особенно двигательных нарушений. У данной группы пациентов в первые дни инсульта выявлялся более грубый неврологический дефицит по шкале NIHSS (средние значения NIHSS 6,9, при этом пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 6,1%) по сравнению с больными без приступов (средние значения NIHSS 5,5, пациенты с NIHSS более 19 баллов составили 3,9%). Однако, и регресс неврологического дефицита к моменту выписки из стационара был более выражен у больных с приступами (рис. 1). Выраженный неврологический дефицит у пациентов с ранними приступами, вероятно, связан с нейромедиаторными блоками в условиях появления эпилептической активности.

У пациентов с инсультом в каротидных бассейнах наряду с синдромами, обусловленными очагом острой ишемии, выявлялись признаки хронического нарушения мозгового кровообращения. При

этом у представителей основной группы сочетание симптомов и синдромов нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции обнаружено в 136 (58,9%) наблюдениях, а у пациентов контрольной группы – в 72 (42,9%, $p < 0,05$).

Выявлено, что самая высокая частота ассоциации феноменологии припадков с клинически актуальной зоной острой ишемии наблюдалась среди пациентов, у которых эпилептические приступы развились в дебюте инсульта (74,1%) (рис. 2). Реже это совпадение отмечалось у больных с другими ранними эпилептическими припадками (57,1%, $p < 0,05$) и всего у 37% пациентов с поздними припадками была ассоциация клинической феноменологии приступов с зоной ишемии ($p < 0,05$).

У 100% пациентов с хронической ишемией головного мозга как в основной, так и в контрольной группах были обнаружены органические неврологические симптомы (таблица 3). При этом обращает внимание, что у больных с эпилептическими припадками достоверно чаще наблюдалась клиника сочетанного страдания каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов (41,46%), по сравнению с пациентами контрольной группы (25,38%, $p < 0,01$).

У пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков очаги патологической активности были зарегистрированы у 131 пациента (50,6%), среди них очаги эпилептиформной активности зафиксированы у 19,1% больных, очаговая медленноволновая активность выявлена у 66,4% человек, сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности наблюдалось в 14,5% наблюдений (рис. 3). Генерализация патологической активности была зафиксирована у 35% пациентов. Асимметрия биотоков отмечалась у 13,5% больных.

У пациентов с развитием эпилептических припадков на фоне хронической ишемии головного мозга очаг патологической активности был выявлен у 47 человек (27%). Среди них эпилептиформная активность была зарегистрирована у 76,6% пациентов, очаговая медленноволновая активность наблюдалась у 14,9% человек. Сочетание очага эпилептиформной и медленноволновой активности было у 8,5% человек. Асимметрия биотоков отмечалась в 5,2% наблюдений.

Как и у пациентов с инсультом, так и у больных с хронической ишемией мозга наиболее часто регистрировалась височная локализация очагов патологической актив-

Сравнение величины изменения неврологического дефицита (по NIHSS) в 1 и 21 день инсульта у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических приступов и без

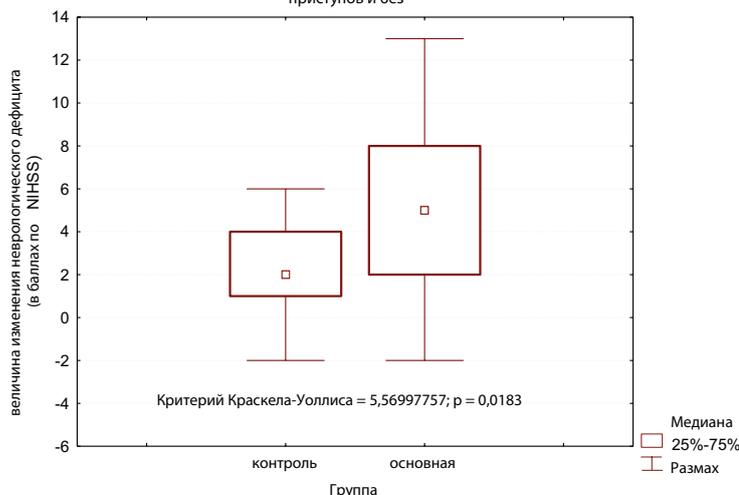


Рисунок 1. Сравнение величины изменения неврологического дефицита за период госпитализации у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и без приступов

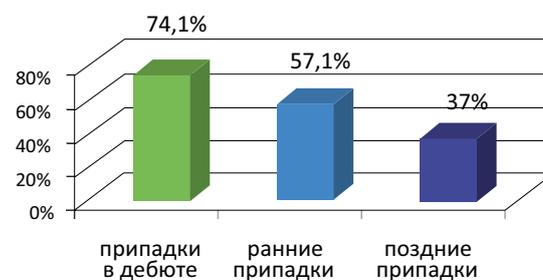


Рисунок 2. Степень ассоциации феноменологии эпилептических припадков с клинически актуальной зоной ишемии у больных с ишемическим инсультом

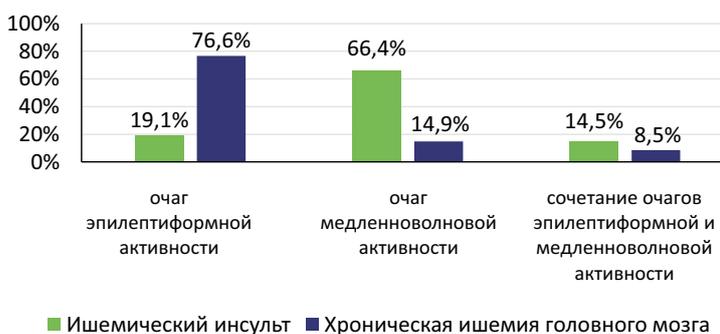


Рисунок 3. Характер очага патологической активности по данным ЭЭГ у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков

ности (в 87,4% и 83% наблюдений соответственно), что согласуется с результатами других исследователей [17]. В то же время есть данные, что в пожилом возрасте увеличивается процент приступов, исходящих из лобной и теменной областей [18].

И у пациентов с инсультом, и у больных с хронической ише-

мией головного мозга без сосудистой катастрофы с развитием эпилептических припадков обращает внимание факт преобладания левосторонней локализации очагов патологической активности (55% и 59,6% соответственно, в то время как очаги справа регистрировались в 38,9% и 23,4% наблюдений, а двусторонние – в 6,1% и 17%

Таблица 3.

Неврологический статус	Основная группа		Контрольная группа	
	чел.	%	чел.	%
ЧН	165	94,8***	36	27,7
Пирамидная симптоматика	158	90,8**	92	70,8
Чувствительность	5	2,9	13	10*
Мозжечковая симптоматика	61	35,1	46	35,4
Экстрапирамидная симптоматика	156	89,7***	84	64,6

Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

соответственно). Таким образом, локализация очага патологической активности чаще отмечалась слева, чем справа и с двух сторон. Зафиксированное преобладание левосторонней локализации очагов патологической активности указывает на большую эпилептогенность левого полушария мозга, что совпадает с данными других авторов [4, 19, 20].

Выявлена взаимосвязь регистрации патологической активности на ЭЭГ и пораженного церебрального сосудистого бассейна ($\chi^2=11,93$; $p=0,035$): у пациентов с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне патологическая активность регистрировалась чаще (в 74,3% наблюдений), чем у больных с инсультом в правом каротидном бассейне (58,6%) и ВББ (45,2%).

Анализ ассоциативности семиотики приступов и выявленной по ЭЭГ очаговой эпилептиформной и медленноволновой активности показал, что в то время как у пациентов с развившимися эпилептическими припадками в дебюте и в первые 7 дней инсульта клиника при-

ступов соответствовала локализации зарегистрированной очаговой активности в 75% наблюдений, в группе больных с поздними приступами – только в 50% наблюдений ($p < 0,05$) (рис. 4).

У больных с ишемическим инсультом, страдающих эпилептическими припадками, на магнитно-резонансных томограммах чаще визуализирована корковая локализация ишемии (81,6%) по сравнению с больными контрольной группы (38,7%, $\chi^2=89,2$, $p < 0,001$) (рис. 5, 6). Распространение ишемического очага на кору больших полушарий встречалось без достоверных различий у пациентов обоего пола с разными типами припадков ($\chi^2=7,57$; $p=0,11$), однако, при оценке связи корковой локализации очагов ишемии и типа припадков с учетом гендерных различий обнаружено, что у мужчин разные приступы наблюдались приблизительно равно при наличии корковых очагов ишемии ($\chi^2=4,99$; $p=0,28$), а у женщин достоверно чаще ишемия коры визуализирована у пациенток

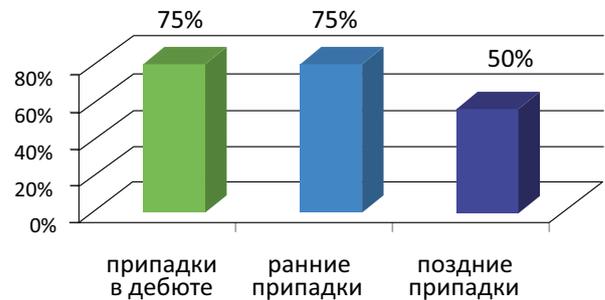


Рисунок 4. Степень ассоциации феноменологии эпилептических припадков с очаговой патологической активностью на ЭЭГ

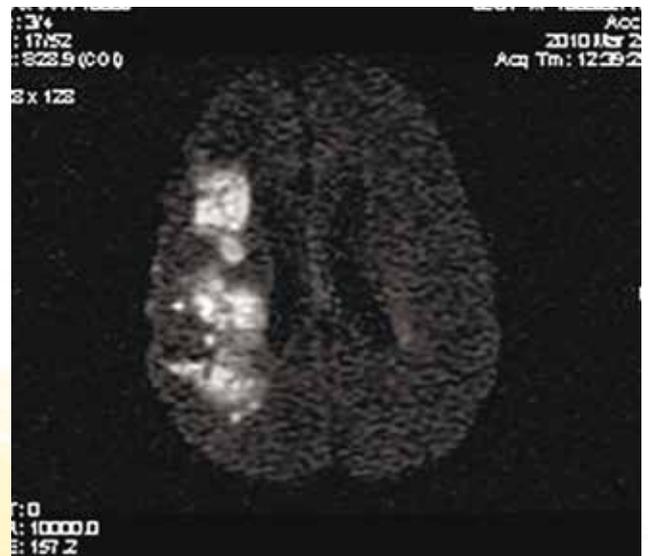


Рисунок 5. Очаг инфаркта в бассейне левой СМА у пациента с развитием симптоматической эпилепсии с простыми парциальными моторными приступами через 4 месяца после перенесенного инсульта

с первично (100%) и вторично-генерализованными (95%) эпилептическими припадками ($\chi^2=11,4$; $p=0,022$). Корковая локализация очага инфаркта в качестве предиктора развития эпилептических приступов описана во многих исследованиях [10, 14, 21]. Однако есть исследования, авторы которых не установили данную

взаимосвязь, при этом в них нейровизуализация проводилась небольшому числу пациентов [22, 23].

Наряду с острыми ишемическими очагами у значительного числа пациентов как основной, так и контрольной групп были визуализированные очаги хронической ишемии, однако у пациентов с развитием эпилептических припадков подобные очаги встречались чаще (98,1%) по сравнению с пациентами без приступов (82,7%; $\chi^2=33,8$, $p=0,0000$, 95% ДИ: 10,2%–20,6%). Кроме того, у пациентов основной группы чаще, чем у контрольной, регистрировались множественные очаги хронической ишемии (96,2% и 54,8% соответственно, $\chi^2=112,12$; $p=0,0000$).

Нейровизуализационные верификаты хронической ишемии головного мозга в виде зоны изменения интенсивности сигнала вещества головного мозга (сниженной в T1 режиме и повышенной в T2 и Flair режимах, размерами более 5 мм) наблюдались у пациентов основной группы в 100% наблюдений, у лиц контрольной группы в 85,5% случаев ($p<0,001$). Немногочисленные (менее 5) дисциркуляторные очаги отмечены у 11,8% пациентов основной группы и у 49,2% пациентов контрольной группы ($p<0,001$). Множественные очаги визуализированы значительно чаще у пациентов с эпилептическими приступами (78,7%), чем у пациентов контрольной группы (36,3%, $p<0,001$). Кроме отличий в степени выраженности структурного повреждения, отмечались различия и в локализации очагов ишемии

в сравниваемых группах. Кортиковая и субкортикальная локализация сосудистых очагов у пациентов основной группы была выявлена в 63,8% наблюдений, поражение белого вещества – в 36,2%. У пациентов контрольной группы наблюдалась обратная картина: поражение белого вещества головного мозга отмечалось у 77,3% человек, кортикавая и субкортикальная локализация очагов дисциркуляции – у 22,7% ($p<0,001$) (рис. 7).

Очаги в мозжечке были у 31,2% пациентов основной группы и у 23,8% контрольной группы. Очаги в стволе головного мозга обнаружены у 26,3% больных основной группы и у 25,4% контрольной.

Расширение ликворных пространств достоверно чаще наблюдалось у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков (94,2% и 86,5% соответственно), чем у больных контрольных групп (75,3% и 61,9% соответственно, $p<0,001$).

У всех обследованных пациентов по результатам дуплексного исследования сосудов головного мозга на интра- и экстракраниальном уровне выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головного мозга. При этом у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков чаще диагностировались стенозы магистральных артерий (82,3% человек), по сравнению с пациентами контрольной группы (74,4% человек, $\chi^2=4,3$; $p=0,038$) с тенденцией к более ча-

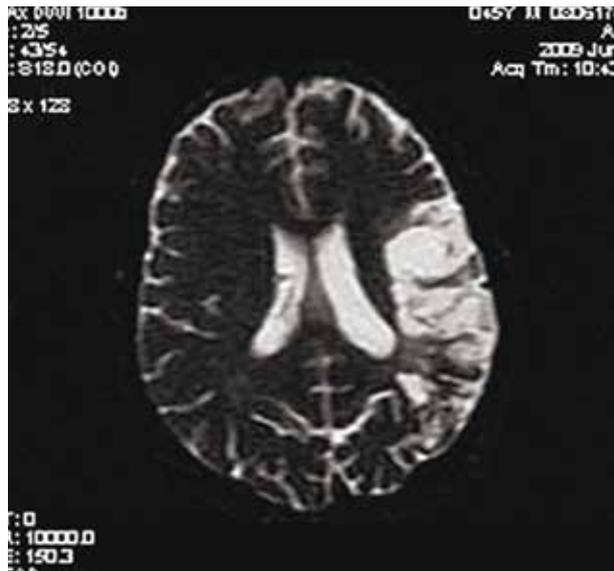


Рисунок 6. Очаг ишемии в бассейне правой СМА (DWI) у пациента с развитием ранних вторично-генерализованных эпилептических припадков



Рисунок 7. Локализация ишемических очагов у пациентов основной и контрольной групп по данным МРТ головного мозга

стому выявлению у представителей основной группы стенозов более 70% (27,1% по сравнению с 15,2% контрольной группы). Кроме того, выявлена взаимосвязь между типами эпилептических припадков и степенью стенозирующего процесса магистральных сосудов левого каротидного бассейна ($\chi^2=18,06$; $p=0,0207$): у пациентов со стенозами более 40% преобладали лица с первично-генерализованными (35%), вторично-генерализованными (25,9%) и полиморфными фокальными (23,8%) припадками, в то время как простые парциальные приступы отмечались в 19,6% наблюдений, сложные парциальные – в 13,3% наблюдений. У пациентов со стенозами сосудов правого каротидного бассейна подобных закономерностей не выявлено ($\chi^2=22,02$; $p=0,14$). При сравнении исследуемых групп пациентов с хронической ишемией головного мозга без острых сосудистых событий достоверно значимых различий в частоте встречаемости стенозов различной степени выраженности не обнаружили, однако имеется тенденция к более частому выявлению у пациентов с развитием эпилептических припадков субкритических и критических стенозов в левом ка-

ротидном бассейне (9,8% в основной группе и 7,7% в контрольной).

Таким образом, у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга преобладают фокальные приступы с превалированием простых парциальных припадков и развитием эпилептического статуса у больных с инсультом, особенно в первые 7 дней инсульта, с усугублением неврологического дефицита в остром периоде инсульта, а сложных парциальных приступов – у больных с хронической ишемией головного мозга. У пациентов с ишемией головного мозга очаги патологической активности

наиболее часто регистрировались в височной области, преимущественно в левом полушарии головного мозга. Выявлено, что фактором риска развития эпилептических припадков может служить корковая локализация очагов как острой, так и хронической ишемии, а также предшествующая инсульту хроническая ишемия головного мозга с признаками сочетанного нарушения кровообращения в системах передней и задней циркуляции. Кроме того, для пациентов с эпилептическими припадками характерна более выраженная степень ишемического поражения головного мозга и расширение

ликворных пространств. Обнаружена тенденция к более частому выявлению у пациентов хронической ишемией мозга с развитием эпилептических припадков субкритических и критических стенозов в левом каротидном бассейне, а у больных, перенесших инсульт – склонность к генерализации эпилептических припадков при развитии инсульта в левом каротидном бассейне.

Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения для определения факторов риска развития эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга. ■

Список литературы

1. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. №11. С. 66–67.
2. Карлов В.А. // Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин М: Медицина. 2010.
3. Шнайдер Н.А., Чацкая А.В., Дмитренко Д.В., Шевченко О.И. Постинсультная эпилепсия // Международный неврологический журнал. 2007. №4. С. 3–7.
4. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С., Локшина О.Б., Тлапшкова Л.Б., Митрохина Т.В. Эпилепсия у больных инсультом // Российский медицинский журнал. 2000. №2. С. 14–17.
5. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых / А.Б. Гехт // Журн. неврологии и психиатрии. 2005. №11. С. 66–67.
6. Генералов В.О. Клинико-энцефалографический анализ парциальных вторично-генерализованных приступов / В.О. Генералов, А.И. Федин, Т.Р. Садыков [и др.] // Эпилепсия: прил. к журн. неврология и психиатрия. 2009. №11. С. 65–68.
7. Bryniarska D. Etiological spectrum of symptomatic epilepsy in adults / D. Bryniarska, E. Zakrzewska // Przegl. Lek. 2001. Vol. 58, №9. P. 839–335.
8. Knake S. Status epilepticus after stroke in associated with increased long-term fatality / S. Knake, J. Rochon, S. Fleischer // Epilepsia. 2006. Vol. 47. P. 2020–2026.
9. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited / J.W. Sander // Current Opinion in Neurology. 2003. Vol. 16. P. 165–170.
10. Barolin G.S., Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern // Wein Nerven. 1962. №20. P. 35–4714.
11. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., Bornstein N., Chambers B., Cote R., Lebrun L., Pirisi A., Norris J.W. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol. 2000; 57: 1617–1622.
12. Giroud M., Gras P., Fayolle H., Andre N., Soichot P., Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. Epilepsia. 1994; 35: 959–964.
13. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M., Rossiter S.C., Hopper J.L., Vandendriesen M.L. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol. 1990; 47: 157–160.
14. Lami C., Domingo V., Semah F., Arquizan C., Trystram, Coste J., Mas J.L. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. Neurology 2003; 60: 400–404.
15. Arboix A., Comes E., Massons J. et al. Prognostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. Eur Neurol. 2003; 50: 350–355.
16. Siddiqi S.A., Hashmi M., Khan F., Siddiqui K.A. Clinical spectrum of post-stroke seizures. J. Coll. Physicians Sung Pak. 2011; 21 (4): 214–218.
17. Генералов В.О. Эпилепсия и структурные повреждения мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / В.О. Генералов. Москва, 2010. 43 с.
18. Аванцини Дж. Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: материалы междунар. конф. / Дж. Аванцини // Журн. неврологии и психиатрии. 2005. №8. С. 57–59.
19. Визило Т.Л. Клиническое значение оценки церебрального кровотока при дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии / Т.Л. Визило, В.П. Михайлов, И.В. Власова [и др.] // Бюллетень академии медицинских наук СО РАН. 2002. Вып. 11. С. 16–20.
20. Гехт А.Б. Эпидемиологическое исследование эпилепсии в Москве / А.Б. Гехт, И.В. Куркина, О.Б. Локшина, Д.И. Лаврова, А.А. Шпак, Т.Ю. Гагаева, Л.Б. Тлапшкова, С.Е. Пьяных, А.В. Лебедева // Журнал неврологии и психиатрии. 1999. №10. С. 4–8.
21. Camilo O., Darry D., Goldstein B. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke // Stroke. 2004. №7. P. 1769–1775.
22. Alberti A., Paciaroni M., Caso V., Venti M., Palmerini F., Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. Vascular Health and Risk Management 2008; 4 (3): 715–720.
23. Reuck J., Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. Clinical neurology and neurosurgery. 2010; 112 (4): 328–331.

Острый ишемический инсульт: сравнительная эффективность цитиколинов



Никонов В.В.¹, Зозуля И.О.², Мироненко Т.В.³

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

³ Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск

Проведено сравнительное изучение клинической эффективности двух цитиколинов – Цераксона и препарата Нейроксон® (Корпорация «Артериум»). Полученные результаты на достаточном количестве обследуемых больных свидетельствуют о равноценной эффективности данных препаратов у больных с острым ишемическим инсультом, что позволяет рекомендовать препарат Нейроксон® для широкого внедрения в клиническую практику.

Острый период ишемического инсульта – это непрерывный процесс, в результате которого ежедневно погибает 2 миллиона нейронов, и лечебные мероприятия в период терапевтического окна должны быть направлены на восстановление выживаемости мозговой ткани [1, 2].

В настоящее время существует два важных направления лечения ишемического повреждения мозга.

Первое направление подразумевает восстановление проходимости инфарктзависимой артерии с помощью тромболитика – рекомбинантного активатора плазминогена (альтеплазы). Введение альтеплазы после появления симптомов ишемического инсульта способствует более полному восстановлению ишемизированного участка мозга при определенном риске геморрагических осложнений. Недавние исследования показали, что эффективность тромболитической терапии сохраняется в течение 4,5 часа. В то же время значительное число ограничений уменьшает до нескольких процентов количество пациентов, кото-

рым можно проводить безопасный тромболитический [4, 6, 8].

Второе направление, и оно не менее важно, чем первое, – лечение в остром периоде представляет собой нейропротекторную терапию, которую можно и нужно проводить во всех случаях ишемического повреждения мозга. Более того, нейропротекторная терапия позволяет увеличить время проведения тромболитической терапии [5, 7].

В последние десятилетия активно ведется поиск препаратов, способных оказать нейропротекторный эффект, и, как правило, оценивались препараты, действующие на те или иные звенья ишемического каскада. Одни из них были эффективны в эксперименте, но недостаточно эффективны в клинических условиях, другие – недостаточно активны и в клинике, и в эксперименте [11, 13].

В клинической практике с определенным успехом используется нейропротектор цитиколин. Он представляет собой цитидин-5'-дифосфохолин и состоит из двух компонентов – холина и цитидина, связанных дифосфатным

мостиком. По своей структуре цитиколин является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина, одного из важных компонентов клеточной мембраны [4, 10, 12].

В условиях ишемического повреждения мозга цитиколин усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны, что приводит к репарации и стабилизации мембран нейронов, органелл и митохондрий. Отмечено, что под воздействием этого препарата происходит восстановление и других фосфолипидов клеточных мембран. Одновременно цитиколин способствует повышению уровня глутатиона и активности глутатионредуктазы, усиливая тем самым уровни антиоксидантной защиты [3, 9]. Немаловажную роль играет и определенное противоотечное действие препарата. В отличие от многих нейропротекторов, применяемых в клинике, цитиколин, по данным многоцентровых исследований, проводимых в Японии, Испании, Франции, Украине, действительно способствует уменьшению повреждения мозга при ишемии [15].

В настоящее время в нашей стране, кроме широко используемых цитиколинов под торговым названием Цераксон и сомазина, появился отечественный цитиколин – Нейроксон®. Эффективность его доказана в недавно проведенном многоцентровом исследовании.

Целью исследования было сравнительное изучение эффективности цитиколинов – Цераксона и препарата Нейроксон® у больных острым ишемическим инсультом.

Исследование проводилось у больных острым ишемическим инсультом, доставленных бригадами СМП в нейрососудистое отделение ХГКБСНМП в первые 12 часов от начала заболевания.

Обследовано 60 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст составил $49,5 \pm 3,0$ года), которые были разделены на две равные группы. Первая группа получала Цераксон в дозе 1000 мг, вторая – Нейроксон® (отечественный цити-

колин производства Корпорации «Артериум») в аналогичной дозе. Кроме этого, лечение в обеих группах проводилось согласно международным рекомендациям. Препараты, близкие по механизму действия к цитиколинам, пациентам не вводились.

Изучение терапевтической эффективности было проведено в рамках рандомизированного исследования. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Группа препарата Цераксон	Группа препарата Нейроксон®
Средний возраст (годы)	$49,0 \pm 2,1$	$48,8 \pm 3,2$
Количество пациентов с поражением левого/правого полушария	14/16	17/13
Время от возникновения инсульта до поступления в стационар	$6,3 \pm 5,8$	$5,8 \pm 5,0$
Средний балл по NIHSS в день поступления	$13,1 \pm 1,2$	$13,8 \pm 1,8$
Средний балл по шкале Ренкина в день поступления	$3,6 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,9$

Таблица 2. Динамика баллов по шкале NIHSS в зависимости от времени начала лечения

Время от начала лечения, часы	Сутки		
	1-е	7-е	15-е
0–3	$13,6 \pm 6,3$	$7,1 \pm 3,4$	$6,0 \pm 2,0$
3–6	$13,8 \pm 4,1$	$8,2 \pm 2,1$	$7,0 \pm 2,3$
6–12	$14,4 \pm 2,8$	$10,1 \pm 1,1$	$9,4 \pm 2,2$

Таблица 3. Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах

Препарат (группы)	Оригинальная шкала, баллы			Шкала NIHSS, баллы			Шкала MPMI, баллы		
	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки
Цераксон, n=29	$34,2 \pm 0,9$	$40,1 \pm 1,0$	$45,3 \pm 1,8$	$13,80 \pm 0,75$	$8,3 \pm 1,9$	$7,2 \pm 1,1$	$6,09 \pm 1,10$	$9,03 \pm 0,90$	$12,2 \pm 1,0$
Нейроксон®, n=29	$33,4 \pm 1,0$	$41,3 \pm 1,5$	$44,9 \pm 1,9$	$13,10 \pm 0,95$	$8,5 \pm 1,5$	$7,8 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,3$	$9,04 \pm 0,89$	$12,8 \pm 1,9$

Таблица 4. Сравнительная эффективность восстановления когнитивных функций у пациентов контрольной и основной групп

Препарат (группы)	Оценка психического статуса по MMSE, баллы			Тест Ходкинсона, баллы		
	До лечения	7-е сутки	15-е сутки	До лечения	7-е сутки	15-е сутки
Цераксон, n=29	$17,4 \pm 1,3$	$20,0 \pm 1,1$	$22,3 \pm 1,9$	$8,0 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,4$
Нейроксон®, n=29	$16,6 \pm 1,4$	$20,1 \pm 1,7$	$21,9 \pm 1,3$	$8,10 \pm 0,85$	$11,1 \pm 1,4$	$12,8 \pm 1,6$

этических норм после тщательной оценки всех пунктов протокола исследования.

Верификация диагноза проводилась на основании данных объективного обследования и визуализации с помощью КТ, МРТ. Степень нарушений неврологических функций оценивалась в баллах по шкалам NIHSS, mPMT, Бартел и др. Исследование проводилось в первые часы после поступления, на 5–7-е и 15-е сутки пребывания в стационаре (табл. 1, 2).

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение неврологические нарушения тяжелой степени были у 20 пациентов, очень тяжелые – у 12, средней тяжести – у 18 и у 10 больных отмечалась легкая степень. Оценка состояния больных по шкале Ренкина была следующей: тяжелая инвалидизация – у 15, средней тяжести – у 30 и у 15 – легкая инвалидизация.

При неврологическом осмотре у 83,15% пациентов выявлены двигательные нарушения, у 92% – нарушения координации и у 85% – нарушения чувствительности. В 55% случаев отмечена моторная, сенсорная или смешанная афазия. По шкале MMSE у 78% больных отмечались когнитивные нарушения ($25,1 \pm 0,5$ балла). Индекс Бартел составлял $77,1 \pm 1,9$ балла. Тяжесть инсульта составляла в среднем $6,10 \pm 0,09$ балла.

После проведенного лечения цитиколинами (Нейроксон® и Цераксон) практически у всех больных состояние значительно улучшилось, что заключалось в постепенном регрессе симптоматики.

Следует отметить, что эти положительные сдвиги были более выражены у лиц, которым лечение начато в первые 60 минут с момента поступления, и у пациентов молодого возраста. Это свидетельствует о том, что лечение цитиколинами необходимо начинать уже на догоспитальном этапе, а доза препарата у лиц пожилого возраста должна доходить до 2000 мг в сутки. Последнее относится и к пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания.

Динамика состояния больных представлена в табл. 3, 4.

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается практически одинаковая динамика показателей и разница между ними статистически незначима.

Аналогичные данные мы получили и при исследовании когнитивных функций у обследованных пациентов. Эти данные

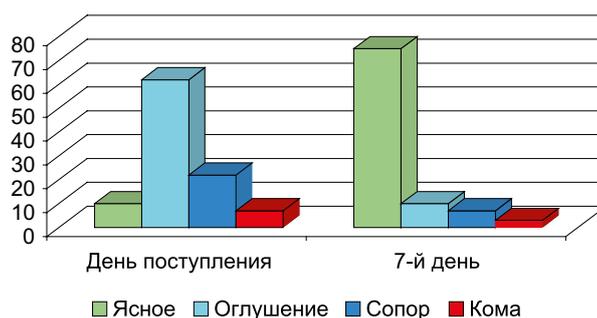


Рисунок 1. Динамика уровней сознания в группе, получавшей Цераксон

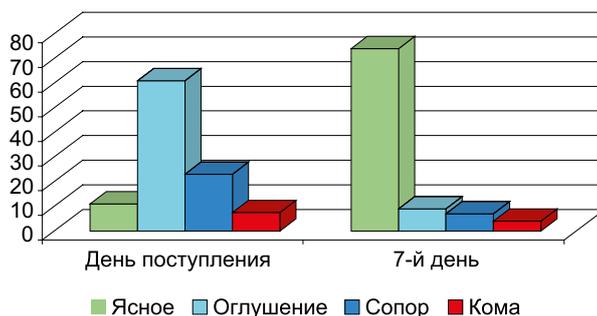


Рисунок 2. Динамика уровней сознания в группе, получавшей Нейроксон®

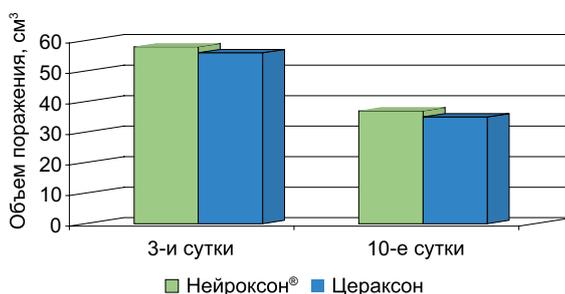


Рисунок 3. Динамика объема поражения мозга под влиянием лечения по данным МРТ, КТ

представлены в табл. 4, где также разница между группами по эффективности незначительна.

Необходимо также отметить, что при анализе влияния Цераксона и препарата Нейроксон® у обследованных пациентов выявлена значительная положительная динамика уже к 7-му дню болезни, которая сохранялась на 15-е сутки болезни.

Эти данные подтверждают высокую эффективность препарата Нейроксон® при лечении острого ишемического повреждения мозга.

Необходимо отметить, что

как в группе Цераксона, так и в группе сравнения один и два больных были исключены из исследования. В первом случае (Цераксон) и во втором (Нейроксон®) возникли тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА) с переводом пациентов в ОРИТ, один больной (Нейроксон®) был досрочно выписан из стационара и вышел из исследования.

Как мы уже говорили, у 5 больных (Цераксон) и 6 больных (Нейроксон®) из-за крайне тяжелого состояния доза вводимого цитиколина была увеличена до 2000 мг/сутки к

концу первых суток пребывания в стационаре.

Это увеличение дозы позволило стабилизировать состояние пациентов без возникновения каких-либо побочных эффектов, что в конечном итоге свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности высоких доз цитиколинов при лечении ишемических поражений мозга.

При оценке влияния обоих препаратов на динамику показателей МРТ и КТ выявлено, что под влиянием лечения отмечена положительная динамика, которая выражалась в уменьшении признаков отека мозга, зоны пенумбры и объема очага поражения. У пациентов с более тяжелым течением заболевания также отмечена значимая положительная динамика по данным МРТ и КТ, которая коррелировала с клиническими данными.

При оценке уровня сознания у больных обеих групп получены следующие результаты, которые представлены на диаграммах (рис. 1, 2).

Как видно из представленных диаграмм, под влиянием цитиколинов (Цераксон, Нейроксон®) динамика восстановления сознания была практически одинаковой, что также коррелировало с регрессом неврологической симптоматики. Аналогичные данные получены при анализе динамики объема поражения мозга под влиянием лечения (рис. 3).

Таким образом, применение цитиколинов значительно улучшает состояние больных с острым ишемическим инсультом, что выражается в статистически значимом уменьшении общей неврологической симптоматики, восстановлении сознания, когнитивных функций мозга, эмоциональной сферы.

Сравнение эффективности обоих цитиколинов – Цераксона и препарата Нейроксон® свидетельствует, что отечественный цитиколин Нейроксон® производства Корпорации «Артериум» по всем параметрам не отличается от Цераксона

на по эффективности и в такой же мере влияет на течение острого ишемического поражения мозга. Под влиянием препарата Нейроксон® улучшается кровообращение, нейрометаболизм, уменьшаются признаки отека мозга, доза вводимого препарата может быть увеличена у пациентов с тяжелым течением заболевания и у пациентов, доставленных в стационар в более поздние сроки от начала заболевания. Увеличение дозы препарата Нейроксон® в этих случаях способствовало стабилизации состояния больных и предупреждению развития осложнений. Раннее включение в терапию ишемического инсульта адекватных доз цитиколинов приводит к значительному клиническому улучшению, к уменьшению инвалидизации, повышает качество жизни пациентов. Очевидно, что Нейроксон®, с учетом его эффективности, необходимо вводить как можно в более ранние сроки, то есть на догоспитальном этапе. ■

Список литературы

1. Виничук С.М., Мохнач В.О., Прокопів М.М. та ін. Нейропротекторна терапія в гострий період ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн. 2008. №4 (20). С. 42–48.
2. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювання в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку. 2008. №2. С. 3–7.
3. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2007. №1 (1). С. 17–22.
4. Фишер М., Шейбитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. 2001. №1. 21–33.
5. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. 2005. 30 (1). 15–23.
6. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. 2002. 80 (1). 12–23.
7. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J. Neurol. Sci. 2006. 247 (2). 121–129.
8. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke. 1999. 30 (7). 1464–1471.
9. Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. Neuroprotection in stroke // ACNR. 2005. 5 (5). 10–11.
10. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI // Neurology. 1998. 51 (2). 418–426.
11. 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 is chemic stroke patients // Neurology. 2001. 57 (9). 1595–1602.
12. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // Altern. Med. Rev. 2004. 9 (1). 17–31.
13. Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A. et al. CDP choline in cerebral vasculopathy: clinical evaluation and instrumental semeiology // Clin. Ten. 1982. 102 (4). 379–386.
14. Culebras A. Stroke is preventable catastrophic disease // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 2007. С. 75–76.
15. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute is chemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. 33 (12). 2850–2857.

Впервые опубликовано в журнале «Медицина неотложных состояний», №3 (42), 2012, стр. 28–31.

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, сенсорные, 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 введения (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
- диспнея

- 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.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- 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 внутричерепного кровоизлияния не следует превышать дозу 1000 мг. 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 автотранспортом 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-5№020322 от 28.01.2014

РК-ЛС-5№020323 от 28.01.2014

РК-ЛС-5№020321 от 28.01.2014

Разрешение №002045556495 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

Нарушения сна в клинике депрессивных расстройств у пациентов общей медицинской практики (обзорная статья)



Распопова Н.И.

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии,
г. Алматы

Эпидемиологические исследования последних лет прогнозируют дальнейший рост числа депрессивных состояний, в связи с этим возрастает интерес к данной проблеме врачей различных специальностей, что повышает необходимость их информированности об особенностях клинических проявлений депрессий и необходимости своевременной диагностики нарушений сна у пациентов общей клинической практики. В связи с тем что широко применяемые в настоящее время для коррекции нарушений сна бензодиазепины могут вызывать зависимость, рекомендуется применение более современных гипнотиков, к которым относится Зопиклон (Сомнол), эффективность и безопасность которого подтверждены клиническим опытом и методами доказательной медицины.

Аннотация. В работе представлены и проанализированы современные литературные данные о распространенности нарушений сна и депрессивных расстройств среди пациентов общей медицинской практики. Отражены современные взгляды на этиологию и классификацию нарушений сна. Описаны особенности нарушений сна при различных клинических вариантах депрессивных расстройств, наиболее часто встречающихся среди пациентов общей медицинской практики, что позволяет обеспечить раннюю диагностику депрессивных расстройств и повысить качество оказания квалифицированной медицинской помощи этим пациентам. Освещены современные

позиции и основные направления психофармакотерапии нарушений сна при тревожно-депрессивных расстройствах. Методами доказательной медицины установлено, что применение при нарушениях сна в клинике депрессий Зопиклона (Сомнола) эффективно влияет не только на нормализацию сна, но и оказывает положительное действие на купирование тревожно-депрессивных расстройств, а, следовательно, значительно улучшает качество жизни пациентов с соматическими заболеваниями.

Современные эпидемиологические исследования показывают, что нарушениями сна страдают около 35% населения планеты. Любые расстройства сна негативно отражаются на здоровье чело-

века, так как сон – это важнейший регулятор циркадианных (около-суточных) биологических ритмов организма, значение которых заключается в регуляции функции органов и систем, взаимоотношениях с внешней средой.

Сон – это функциональное состояние мозга и всего организма человека, имеющее отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующееся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением сознательной психической деятельности. Сон и бодрствование являются функциональными состояниями

человека, они тесно взаимосвязаны, и рассматривать их следует в едином цикле [1].

Около 14% больных, обращающихся за помощью к врачам общей практики, предъявляют жалобы на бессонницу. Бессонница (инсомния) – это повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющиеся нарушениями дневной активности и деятельности. В DSM-IV [2] инсомния определяется как дефицит качества и количества ночного сна, необходимого для нормальной дневной деятельности. В МКБ-10 [3] расстройства сна относятся к рубрике F51 «Расстройства сна неорганической природы», где диссомнии трактуются как первично психогенные состояния, при которых основным является эмоционально обусловленное нарушение количества или времени сна, то есть инсомния, гиперсомния и расстройство цикла сон-бодрствование.

К диагностическим критериям нарушений сна относятся присутствие постоянно (более месяца) или периодически (более трех месяцев) трех или более из следующих 7 признаков: требуется более 30 минут, чтобы заснуть; всю ночь в голову «лезут мысли»; страх перед невозможностью заснуть; частые пробуждения в течение ночи; ранние пробуждения и невозможность повторного засыпания; сниженный фон настроения и депрессия; немотивированная тревога, страх.

Этиопатогенетические факторы, участвующие в развитии расстройств сна, могут быть различны. По механизмам возникновения выделяют следующие категории диссомний: бессонница, связанная с психологическими проблемами; бессонница, вызванная медицинскими проблемами; бессонница, обусловленная образом жизни;

бессонница из-за неправильной гигиены сна; наследственная бессонница.

По типу течения в современной медицине выделяют следующие формы инсомнии:

- транзиторная (преходящая), когда нарушения сна длятся от нескольких ночей до нескольких недель;
- периодическая, когда сон нарушается в определенные жизненные или сезонные циклы;
- хроническая, когда нарушения сна длятся более месяца.

В ходе специальных исследований было выявлено, 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, часто возникающие в вечернее и ночное время, в свою очередь, вызывают инсомнию. Эмоциональное напряжение больных стенокардией усиливается из-за страха возникновения очередного приступа и смерти во сне. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией приводят к увеличению среднесуточного артериального давления за счет повышения ночного давления. У таких больных удлиняется период бодрствования с более высокими цифрами АД и ростом АД на следующий день, что приводит к появлению патологического типа суточной кривой АД. В современных исследованиях психиатров и кардиологов имеются данные о том, что применение некоторых кардиологических препаратов также оказывает отрицательное влияние на продолжительность и глубину сна [1].

Расстройства сна наиболее

часто ассоциируются с депрессиями, сопровождающимися соматическими расстройствами. По Международной классификации болезней (МКБ-10) расстройства сна входят в число основных диагностических критериев депрессии. В настоящее время проблемой нарушений сна в клинике депрессий помимо психиатров стали активно заниматься врачи самых разных специальностей. По итоговым оценкам клинико-эпидемиологических исследований доля депрессий у больных, обращающихся за помощью в общемедицинские учреждения как амбулаторной, так и госпитальной сети, составляет до 22–33% [4].

Сложности выявления депрессии в общей медицинской практике определяются значительным сходством ее клинических проявлений с симптомами соматических заболеваний, так как первыми признаками как соматического расстройства, так и депрессии являются измененное общее самочувствие, трудно объяснимые неприятные телесные ощущения, нарушения сна. Ряд авторов связывают это явление с тем, что в последнее время особенно увеличилось количество стертых депрессий, в симптоматологии которых наблюдаются изменения с резкой тенденцией к соматизации, так называемых «соматических масок» депрессии. [5]. Специально проведенные исследования позволили установить, что доля больных, у которых своевременно диагностируется депрессия, не превышает 10%. Но даже в тех случаях, когда депрессии правильно квалифицируются, лишь 13% больных получают адекватное лечение [6]. Поэтому предпосылкой успешного лечения нарушений сна у пациентов в общей медицинской практике является своевременная диагностика депрессивных расстройств, их феноменологическая и нозологическая квалификация, определяющие адекватность подбора терапии.

При проведении эпидемиологических исследований установлено, что по поводу депрессий с нарушениями сна женщины в 2–3 раза чаще, чем мужчины, обращаются за помощью к врачу первичного звена здравоохранения [7]. Соматоформные депрессии, которые проявляются соматовегетативными расстройствами и нарушениями сна, занимают до 25% от всей терапевтической патологии [8]. Тяжесть состояния пациентов, пребывающих в депрессии, определяется не только медицинскими, но и социальными критериями, а именно: снижением или потерей трудоспособности, ухудшением качества жизни и высоким риском суицидов [9]. Всё это приводит к огромному экономическому ущербу [10].

Проведенные в России эпидемиологические исследования [11], посвященные изучению депрессивных расстройств в кардиологической, терапевтической и неврологической практике в медицинских учреждениях различного типа (поликлиники, больницы и госпитали, городские, областные и республиканские диспансеры, клинические отделения научно-исследовательских центров), свидетельствуют, что депрессивные состояния с нарушениями сна наблюдаются у 23,8% всех обследованных больных. Депрессивные состояния с нарушениями сна чаще всего выявляются у пациентов с травмами головного мозга и их последствиями, дисциркуляторной энцефалопатией, остеохондрозом позвоночника, синдромом вегетативной дистонии, сахарным диабетом типа 1 и 2, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, постинфарктным или атеросклеротическим кардиосклерозом, нарушением ритма или проводимости сердца, хроническими обструктивными бронхолегочными заболеваниями, язвенной болезнью желудка

и двенадцатиперстной кишки, а также онкологическими заболеваниями.

Наиболее частыми жалобами в отношении нарушений сна у пациентов общей медицинской практики являются: трудность засыпания, прерывистость сна, его поверхностный характер, раннее пробуждение с невозможностью вновь уснуть, неудовлетворительное качество сна, отсутствие чувства отдыха после сна.

Депрессии с нарушениями сна чаще возникают, когда больные впервые узнают о наличии у них того или иного серьезного (например, онкологического, реже туберкулеза) или морально дискредитирующего (сифилис) заболевания. Депрессия в этом случае отличается наличием компонентов тревоги, двигательного беспокойства, агитации, нередко сопровождается суицидальными мыслями, как правило, без их реализации. При хроническом течении ряда соматических заболеваний, особенно онкологических, болезней крови, а также сопровождающихся обезображивающими физическими дефектами, происходит «интериоризация» депрессии, т.е. возникает ее спаянность с личностью, которая претерпевает депрессивно-дистимическую деформацию с возникновением депрессивного мироощущения и хронической инсомнией. У части больных появляется ипохондрическая фиксация на соматических ощущениях с тенденцией к переходу в ипохондрическое развитие личности [12].

Особую клиническую форму реактивных депрессий с нарушениями сна у соматически больных представляют «поздние» послеоперационные депрессии [13], которые чаще наблюдаются у больных, перенесших операции на сердце. Такие депрессии развиваются спустя значительный срок (до 2-х месяцев) после операции, обычно при удовлетворительном соматическом состоянии, под влиянием психо-

травмирующих переживаний, связанных в основном с неудовлетворенностью социальными возможностями после операции. Поздние послеоперационные депрессии отличаются слабо выраженными внешними признаками подавленного настроения, но, в то же время, повышенной склонностью к суицидальному поведению. Диссоциация между малой выраженностью внешних признаков депрессии и суицидальными тенденциями создает повышенную суицидальную опасность в подобных случаях.

Значительно чаще соматические заболевания, особенно с хроническим течением, сопровождаются вторичными невротическими расстройствами с нарушениями сна, связанными с социально-психологической дезадаптацией в результате соматической болезни. Тип невротических расстройств тесно связан с особенностями личности больного. Чаще встречаются астено-депрессивные, астено-ипохондрические и астено-истерические расстройства.

В литературе описываются депрессивные расстройства разной глубины при ревматизме, сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно гипертонической болезни, а также при хронических гастроэнтерологических заболеваниях [14, 15]. Е. Naufman [16], Р. Hoch, J. Zibin [17] отмечают, что практически при всех соматических заболеваниях депрессивные сдвиги настроения, как правило, включающие компонент тревоги с нарушениями сна, могут приобретать характер стрессора, который вызывает вторичные сомато-вегетативные реакции. Последние утяжеляют течение основного соматического заболевания. В результате возникает кольцевая патогенетическая зависимость: соматическое заболевание – соматогенная депрессия с нарушениями сна – вторичные сомато-вегетативные расстройства – утяжеление соматического заболевания. У больных с хрони-

ческим течением соматического заболевания депрессивные невротические состояния с нарушениями сна нередко переходят в невротическое развитие личности преимущественно ипохондрического и депрессивного типов. Деформация структуры личности вследствие ее невротического развития, а также нарушения сна иногда сохраняются и в случаях соматического выздоровления.

Психологически понятное подавленное настроение, нарушения сна у соматически больных в основном характеризуются тревожно-депрессивным, депрессивно-ипохондрическим «типом переживания болезни» [12]. Указанные «типы переживания болезни» способствуют формированию определенной, депрессивно окрашенной «внутренней картины болезни» [18], т.е. комплекса представлений и эмоциональных переживаний, связанных с ощущением и осознанием болезненных изменений, а также с пониманием социальных последствий заболеваний.

Исследование, проведенное под руководством О.П. Вертоградовой [19], по динамическому анализу депрессивных состояний в разных группах больных, госпитализированных в специализированные стационары кардиологического, травматологического профиля, отделения артериальной гипертензии, клиники института гастроэнтерологии, позволило установить, что тревожные состояния с нарушениями сна обычно преобладают на первых этапах развития депрессии. При гипертонической болезни и гастродуоденальной патологии они выступают в едином комплексе с вегетативно-соматическими проявлениями как реакция на психогенные ситуации. В постинфарктных состояниях и травмах опорно-двигательного аппарата аффективные расстройства, сохраняя психогенную основу, обнаруживают известную «привязанность» к со-

матогенным влияниям, достигая большей выраженности после резкого ухудшения состояния или операции.

В зависимости от синдромальной структуры депрессий расстройства сна имеют некоторые особенности. С позиции современных взглядов на клиническую типологию депрессий В.Н. Краснов [20] выделяет их следующие основные варианты: тоскливо-заторможенные, тревожно-ажитированные и тоскливо-апатические.

Тоскливо-заторможенные депрессии относятся к истинным меланхолическим депрессиям в их традиционном понимании. Для них характерна витализация депрессивного аффекта с необычайно тягостным, несопоставимым с обыденным опытом, тоскливым изменением настроения, вплоть до непереносимой боли, тяжести или жжения в груди, с заторможенностью и угнетением витальных влечений (либидо, аппетита). У этих больных содержание переживаний определяется идеями малоценности, самоуничтожения, самообвинения, иногда осуждения. Возможны сверхценные и бредовые идеи ипохондрического содержания. К эмоциональным нарушениям при тоскливых депрессиях относятся также ангедония – отсутствие привычного чувства удовольствия и психическая анестезия – «чувство утраты чувств». Анестезия витальных эмоций нередко проявляется отсутствием чувства сна – отсутствием ощущения отдыха и бодрости при пробуждении, что является частым предметом жалоб этих больных.

Таким образом, для расстройств сна при тоскливо-заторможенных депрессиях характерны сокращение его длительности и раннее утреннее пробуждение с углублением подавленного настроения в утренние часы и переживаниями «первичного чувства вины», лишеного каких-либо объяснений и идеаторной раз-

работки. У некоторых больных ухудшение настроения и общего самочувствия возникает после дневного сна.

Тревожно-ажитированные депрессии характеризуются преобладанием в клинической картине депрессивного аффекта ощущений внутреннего беспокойства, напряженности, которые больные характеризуют как состояние «натянутой струны внутри», «клокотания», «жжения» и др. Переживания тревоги в этих случаях отличаются постоянством, смещением наибольшей выраженности к определенному времени суток, не только к утренним, но и к вечерним часам. В отличие от тоскливых депрессий, сопровождающихся гипостезией, для тревожных депрессий характерна гиперестезия – усиление яркости чувственного тона восприятия. Как правило, обостряется восприятие неприятных и нежелательных ощущений (запахов, звуков и т.п.), которые становятся раздражающими, усугубляющими общее подавленное настроение. Эти пациенты становятся гиперчувствительны к ранее малозначимым психотравмирующим ситуациям с длительной фиксацией на любых эмоционально отрицательно окрашенных переживаниях, которые характеризуются проекцией в будущее их предполагаемой вины, нанесения ущерба окружающим, ожидание неопределенной беды, несчастья, катастрофы.

Расстройства сна при тревожных депрессиях преимущественно проявляются в трудностях засыпания, поверхностном сне с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями. Больные жалуются на невозможность заснуть из-за наплывов неприятных тревожных мыслей, опасений, что не смогут заснуть, неопределенных предчувствий и страхов. У таких больных часто формируется ограничительное поведение. Больные с тревогой ждут наступления ночи, боятся ложиться спать, страшась «уме-

реть во сне», «уснуть и не проснуться», «провести кошмарную ночь», что вызывает стойкую инсомнию. Главным проявлением этой формы инсомнии (психофизиологическая инсомния) [20] является «страх сна», точнее страх в очередной раз не заснуть. Постепенно формируется негативная ассоциация, когда сама мысль о необходимости лечь в постель приводит к мозговой активации. Стойкие расстройства сна значительно ухудшают не только психическое, но и соматическое состояние этих пациентов.

Тоскливо-апатические депрессии характеризуются сочетанием подавленного настроения с отсутствием побуждений к деятельности. У этих пациентов апатия развивается как мотивационное угнетение в рамках собственно аффективного расстройства, то есть с переживанием недостатка заинтересованности в любой или слабо значимой деятельности. Для этих пациентов характерно нарастание замкнутости, отгороженности, сужение круга интересов и общения. Расстройства сна при тоскливо-апатических депрессиях наиболее часто проявляются в форме гиперсомнии. Достаточно продолжительный ночной сон не приносит этим больным желаемой бодрости, и общая заторможенность и сонливость остаются на протяжении всего дня, при этом они могут предъявлять жалобы на полное отсутствие сна в течение многих ночей, что является проявлением псевдоинсомнии. Основным симптомообразующим фактором в данном случае является нарушение восприятия собственного сна, связанное с особенностями ощущения времени в ночное время вследствие депрессии. Однако при объективном полисомнографическом исследовании сон не только присутствует, но его продолжительность превышает 8 часов (искаженное восприятие сна или «агнозия сна», «ипохондрия сна»). Из-за стойких нарушений

сна такие пациенты часто не в состоянии полноценно трудиться, становятся обузой для близких.

В настоящее время для лечения депрессивных расстройств успешно применяются антидепрессанты, но клинические исследования показывают, что далеко не все препараты данного ряда оказывают благоприятное влияние на нормализацию сна, в частности антидепрессанты стимулирующего механизма действия не только не компенсируют нарушения сна, но и могут его нарушать. Антидепрессанты с седативным эффектом более показаны при депрессиях с нарушениями сна, но и их терапевтический эффект наступает лишь к концу 1–2 недели приема этих препаратов, что делает оправданным включение в комплекс терапии таких больных гипнотиков – препаратов целенаправленного снотворного действия.

В настоящее время выделяют 10 групп снотворных средств:

1 поколение: барбитураты (фенобарбитал); антигистаминные средства: дифенилдрамин (димедрол), доксиламин (донормил), прометазин (пипольфен) и др.

2 поколение: бензодиазепины: нитразепам (радедорм), феназепам, оксазепам (нозепам), мидазолам (дормикум), триазолам (хальцион), флунитразепам (рогипнол) и др.; комплексные средства: диазепам + циклобарбитал (реладорм)

3 поколение: производные имидазопиридина: золпидем (ивадал, санвал); производные циклопирролона: зопиклон (имован, добросон, соннат, сомнол); производные пиразолпиримидинов: залеплон (анданте).

Наиболее часто в общей клинической практике в качестве снотворного средства применяются транквилизаторы (бензодиазепины). Однако со временем появилось все больше данных о том, что прием бензодиазепинов создает для пациентов существенные проблемы, увеличивающиеся

с возрастанием дозы и продолжительности приема: привыкание (психологическое и физическое), стремление к постоянному повышению дозы, что чревато риском развития лекарственной зависимости, зависимость, **синдром «отмены»** (рецидивы основного заболевания плюс новые симптомы, такие как тахикардия или гипертензия), **синдром «отдачи»** (временное возобновление исходных симптомов). В клинической практике эти синдромы в значительной степени перекрываются и часто возникают одновременно; ухудшение синдрома «апноэ во сне», нарушение когнитивных функций (концентрация внимания, памяти); дневная сонливость. Возможны и такие осложнения, как головокружение, атаксия и сухость во рту. Особое внимание уделяется отрицательному влиянию бензодиазепинов на людей пожилого возраста. В ряде исследований отмечено, что препараты этой группы вызывали у пожилых людей снижение когнитивных функций и выраженную общую заторможенность. В связи с этим большинство клиницистов настаивает лишь на эпизодическом кратковременном применении бензодиазепинов в случаях выраженной тревоги и нарушений сна.

В связи с тем что бензодиазепины могут вызывать зависимость с риском развития тяжелых клинических симптомов при внезапном прекращении их приема, в целях коррекции расстройств сна у пациентов общей клинической практики рекомендуется применение более современных гипнотиков, к которым, в частности, относится Зопиклон (Сомнол).

Зопиклон (Сомнол) это быстродействующее снотворное средство с коротким периодом полувыведения, не уменьшает продолжительности быстрой фазы сна, не нарушает нормальной последовательности его физиологических стадий. Он уменьшает время засыпания и частоту ночных пробуждений, увеличи-

вает продолжительность сна, способствует улучшению качества сна и пробуждения.

Эффективность Зопиклона (Сомнола) в терапии нарушений сна доказана в клиническом исследовании «Сонарс». Данное исследование проводилось в связи с тем, что особое место среди факторов, вызывающих нарушения сна (инсомнии), принадлежит депрессии и тревоге, которые могут быть первичными (депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства, генерализованное тревожное расстройство, панические атаки и т.д.), и вторичными, т.е. связанными с длительным течением (витальной опасности) соматического или неврологического заболевания.

В исследование были включены 140 пациентов с нарушениями сна.

В течение 2 недель они получали по 1 таблетке (7,5 мг) в сутки за 30 мин. до отхода ко сну. Исследования показали, что на фоне применения Зопиклона (Сомнола) время засыпания у пациентов сократилось с 60 минут до 12 минут (критерий достоверной вероятности $p=0,05$), количество ночных пробуждений в течение ночного сна снизилось с 3,2 до 0,1 ($p=0,05$); утреннее пробуждение у 98% пациентов сопровождалось ощущением бодрости и свежести, не нарушалась способность к сосредоточению внимания, и, следовательно, улучшались показатели качества жизни.

Оценка динамики показателей тревоги и депрессии проводилась по данным Международной психометрической шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Согласно получен-

ным в исследовании данным уже после первого дня применения препарата Зопиклон (Сомнол) с целью коррекции нарушений сна показатели тревоги и депрессии снизились до 6,25 и 3,25 баллов соответственно; на седьмой день применения показатели тревоги и депрессии снизились до 4,60 и 2,15 соответственно; на 14 день применения показатели тревоги и депрессии снизились до 3,20 и 1,65 баллов соответственно. Это позволяет сделать вывод о том, что применение препарата Зопиклон (Сомнол) эффективно влияет не только на нормализацию сна, но и оказывает положительное действие на купирование тревожно-депрессивных расстройств, а, следовательно, значительно улучшает качество жизни пациентов с соматическими заболеваниями. ■

Список литературы

1. Ромасенко Л.В., Артюхова М.Г., Абрамова И.В., Шанаева И.А. Расстройства сна различного генеза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: Методические рекомендации. М., 2011. 22 с.
2. DSM IV. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 edition). Washington, DC: APA, 1994.
3. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Пер. на русский язык и под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Адис, 1994.
4. McClung C.A. *Pharmacol Ther.* 2007; 114: 222–232.
5. Souetre E., Salvati E., Belugou J.L., et al. *Psychiatry Res.* 1989; 28: 263–278.
6. Van Someren E.J., Riemersma-Van Der Lek R.F. *Seep Med Rev.* 2007; 11: 465–484.
7. Nutt D., Wilson S., Paterson L. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10: 329–336.
8. Mintz J., Mintz L.I., Arruda M.J., Hwang S.S. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49: 761–768.
9. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М., 2001. 252 с.
10. Корнетов Н.А. Психологический кризис, депрессия и суицидальное поведение: интеграция усилий: Матер. научн.-практ. конф. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. 124 с.
11. Wehr T.A., Wirz-justice A. Circadian rhythms mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychat.* 1982; 15: 31–9.
12. Ковалев В.В. Личность и ее нарушения при соматической болезни. В кн.: Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней. М., 1972. С. 102–114.
13. Ковалев В.В. Психические нарушения при пороках сердца. М., Медицина, 1974, 190 с.
14. Гиляровский В.А. Психиатрия. Для врачей и студентов, Изд. 3-е, М.-Л., Межгиз, 1938, С. 669–676.
15. Коркина М.В. Некоторые функциональные психосоматические заболевания желудочно-кишечного тракта. *Ж. невропат. и психиатр.* 1984, №9. С. 1339–1345.
16. Naufmann E. *Psychological Approaches to the Study of Anxiety.* In: Anxiety. N.Y., 1950.
17. Hoch P.H., Zubin J. Introduction. In: Anxiety. N.Y., 1950.
18. Лурия А.Р. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. М., 1944.
19. Вертоградова О.П. Депрессии в общемедицинской практике (ранняя диагностика, профилактика, лечение) // Первый съезд психиатров социалистических стран. М., 1987. С. 41–45.
20. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М., 2011. 431 с.

Проблема выбора атипичного нейролептика: клинико–психофармакологические аспекты



Бурчинский С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В статье проанализированы фармакологические и фармакотерапевтические аспекты применения атипичных нейролептиков. Особое внимание уделено одному из наиболее перспективных препаратов данной группы – амисульприду. Рассмотрены механизмы действия, клинические возможности и опыт применения амисульприда в психиатрической практике. Обоснована целесообразность применения амисульприда (Солиана) в качестве инструмента первой линии терапии при различных клинических формах шизофрении как эффективного и безопасного атипичного нейролептика.

Создание и внедрение в клиническую практику препаратов нейролептиков (антипсихотиков) в середине XX столетия явилось подлинной революцией в психиатрии и психофармакологии, позволившей впервые разработать принципы и методы рациональной фармакотерапии шизофрении и других форм психической патологии и привело к радикальным изменениям в лечении и содержании больных шизофренией: лечение большинства клинических форм стало возможным во внебольничных условиях, а содержание в психиатрических стационарах стало приближаться к общемедицинским нормам [13, 18]. Многолетнее применение нейролептиков у больных шизофренией способствовало сокращению числа очередных обострений и приступов, что, в свою очередь, позволило избежать дополнительных госпитализаций, сопряженных с существенными экономическими затратами.

Еще одним итогом многолетнего применения нейролептиков стал фе-

номен лекарственного патоморфоза шизофрении. Большинство классических клинических форм стало протекать на редуцированном уровне и с преобладанием относительно благоприятного течения, стали преобладать атипичные аффективно-бредовые варианты с отчетливой приступообразностью или фазностью [13, 43].

В то же время многолетний опыт применения «классических» (конвенционных) нейролептиков – производных фенотиазина, тиоксанта, бутирофенона засвидетельствовал и негативные тенденции в данном процессе – учащение случаев малокурабельных и практически безремиссионных фазнопротекающих психозов или длительно существующих, стереотипных, синдромально незавершенных, промежуточных бредовых вариантов с вялым течением, весьма часто резистентных к проводимой фармакотерапии. Сегодня показатель резистентности к проводимой терапии нейролептиками, по различным данным, составляет 30–40% [13, 44].

Конвенционные нейролептики оказались малоэффективны в коррекции негативной симптоматики. Более того, со временем было отмечено, что часть случаев резистентности обусловлена именно выраженностью негативных симптомов у больных шизофренией.

При этом устранение резистентности сопровождалось существенным ослаблением последних [44].

Другими важнейшими недостатками конвенционной нейролептической терапии являются высокая частота развития аффективной (депрессивной и дисфорической) симптоматики (до 20% больных) и когнитивных нарушений, а также экстрапирамидные побочные эффекты (включая такие тяжелые осложнения, как поздние дискинезии), токсико-аллергические реакции, злокачественный нейролептический синдром, кардиотоксичность и т.д. Особо следует отметить, что такие экстрапирамидные проявления, как дистония, акатизия и симптомы паркинсо-

низма наблюдаются у 50–60% больных и требуют дополнительного применения антихолинэргических препаратов [13]. Упомянутые эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность негативных, аффективных и когнитивных расстройств, и приводят к дополнительной социальной стигматизации больных. Не менее часто развиваются и другие соматические побочные эффекты, в том числе нейроэндокринные, связанные с повышением содержания пролактина в крови (галакторея, дисменорея, гинекомастия, сексуальные нарушения). Плохая переносимость конвенциональной нейролептической терапии приводит к нарушению комплайенса в процессе лечения, нарушениям режима фармакотерапии, следствием чего нередко является рецидив психоза.

Таким образом, одной из важнейших задач нового этапа развития психофармакологии стала разработка нейролептиков, не уступающих по эффективности конвенциональным препаратам, но превосходящих их по широте терапевтического действия и по критериям безопасности. Появившиеся препараты «нового поколения» получили общее наименование атипичных нейролептиков, к которым в настоящее время относят клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон, амосульприд, арипипразол и некоторые другие препараты.

В чем же заключается упомянутая «атипичность» данных средств?

Несмотря на отсутствие формализованных и общепринятых критериев понятия «атипичность» все же можно выделить некоторые общие принципиальные характеристики такого рода препаратов.

Фармакологическое действие (наличие более широкого спектра связывания с различными рецепторными структурами в ЦНС – т.е. фармакологическая гетерогенность в сочетании с топической селективностью – т.е. более избирательным связыванием с теми или иными подтипами рецепторов в конкретном регионе мозга).

Клиническая эффективность:

- антипсихотическое действие, сравнимое по своей выраженности с классическими представителями;
- воздействие на негативную симптоматику;
- воздействие на когнитивную симптоматику;
- воздействие на аффективную симптоматику;
- эффективность во многих случаях резистентности к конвенциональным нейролептикам.

Критерии безопасности:

- незначительный риск развития экстрапирамидных побочных эффектов и злокачественного нейролептического синдрома;
- меньший, чем у конвенциональных нейролептиков, риск развития нейроэндокринных нарушений (гиперпролактинемия).

В то же время механизмы, определяющие «атипичность» эффектов нейролептиков «нового поколения», остаются недостаточно выясненными.

Специфическая антипсихотическая активность атипичных нейролептиков в целом сопоставима с таковой у традиционных нейролептиков и связана с общим механизмом действия препаратов данной группы – блокадой дофаминовых рецепторов D₂-типа. Кроме того была выявлена избирательность атипичных антипсихотиков к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга, и гораздо менее выраженное действие на nigrostriatную систему, что прямо связано с существенно более благоприятными характеристиками их безопасности. Кроме того, к сегодняшнему дню накопилось весьма значительное количество фактов, свидетельствующих о том, что многообразный спектр клинического действия атипичных нейролептиков (собственно антипсихотическое, седативное, активирующее, антидепрессивное и др.), его своеобразии у различных представителей данной группы, а также, к сожалению, и развитие осложнений фармакотерапии определяются интегральным механизмом, связанным с комплексным воздействием этих средств на другие

рецепторные структуры в мозге, в том числе серотониновые, адренергические, гистаминовые, холинэргические, NMDA- и другие рецепторные системы [2, 18, 19].

При этом каждый из атипичных нейролептиков характеризуется своеобразием механизмов действия, клинических эффектов, и, наконец, значительными различиями в характеристиках безопасности и, соответственно, особенностями терапевтического спектра, что определяет целесообразность назначения конкретного препарата при определенных клинических формах и синдромах [28, 29].

Здесь следует сказать о том, что широко распространенная точка зрения, согласно которой все существующие нейролептики обладают одинаковой эффективностью, различаясь между собой в основном уровнем дозировок, вызывающих эквивалентное антипсихотическое действие, а также профилем побочных эффектов [24, 45], требует серьезных уточнений.

Очевидно, что данные, полученные путем групповых сравнений (в особенности, при проведении метааналитических исследований), отнюдь не являются основанием для проведения шаблонной терапии и не снимают проблему адекватного выбора препарата [15, 17]. Это как раз и связано с тем, что все антипсихотические препараты существенно различаются между собой с точки зрения взаимодействия с нейромедиаторными системами. Маловероятно, что в каждом конкретном случае все нейролептики окажутся одинаково эффективными. Более того, весьма вероятно, что их эффективность будет меняться не только от одного пациента к другому, но и у одного и того же пациента на разных стадиях заболевания [17]. Это связано с индивидуальными различиями как в фармакокинетике препаратов, так и в значительно большей степени в их фармакодинамике, т.е. с различиями именно в их механизмах действия [6]. Эффект того или иного препарата реализуется посредством его взаимодействия с целым рядом нейромедиаторных систем мозга,

что вызывает функциональную перестройку последних. В конечном итоге, эффективность назначаемого препарата будет зависеть от функционального состояния этих систем, которое не является константой, а характеризуется значительными индивидуальными различиями и может меняться на протяжении болезни [17]. Было высказано предположение, что суть происходящих в процессе прогрессивного развития шизофрении нейрохимических изменений в мозге может быть сведена к вовлечению в патологический процесс все большего числа нейрохимических звеньев [7, 17]. Поэтому при выборе препарата необходимо учитывать тяжесть/остроту состояния, длительность заболевания, этап терапии (купирование острого эпизода, фаза стабилизации, поддерживающая терапия), психопатологическую структуру синдрома, выраженность отдельных симптомов, наличие сопутствующей соматической патологии и др. [20, 24]. К сожалению, сегодня четко сформулированные, обоснованные критерии выбора нейролептика в зависимости от перечисленных параметров отсутствуют.

В итоге, оптимизация выбора препарата нейролептика в каждом конкретном клиническом случае должна основываться, прежде всего, на клинико-психофармакологических критериях, т.е. комплексном учете: а) механизмов действия препарата с точки зрения его возможностей влияния на тот или иной клинический синдром; б) широты клинико-фармакологических эффектов и дозового диапазона; и, наконец, в) безопасности в самом широком смысле этого термина (характер, частота и выраженность побочных эффектов, возможности применения в условиях сопутствующей патологии, потенциал межлекарственного взаимодействия и т.д.) [3]. Здесь необходимо упомянуть и такой важный критерий выбора лекарственного препарата как фармакоэкономический. По данным специального исследования при применении атипичных нейролептиков, несмотря на их в целом более высокую стоимость по сравнению

с конвенционными препаратами, суммарные расходы на лечение существенно сокращаются за счет уменьшения времени пребывания в стационаре, ограничения полипрагмазии и снижения частоты побочных эффектов (и, соответственно, необходимости их коррекции) в процессе терапии [16].

Если преимущества атипичных нейролептиков перед «классическими» средствами данной группы достаточно хорошо известны, то выбор между тем или иным атипичком представляет собой достаточно сложную задачу и предполагает знание врачом современного спектра упомянутых средств и особенностей каждого из них.

Среди атипичных нейролептиков особого внимания заслуживает *амисульприд (Солиан)* – как в силу уникальности своего механизма действия, так и в связи с широтой и многообразием клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, перспективами своего применения в клинической практике.

Амисульприд относится к производным замещенных бензамидов. В отличие от остальных атипичков, он демонстрирует высокую селективность связывания с рецепторными структурами, а именно – только с дофаминовыми рецепторами D2/D3-типа, обладая минимальным сродством как к другим типам дофаминовых рецепторов, так и к прочим рецепторным структурам (серотониновым, бета-адренергическим, M-холинергическим, гистаминовым и т.д.) [5, 37, 39]. При этом важной особенностью данного препарата является кратковременность блокады D2-рецепторов, т.е. амисульприд быстро высвобождается из связи с рецепторными структурами, что играет существенную роль в его клинических эффектах (регулирующее влияние на дофаминергическую нейромедиацию в мезолимбической и мезокортикальной системах) и характеристиках безопасности (уменьшение риска развития побочных эффектов со стороны нигростриатной системы) [31].

Уникальность рецепторного профиля связывания амисульприда сочетается с его структурно-региональным своеобразием.

Амисульприд преимущественно блокирует D2/D3-рецепторы в мезолимбической системе, и меньше – в нигростриатной системе [5, 8, 28]. Кроме того, связываясь с D3-ауторецепторами в мезокортикальном тракте, амисульприд избирательно активирует дофаминергические процессы в конкретных проводящих путях головного мозга, связанных с развитием когнитивных и аффективных нарушений [31].

С клинической точки зрения описанные механизмы действия амисульприда определяют следующие особенности его клинико-фармакологического спектра:

- блокада дофаминовых D2-рецепторов в мезолимбической системе определяет высокую эффективность в отношении подавления продуктивной психотической симптоматики;
- активация дофаминовых D3-ауторецепторов в мезокортикальном тракте определяет эффективность в отношении купирования негативной симптоматики – как первичной, так и вторичной;
- слабое связывание с D2-рецепторами в нигростриатной системе определяет высокую степень безопасности амисульприда в отношении риска развития экстрапирамидных побочных эффектов [5, 8, 10, 12, 21, 38].

Также следует подчеркнуть наличие благоприятных фармакокинетических параметров у амисульприда. Препарат быстро всасывается и быстро (в основном, в течение 24 ч.) выводится из организма преимущественно почками. В процессе биотрансформации он образует два неактивных метаболита и имеет низкий потенциал межлекарственного взаимодействия в связи с минимальным связыванием с цитохромом P450 и белками плазмы [27], что априори повышает прогнозируемость и безопасность лечения, в том числе, в условиях полипрагмазии.

Многочисленные клинические исследования амисульприда выявили главное преимущество данного препарата в ряду атипичных нейро-

лептиков – исключительную широту клинико-фармакологических эффектов, благоприятное воздействие на позитивную, негативную, аффективную и когнитивную симптоматику.

Амисульприд оказался эффективным как при купировании острого психотического эпизода, так и в рамках стабилизирующей и поддерживающей терапии при оценках по шкалам BPRS, PANSS и CGI [1, 10, 12, 14, 33, 36]. Согласно некоторым данным, в более высоких дозах (до 800 мг/сутки) препарат более эффективно влияет на позитивную симптоматику, а в более низких (до 200 мг/сутки) – на негативную [34], что позволяет дифференцированно воздействовать на клиническую симптоматику в зависимости от доминирования того или иного синдрома. Особо важно отметить действие амисульприда в отношении как первичной, так и вторичной негативной симптоматики [5, 10, 23].

В рамках сравнительных исследований амисульприд продемонстрировал более выраженную эффективность (при оценке по числу респондеров после 6-месячного курса лечения) по сравнению с галоперидолом [36] и рисперидоном [40]. Кроме того, амисульприд начинал действовать быстрее галоперидола (преимущественно, ответ на терапию амисульпридом проявлялся в течение первых 2-х недель, что исключительно важно в лечении острого психотического эпизода) и был предпочтительнее, чем рисперидон, по субъективной оценке пациентов. Также амисульприд существенно превосходил галоперидол по выраженности влияния на негативную [42] и аффективную [35] симптоматику.

Помимо антипсихотического действия амисульприд обладает активирующими и антидепрессивными свойствами. В низких дозах – 50 мг/сутки – он может эффективно применяться у пациентов с дистимией и депрессией, в то время как высокие (нейролептические) дозы (400–800 мг/сутки) не оказывают значимого клинического действия на депрессивную симптоматику [5, 30, 41]. Антидепрессивное действие препарата сопоставимо с действием

конвенционных антидепрессантов – ТЦА (имипрамин) [30] и СИОЗС (флуоксетин) [41]. Амисульприд также уменьшает выраженность смешанных депрессивно-бредовых расстройств [1].

Наконец, нельзя не упомянуть благоприятное влияние амисульприда на когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией с выраженной дефицитарной симптоматикой [46], что выгодно отличает данный препарат не только от конвенционных, но и от некоторых атипичных нейролептиков.

Одно из главнейших преимуществ амисульприда – его достаточно высокие параметры безопасности. Данный препарат сегодня рассматривается как один из наиболее безопасных атипиков. Для него не характерны такие клинически значимые побочные эффекты антипсихотической терапии, как метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, прибавка веса, антихолинергическое действие. Среди возможных побочных эффектов амисульприда следует упомянуть риск развития экстрапирамидных осложнений в виде синдрома паркинсонизма и поздней дискинезии, но только в верхнем диапазоне доз (600–1000 мг/сутки). Профилактикой их развития может быть применение максимально низких эффективных дозировок, а также стратегия плавного титрования дозы [3, 9, 22]. Также при приеме амисульприда возможно развитие гиперпролактинемии, однако риск в данном случае меньший, чем при приеме рисперидона или оланзапина [3, 25]. Достаточно часто при приеме амисульприда возникают явления возбуждения ЦНС (бессонница, возбуждение, тревожность), реже отмечается парадоксальное седативное действие, однако в большинстве случаев они не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата.

Выбор дозового режима при применении амисульприда не представляет трудностей. При коррекции преимущественно негативной симптоматики целесообразно применять дозу 100–300 мг/сутки; при обострениях средней тяжести

с наличием сочетанной позитивной и негативной симптоматики – 400–800 мг/сутки (начиная с 400 мг/сутки и повышая до эффективной терапевтической дозы на 200 мг/сутки каждые двое суток и снижая до 400 мг/сутки на этапе стабилизирующей терапии). При острых психотических эпизодах возможно увеличение дозы до 1200 мг/сутки. При нарушениях функции почек необходимо уменьшение дозы препарата на 50–60% [1, 10].

В итоге, сегодня амисульприд может рассматриваться как препарат для лечения шизофрении с преобладанием как позитивной, так и негативной симптоматики, шизоаффективных расстройств в рамках всех форм лечебной стратегии: купирование острого психотического эпизода, стабилизирующая и поддерживающая терапия. Многообразие клинико-фармакологических эффектов, высокая эффективность и достаточная безопасность амисульприда позволяют широко применять его в современной психиатрической практике.

Здесь важно остановиться еще на одном аспекте безопасности, исключительно значимом в психиатрии – выборе между брендовым и генерическим препаратом.

Как известно, генерический препарат содержит тот же активный ингредиент, что и оригинальный препарат, однако может отличаться от него набором вспомогательных веществ (неактивных ингредиентов, наполнителей, консервантов, красителей и др.), а также технологией производства. Во многих случаях эквивалентность генериков и брендов оценивается только по категории «биоэквивалентность» (фармакокинетическая эквивалентность), т.е. по выявленной идентичности в рамках основных фармакокинетических параметров. В то же время такие важнейшие сравнительные исследования, как полномасштабная оценка фармацевтической и/или терапевтической эквивалентности достаточно редки. При этом активные субстанции для генерических препаратов нередко закупаются в развивающихся странах, мало доступных для действенного химико-аналитического

контроля, и в силу несовершенных методов синтеза часто содержат примеси, продукты деградации и др., способные привести к клинически выраженным токсическим реакциям. Кроме того, большинство производителей генерических препаратов не проводят мониторинга их побочных эффектов, а используют данные оригинального препарата. Проведенный в конце 1980-х гг. в США под патронатом FDA (Food and Drug Administration) анализ показал, что до 20% генерических препаратов на жестко регулируемом фармацевтическом рынке США не являются эквивалентными оригинальному препарату, а, следовательно, не могут служить его заменой [32]. Аналогичные данные были получены в конце 1990-х гг. в Великобритании [26].

В Украине доля генерических препаратов на рынке составляет свыше 90% (для сравнения – в Германии – 60%, в России – 75%) [4], что придает данной проблеме особое значение. При анализе соотношения побочных эффектов бренд: генерик в Украине было установлено, что оно равняется 1:7, т.е. подавляющее большинство сообщений о побочных эффектах приходится именно на генерические препараты.

В психиатрии данная проблема особенно актуальна в силу ком-

плексности и мультифакторности механизмов действия препаратов нейрорептиков, необходимости длительного (часто многолетнего) их приема, сложности в подборе оптимального дозового режима, необходимости максимальной индивидуализации терапии и др. Поэтому при выборе того или иного антипсихотика при оценке по критерию риск/польза предпочтение следует отдавать оригинальному препарату.

Именно поэтому из препаратов амисульприда, представленных в Украине, следует обратить внимание на оригинальный препарат Солиан (Sanofi Wintrop Industrie, Франция), на котором получена практически вся мировая доказательная база эффективности и безопасности амисульприда. Солиан выпускается в форме таблеток по 100 мг и 200 мг, а также в форме раствора для перорального применения (1 мл = 100 мг амисульприда). Последняя форма заслуживает особого упоминания в связи с тем, что из препаратов амисульприда в Украине представлена только Солианом, а также учитывая следующие преимущества перорального раствора:

- удобство применения как при купировании психомоторного возбуждения, так и при

длительном лечении в условиях стационара;

- отсутствие раздражающего воздействия на слизистые оболочки ЖКТ гипертонических концентраций, образующихся при растворении порошков или таблеток;
- быстрота достижения и длительность поддержания активных концентраций в плазме в связи с наличием 2-х абсорбционных пиков амисульприда – через 1 ч. и через 3–4 ч. после приема [11].

В целом, разнообразие дозовых и лекарственных форм Солиана позволяет обеспечить важнейшее условие антипсихотической фармакотерапии – ее максимальную индивидуализацию, что способствует повышению комплайенса в процессе лечения. Это существенно расширяет его перспективы в отечественной психиатрии.

В заключение следует отметить, что дальнейшая разработка стратегий фармакотерапии атипичными нейрорептиками, выявление их новых свойств и возможностей являются предметом интенсивных исследований в мире. В этом плане амисульприд представляется одним из наиболее перспективных препаратов данной группы, заслуживающим дальнейшего изучения. ■

Список литературы

1. Абрамов В.А. Атипичный антипсихотик солиан (амисульприд): результаты исследования STAR / Абрамов В.А., Денисов В.М., Ряполова Т.Л. // Архів психіатрм. 2007. Т. 13, №3–4. С. 137–143.
2. Бурчинский С.Г. Клозапин (Лепонекс): клинико-фармакологические особенности и место в современной психиатрии / С.Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. 2003. Т. 11, вип. 4(37). С. 45–49.
3. Бурчинский С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейрорептиками / С.Г. Бурчинский // НейроNews. 2010. №5. С. 37–41.
4. Наскільки безпечні ліки, які застосовуються в Україні? / [Вікторов О.П., Матвеева О.В., Яйченя В.П. та ін.] // Аптека. 2007. №33. С. 23.
5. Григорьева Е.А. Особенности действия атипичного нейрорептика амисульприда / Е.А. Григорьева, А.С. Рижков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104, №6. С. 59–64.
6. Козловский В.Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии / В.Л. Козловский // Обзор. психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 2004. №4. С. 3–6.
7. Козловский В.Л. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении / В.Л. Козловский, М.Ю. Попов // Соц. и клин. психиатрия. 2004. №14. С. 97–102.
8. Маляров С.А. Где мы спустя столетия? / С.А. Маляров // Здоров'я України. 2005. №23–24. С. 5–11.
9. Маляров С.А. Переносимость антипсихотических средств / С.А. Маляров // НейроNews. 2010. №2. С. 43–45.
10. Мангуби В.А. Особенности терапии больных с первыми психотическим эпизодом / В.А. Мангуби // Там же. 2010. №1. С. 11–13.
11. Мангуби В.А. Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям / В.А. Мангуби // Здоров'я України. 2011. №4(19). С. 32–33.
12. Марута Н.А. Проблемы оказания помощи больным с первым психотическим эпизодом / Н.А. Марута // НейроNews. 2009. №2. С. 13–15.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Український вісник психоневрології», Том 20, Вып. 4(73), 2012, стр. 79–83.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СОЛИАН®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности Министерства
здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 05.08.2015 г. №621

Торговое название

Солиан®

Международное непатентованное название

Амисульприд

Лекарственная форма

Таблетки 200 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – амисульприд 200,0 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия крахмала гликолят (тип А), целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, магния стеарат.

Описание

Делимые таблетки, белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с гравировкой «АМІ 200» на одной стороне и с насечкой для деления на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Нейролептики (Антипсихотики). Бензамиды. Амисульприд.

Код АТХ N05A105

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Амисульприд имеет два абсорбционных пика: один достигается быстро, через час после введения дозы, а второй – через 3-4 часа после приема. Плазменные концентрации после приема препарата в дозе 50 мг составляют 39±3 нг/мл и 54±4 нг/мл, соответственно.

Объем распределения – 5,8 л/кг, связывание с белками плазмы является низким – 16%, взаимодействия с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками, не предполагается. Абсолютная биодоступность составляет 48%. Амисульприд слабо метаболизируется: были выявлены два неактивных метаболита, на которые приходится около 4% всего выведенного количества препарата.

Амисульприд не кумулирует в организме и его фармакокинетика остается неизменной после приема повторных доз.

Период полувыведения после приема пероральной дозы составляет примерно 12 часов. Амисульприд выводится с мочой в неизменном виде. 50% внутривенной дозы выделяется с мочой, 90% этого количества выводится в первые 24 часа.

Почечный клиренс составляет примерно 330 мл/мин.

Пища, богатая углеводами, существенно снижает площадь под кривой (AUC), время достижения максимальной концентрации (T_{max}) и максимальную концентрацию (C_{max}) амисульприда, но после приема пищи богатой жирами изменений не наблюдается. Эффект этих изменений во время лечения амисульпридом неизвестен.

Печеночная недостаточность

Поскольку амисульприд слабо подвергается метаболизму, нет необходимости в снижении дозы для больных с печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Период полувыведения у больных с почечной недостаточностью не изменяется тогда, как системный клиренс снижается в 2,5-3 раза.

AUC амисульприда при легкой форме почечной недостаточности увеличивается вдвое, а при умеренно выраженной недостаточности почти в десять раз. Практический опыт, однако, ограничен, и нет данных о дозах, превышающих 50 мг. Амисульприд очень слабо подвергается диализу.

Больные пожилого возраста

Имеющиеся данные по фармакокинетике у пациентов в возрасте старше 65 лет свидетельствуют о том, что после одной дозы 50 мг происходит повышение C_{max} , $T_{1/2}$ и AUC на 10-30%. Данные, касающиеся повторного дозирования, отсутствуют.

Фармакодинамика

Солиан® является антипсихотическим препаратом из класса замещенных бензамидов. Его фармакодинамические свойства характеризуются селективным и пресинаптическим средством с допаминергическими рецепторами D_2 и D_3 лимбической системы. Солиан® не обладает средством к рецепторам серотонина и другим нейрорецепторам, таким как рецепторы гистамина, холинергические и адренергические рецепторы.

При использовании в высоких дозах он блокирует преимущественно допаминергические нейроны мезолимбической системы, по сравнению с таковыми стриальной системы. Это специфическое средство могло бы объяснить преобладание антипсихотических эффектов амисульприда над его экстрапирамидными эффектами.

В низких дозах Солиан® блокирует преимущественно пресинаптические допаминергические рецепторы D_2 и D_3 , что могло бы объяснить его воздействие на негативные симптомы. Солиан® в существенно большей степени, чем галоперидол, облегчает вторичные негативные симптомы.

Показания к применению

- лечение психозов, в частности, острых и хронических шизофренических расстройств, характеризующихся позитивными симптомами (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативными симптомами (аффективная тупость, эмоциональная и социальная замкнутость), в том числе у больных с преобладанием негативной симптоматики

Способ применения и дозы

Если суточная доза не превышает 400 мг, препарат принимается один раз в сутки; если суточная доза превышает 400 мг, препарат принимается в виде двух дробных доз.

Острый психотический эпизод

Прием препарата возможно начинать с внутримышечного введения в течение нескольких дней, максимальная доза 400 мг/сутки с последующим переходом на пероральный прием. Рекомендуются пероральные дозы от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки. Максимальная доза не должна превышать 1 200 мг. Учитывая, что не была проведена масштабная оценка безопасности использования доз препарата выше 1200 мг/сутки, такие дозы не должны использоваться.

Дозировка должна быть установлена или подобрана согласно индивидуальной реакции пациента.

Во всех случаях, поддерживающая терапия с использованием Солиана должна устанавливаться индивидуально, в минимальной эффективной дозе.

Преобладающий негативный эпизод

Рекомендуются дозы от 50 мг/сутки до 300 мг/сутки. Дозы должны подбираться индивидуально. Оптимальная дозировка составляет примерно 100 мг/сутки.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность амисульприда с возраста полового созревания до 18 лет не выяснена: доступные данные о применении амисульприда у подростков с шизофренией ограничены. Как результат, амисульприд не рекомендуется для использования у пациентов с возраста полового созревания до 18 лет. Амисульприд противопоказан детям младше 15 лет, поскольку его безопасность не выяснена.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность амисульприда была оценена для ограниченного числа пациентов пожилого возраста. В этой группе пациентов лекарственное средство следует использовать с особой осторожностью по причине риска гипертонии и седативного эффекта. Уменьшение дозы может потребоваться для пациентов с почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Солиан® выводится с мочой. У пациентов с почечной недостаточностью дозу следует уменьшить наполовину, если значения клиренса креатинина (КК) составляют 30-60 мл/мин, и в три раза – для пациентов с КК 10-30 мл/мин.

Поскольку нет данных для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 10 мл/мин), для этой группы населения рекомендуется тщательный мониторинг.

Печеночная недостаточность

Поскольку Солиан® слабо метаболизируется, больным с печеночной недостаточностью снижения дозы не требуются.

Побочные действия

Данные клинических исследований: нижеперечисленные побочные эффекты наблюдались в контролируемых клинических исследованиях. В некоторых случаях весьма затруднительно провести различие между побочными эффектами и симптомами основного заболевания.

Очень часто ($\geq 1/10$)

- экстрапирамидные симптомы (тремор, гипертония, гиперсаливация, акатизия, гипокинезия, дискинезия). Данные симптомы обычно бывают умеренно выраженными при приеме в оптимальных дозах и частично обратимыми при приеме антихолинэргических антипаркинсонических препаратов без прекращения лечения препаратом Солиан®. Частота возникновения экстрапирамидных симптомов зависит от дозы. Поэтому у пациентов с преимущественно негативными симптомами, принимающих препарат в дозе 50-300 мг/день, частота возникновения экстрапирамидных расстройств является очень низкой. Часто ($\geq 1/100$; < 1/10)

- острая дистония (спастическая кривошея, окулогирные кризы, тризм и т.д.) Такие эффекты являются обратимыми при добавлении антихолинэргических антипаркинсонических препаратов без прекращения лечения амисульпридом.

- сонливость

- бессонница, чувство тревоги, агитация, фригидность

- запор, тошнота, рвота, сухость во рту

- увеличение плазменных концентраций пролактина, образования после отмены препарата. Это может приводить к возникновению следующих клинических признаков и симптомов: галакторея, аменорея, гинекомастия, боли в молочных железах и эректильная дисфункция

- гипотензия

- увеличение массы тела

Нечасто ($\geq 1/1 000$; < 1/100)

- поздняя дискинезия, характеризующаяся непроизвольными движениями языка и/или мышц лица, возникающая обычно после длительного приема препарата

- антихолинэргические антипаркинсонические препараты в этих случаях неэффективны или могут усиливать симптоматику.

- судороги

- гипергликемия

- брадикардия

- повышение уровня печеночных ферментов, главным образом трансаминаз

- аллергические реакции

Постмаркетинговый период

Частота неизвестна

- лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

- потенциально смертельный злокачественный нейролептический синдром

- удлинение интервала QT. Желудочковые нарушения ритма, такие как пируэтная желудочковая тахикардия или желудочковая пароксизмальная тахикардия, которые могут вызывать фибрилляцию желудочков и приводить к остановке сердца и внезапной смерти

- при совместном приеме препарата с антипсихотическими препаратами зарегистрированы случаи развития венозной тромбоземболии, включая случаи легкой эмболии, некоторые со смертельным исходом, и тромбоз глубоких вен

- ангионевротический отек, крапивница

- абстинентный синдром у новорожденных.

Противопоказания

- гиперчувствительность к амисульприду или любому из компонентов лекарственного препарата

- при тяжелых эпизодах гипертонии у пациентов с феохромоцитомой, принимающих антидопаминергические препараты, в том числе некоторые бензамиды. В таких случаях рекомендуется воздерживаться от назначения лекарственного препарата пациентам с имеющейся феохромоцитомой или подозрением на нее

- детям в возрасте до 15 лет в связи с отсутствием клинических данных

- период лактации

- при имеющейся пролактинзависимой опухоли или подозрении на нее, например, при пролактинсекретирующей аденоме гипофиза и раке молочной железы

- при совместном приеме с циталопрамом, эсциталопрамом, неантипаркинсоническими агонистами дофамина (каберголин, хинаголид)

Лекарственные взаимодействия

Седативные препараты

Следует учитывать, что многие препараты или вещества могут оказывать дополнительное подавляющее воздействие на центральную нервную систему и приводить к снижению концентрации внимания. К ним относятся производные морфина (анальгетики, противокашлевые средства, а также замещающие препараты), нейролептики, барбитураты, бензодиазепины, небензодиазепиновые транквилизаторы (например, мепробамат), снотворные средства, седативные антидепрессанты (амитриптилин, доксетин, мianserin, миртазапин, тримипрамин), седативные H_1 -антигистаминные средства, антигипертензивные препараты центрального действия, баклофен и талидомид.

Препараты, вызывающие пируэтную желудочковую тахикардию

Подобная тяжелая аритмия может вызываться рядом лекарственных препаратов, антиаритмических и неантиаритмических. Гипокалиемия (см. «Препараты, снижающие уровень калия») вызывается таким же образом, как и брадикардия (см. «Препараты, вызывающие брадикардию»), а также уже существующим врожденным или приобретенным удлинением интервала QT.

Особенно это касается антиаритмических препаратов класса IA и III, а также некоторых нейролептиков. Другие препараты, не принадлежащие к этим классам, также могут оказывать стимулирующее влияние.

Доластерон, эритромицин, спирамицин и винкамин имеют отношение к такому взаимодействию только в случае их внутривенного введения.

В целом одновременное применение двух препаратов, способных вызывать пируэтную желудочковую тахикардию, противопоказано.

Тем не менее, метадон, а также некоторые подклассы являются исключениями из правила:

- противопаразитарные препараты (галофантрин, лумефантрин, пентамидин) не рекомендуются только при совместном приеме с другими препаратами, вызывающими пируэтную желудочковую тахикардию
- нейролептики, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию, также не рекомендуются, но не противопоказаны при совместном приеме с другими препаратами, вызывающими пируэтную желудочковую тахикардию.

Противопоказанные комбинации

Агонисты дофамина, за исключением антипаркинсонических (каберголин, хинаголид, ротиголин)

Взаимный антагонизм эффектов между агонистами дофамина и нейролептиками.

Циталопрам и Эсциталопрам

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии.

Комбинации не рекомендуемые для приема

Противопаразитарные препараты, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию (галофантрин, лумефантрин, пентамидин)

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии. Лечение одним из двух препаратов следует по возможности прекратить. При невозможности избежать совместного приема, перед началом

лечения следует проверить интервал QT и обеспечить контроль электрокардиограммы (ЭКГ).

Дофаминергические антипаркинсонические препараты (амантадин, апоморфин, бромкриптин, энтакapon, лизурид, перголид, пирибедил, прамипексол, разагилин, ронисирол, ротиготин, селегилин)

Взаимный антагонизм эффектов между агонистами дофамина и нейролептиками.

Агонисты дофамина могут спровоцировать или усилить психотические расстройства. Если применение нейролептика в связи с болезнью Паркинсона необходимо пациенту, принимающему агонисты дофамина, следует постепенно уменьшить дозу агониста дофамина и затем полностью отменить его (при резкой отмене агонистов дофамина повышается риск развития злокачественного нейролептического синдрома).

Прочие препараты, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию: антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид) и III класса (амиодарон, дронадарон, соталол, дофетилид, ибутилид), другие лекарственные препараты, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доластерон в/в, домперидон, эритромицин в/в, левофлоксацин, мекситазин, мизоластин, пруклоприд, винкамин в/в, моксифлоксацин, спирамицин в/в, торемифен, вандетаниб.

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии.

Прочие нейролептики, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию (хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флуфензаин, флуфензаин, галоперидол, левометропразин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклолентиксол).

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии.

Употребление алкоголя

Алкоголь усиливает седативный эффект, вызванный данными веществами.

Нарушение внимания создает опасность для людей, управляющих автотранспортом и работающих с механизмами. Следует избегать употребления спиртных напитков или лекарств, содержащих этиловый спирт.

Леводopa

Взаимный антагонизм эффектов между леводопой и нейролептиками.

Пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, необходимо назначать минимальную эффективную дозу обоих препаратов.

Метадон

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии.

Комбинации, требующие осторожности при применении Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии. При совместном приеме этих препаратов требуется проводить клинический и ЭКГ контроль.

Бета-блокаторы у пациентов с сердечной недостаточностью (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол)

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии. Требуется проводить клинический и ЭКГ контроль.

Препараты, вызывающие брадикардию (в частности, антиаритмические препараты IA класса, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические препараты III класса, некоторые блокаторы кальциевых каналов, препараты наперстянки, пилкарпин, антихолинэстеразные препараты):

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии. Требуется проводить клинический и ЭКГ контроль.

Препараты, снижающие уровень кальция (калийвыводящие диуретики, в монотерапии или в комбинации, слабительные стимулирующего характера, глюкокортикоиды, тетраэтоксид и амфотерицин В (в/в))

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в особенности пируэтной желудочковой аритмии. Перед назначением амисульприда следует устранить гипокалиемию и установить клинический, ЭКГ контроль, а также контроль уровня электролитов.

Литий

Риск психоневрологических проявлений, злокачественного нейролептического синдрома или отравления литием. Требуется проводить регулярный клинический контроль, а также контроль результатов лабораторных тестов, в особенности на начальном этапе совместного приема.

Комбинации, которые следует принять во внимание

Антигипертензивные препараты

Повышенный риск развития гипотензии, в особенности ортостатической гипотензии.

Бета-блокаторы (кроме эсмолола и соталола)

(для бета-блокаторов, применяемых при сердечной недостаточности, см. раздел «Комбинации, требующие осторожного приема»). Сосудорасширяющее действие и повышенный риск развития гипотензии, в особенности ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Другие седативные препараты

Увеличение угнетения центральной нервной системы. Нарушения концентрации внимания могут сделать опасным вождение машины или использование потенциально опасных механизмов.

Особые указания

Потенциально смертельный злокачественный нейролептический синдром

Как и в случае с другими нейролептическими средствами возможно возникновение потенциально смертельного злокачественного нейролептического синдрома (гипертермия,

мышечная ригидность, вегетативные нарушения, нарушения сознания, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)). При возникновении гипертермии, в частности, при приеме высокой суточной дозы, все антипсихотические препараты, в том числе амисульприд, следует прекратить.

Удлинение интервала QT

Амисульприд вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Такой эффект, повышающий риск возникновения серьезных желудочковых аритмий, в частности, пируэтной желудочковой тахикардии, усиливается у пациентов с брадикардией, гипокалиемией или врожденным или приобретенным удлинением интервала QT (при совместном приеме с лекарственным препаратом, который продлевает интервал QT).

Поэтому, когда позволяет клиническая ситуация, рекомендуется до применения препарата убедиться в отсутствии факторов, которые могут способствовать возникновению таких расстройств ритма как:

- брадикардия менее 55 уд/мин

- гипокалиемия

- врожденное удлинение интервала QT

- постоянное применение лекарственного препарата может привести к выраженной брадикардии (< 55 уд/мин), гипокалиемии, замедленно внутрисердечной проводимости или удлинению интервала QT.

Необходимо проводить ЭКГ в качестве первоначальной оценки пациентов, нуждающихся в длительном лечении нейролептическими препаратами.

Инсульт

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией, принимавших определенные атипичные антипсихотические препараты, риск инсульта был в 3 раза выше, чем в группе, получавшей плацебо. Причина такого повышения риска неизвестна. Нельзя исключать повышение риска при применении с другими антипсихотическими препаратами или у иных групп пациентов. Лекарственный препарат следует принимать с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Пожилые пациенты с деменцией

Увеличивается риск смертности у пожилых пациентов, страдающих психозом, связанным с деменцией, принимающих антипсихотические препараты.

Анализ 17 плацебо-контролируемых исследований (средняя продолжительность - 10 недель), проведенных среди пациентов, принимавших, главным образом, атипичные антипсихотические препараты, показал увеличение риска наступления смерти в 1,6-1,7 раза у пациентов, получавших лекарственные препараты, по сравнению с группой плацебо.

После основного лечения продолжительностью 10 недель риск смерти составил 4,5% в группе, получавшей лекарственные препараты, по сравнению с 2,6% в группе, принимавшей плацебо.

Несмотря на это, в клинических испытаниях с атипичными антипсихотическими препаратами причины смерти варьировали, большинством причин смерти были либо сердечнососудистые (например, сердечная недостаточность, мгновенная смерть) либо инфекционные заболевания (например, пневмония).

Эпидемиологические исследования показывают, что лечение типичными антипсихотическими препаратами может приводить к увеличению смертности, как и в случае с атипичными антипсихотическими препаратами.

Влияние приема антипсихотических препаратов и индивидуальных особенностей пациентов на увеличение смертности в эпидемиологических исследованиях неясно.

Венозная тромбоземболия

При приеме антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получавших антипсихотические препараты, часто возникали факторы риска развития ВТЭ, необходимо определить любые потенциальные факторы риска развития ВТЭ до и во время лечения препаратом Солиан® и при необходимости принять профилактические меры.

Гипергликемия/метаболический синдром

У пациентов, принимавших некоторые антипсихотические препараты, в том числе амисульприд, были зарегистрированы случаи развития гипергликемии или нарушения толерантности к глюкозе, а также случаи возникновения или обострения сахарного диабета.

Пациенты, получающие Солиан®, должны находиться под клиническим и лабораторным наблюдением, соответствующим действующим рекомендациям. Особое внимание следует уделять пациентам с сахарным диабетом или факторами риска развития диабета.

Эпилептические припадки

Амисульприд может приводить к снижению судорожного порога. Поэтому пациенты, страдающие эпилепсией, должны проходить тщательное наблюдение во время лечения препаратом Солиан®.

Особые группы пациентов

Поскольку амисульприд выводится с мочой, для пациентов с почечной недостаточностью следует уменьшить дозу или подобрать альтернативное лечение. Данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют.

С особой осторожностью следует назначать амисульприд, как и все нейролептики, пациентам пожилого возраста в связи с потенциальным риском седации и гипотензии.

С особой осторожностью следует назначать амисульприд, как и все нейролептики, пациентам с болезнью Паркинсона в связи с риском прогрессирования заболевания. Амисульприд следует назначать только в случаях крайней необходимости лечения нейролептиками.

Синдром отмены

Описаны симптомы, возникшие после внезапного прекращения приема высоких доз нейролептиков. Сообщалось о непроизвольных движениях у пациентов при прекращении приема

амисульприда (например, об акатизии, дистонии и дискинезии). Таким образом, рекомендуется постепенная отмена приема амисульпридом.

Прочее

При применении нейролептиков, в том числе препарата Солиан®, были зарегистрированы случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза. Возникновение инфекции или лихорадки неясной этиологии может свидетельствовать о лейкопении и требует немедленного проведения анализа крови.

Лекарственный препарат не рекомендуется принимать в сочетании с алкоголем, антипаркинсоническими агонистами дофамина, противопаразитарными препаратами, способными вызывать пируэтную желудочковую тахикардию, метадонам, леводопой, прочими нейролептическими веществами и лекарственными препаратами, способными вызывать пируэтную желудочковую тахикардию.

Всеномателные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Его применение не рекомендуется пациентам с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы/лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкими наследственными заболеваниями).

Беременность

В доклинических исследованиях амисульприд не проявил репродуктивной токсичности. Наблюдалось снижение фертильности, связанное с фармакологическими эффектами препарата (влияние, опосредованное пролактином). Тератогенного действия амисульприда не отмечалось.

Имеющиеся клинические данные о приеме во время беременности ограничены, поэтому безопасность применения амисульприда во время беременности не установлена. Применение препарата при беременности не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза оправдывает потенциальный риск.

У новорожденных, подвергавшихся во время третьего триместра беременности внутриутробному воздействию нейролептиков (включая Солиан®), имеется риск развития нежелательных реакций, в том числе экстрапирамидного синдрома или синдрома отмены, которые могут варьировать по тяжести и продолжительности. Сообщалось о развитии следующих реакций: ажитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, расстройства дыхания и трудности при кормлении. Поэтому требуется проводить тщательное наблюдение состояния новорожденных.

Период лактации

Неизвестно, способен ли амисульприд проникать в материнское молоко, поэтому кормление грудью во время его приема противопоказано.

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

Больных, особенно тех, которые управляют автомобилем и рабочими механизмами, необходимо предупреждать о риске развития сонливости в связи с применением этого лекарственного средства.

Передозировка

На сегодняшний день данные, касающиеся острой передозировки Солианом®, малочисленны. Зарегистрированные признаки и симптомы, в основном, являются результатом усиления фармакологической активности.

Симптомы: сонливость, седация, кома, гипотензия и экстрапирамидные симптомы.

Лечение: специфический антидот Солиана® неизвестен. В случае острой передозировки следует выяснить, принималось ли одновременно другое лекарственное средство, и принять соответствующие меры:

строгое наблюдение за жизненно важными функциями мониторинг сердечной деятельности (опасность удлинения интервала QT) вплоть до выздоровления больного в случае тяжелых экстрапирамидных симптомов, необходимо назначить антихолинэргические средств поскольку Солиан® плохо подвергается диализу, возможности гемодиализа в выведении этого лекарственного соединения ограничены.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранить при температуре не выше 30°

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Саанофи Винтрон Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 6, boulevard de l'Europe,

21800 QUILIGNY, FRANCE

Владелец регистрационного удостоверения

Саанофи-Авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей по

качеству продукции (товара)

ТОО «Саанофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова, 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanoifi.com

Современные и традиционные методы медикаментозной постинсультной реабилитации



Абдрахманова М.Г.

Карагандинский государственный медицинский институт, г. Караганда

Инсульт представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку является частой причиной инвалидизации больных, обусловленной в большинстве случаев двигательными нарушениями [1]. В частности, гемипарез обнаруживается в 80–90% случаев острых нарушений мозгового кровообращения. При этом лишь около 30% больных могут самостоятельно передвигаться в первые недели после перенесенного инсульта. У мужчин частота инсульта примерно на 20% выше, чем у женщин. Почти 3/4 пациентов с инсультом в анамнезе – лица в возрасте 65 лет и старше [2].

С увеличением возраста больные хуже реагируют на лечение, у них медленнее протекает восстановление повседневной активности. Особого внимания заслуживает постинсультная деменция, клинические особенности которой определяются локализацией очага (очагов). В значительной степени страдают такие когнитивные сферы, как речь и ориентировка, меньше – внимание и зрительно-пространственные функции. Примерно у 2/3 больных имеются дисфазические расстройства различной степени выраженности, что основательно затрудняет оценку их когнитивного состояния. При этом степень когнитивного дефекта не всегда соответствует выраженности иной очаговой неврологической симптоматики [3].

Помимо когнитивных нарушений для таких пациентов характерно наличие гемипареза (70%), нарушений ходьбы (80%) и недержания мочи (1/3 пациентов). Следует отметить, что при инсульте вследствие поражения крупных сосудов или по кардиальной причине церебральной ишемии когнитивные нарушения нередко остаются «в тени» клинически более яркого очагового (чаще двигательного) неврологического дефекта. У пациентов с кортикальными инфарктами отмечаются афазия, апраксия, зрительно-пространственные расстройства, у больных с субкортикальными очагами – психомоторные нарушения,

расстройства внимания, инертность. Кроме того, при субкортикальной деменции в неврологическом статусе часто имеют место двигательные расстройства, замедленность и пошатывание при ходьбе, согбенная поза, гипомимия, псевдобульбарные расстройства (наильственный плач, смех). Значительная часть этих нарушений при кортикальной деменции отсутствует. Нередки случаи комбинации кортикальных и субкортикальных расстройств.

Инсульт, как правило, развивается на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности (по отечественной классификации – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ)). Дисциркуляторная энцефалопатия, протекающая на фоне артериальной гипертензии, атеросклероза или их сочетания, является одной из основных причин нарушения двигательных и когнитивных функций [4]. Прогрессирование ДЭ сопровождается нарастанием постуральных расстройств, которые наряду с когнитивными нарушениями приводят к инвалидизации больных. На начальных стадиях ДЭ отмечается компенсаторное изменение параметров ходьбы и увеличение произвольного внимания, а негрубые двигательные ошибки связаны с недостаточностью программного контроля. По мере прогрессирования заболевания возникает структурный распад (дзинтеграция) функциональной ста-

локомоторной системы в результате грубых нарушений программного контроля, что проявляется расстройствами проактивного динамического контроля (праксиса позы) и нарушениями локомоции. Последняя реализуется в виде расстройства одной из базовых характеристик центрального генератора шага-ритма локомоции. Клинически это проявляется нарушениями инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), застываниями во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы) и патологической асимметрией шага.

Нередко указанные нарушения обозначают обобщающим термином «апраксия ходьбы», под которой понимается «...нарушение способности правильно использовать нижние конечности в акте ходьбы, которое не может быть объяснено сенсорными расстройствами или парезом». Однако при апраксии ходьбы двигательный дефект носит более диффузный характер и не ограничивается только нижними конечностями.

Апраксия ходьбы часто возникает у больных с субкортикальным типом сосудистой деменции, развитие которого связано с гемодинамическими расстройствами, в большинстве случаев обусловленными артериальной гипертензией, повреждением сосудистой стенки и нарушением гематоэнцефалического барьера. У пожилых лиц к факто-

рам риска данного типа сосудистой деменции помимо артериальной гипертензии относят метаболические нарушения – ожирение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, а также курение и низкий уровень образования.

Острое нарушение мозгового кровообращения еще в большей степени способствует усилению двигательного дефекта у больных ДЭ, что лежит в основе ограничения повседневной активности и дезадаптации пациентов. Внезапно возникший вследствие инсульта гемипарез приводит к нарушениям ходьбы, которые часто тяжело переносятся больными. Причины этого вполне очевидны – зависимость от помощи окружающих при попытке выполнения даже минимальных действий, связанных с ходьбой. Неустойчивость вертикального положения тела может спровоцировать падение больного, в дальнейшем появляется страх перед самостоятельной ходьбой. При этом у пациентов, перенесших инсульт, высок риск возникновения переломов при падении, что связано с наличием остеопороза [5] и дефицитом витамина D. Переломы чаще возникают в течение первого года после инсульта и у большинства больных локализованы на стороне гемипареза.

Риск падений возрастает в 3–8 раз у пациентов с парезами нижних конечностей, в 4–5 раз – с нарушениями равновесия и в 2–3 раза – с нарушениями ходьбы различного генеза. При инсультах (наиболее частой причине двигательных – пирамидных, атактических – расстройств у пожилых) в остром периоде падения отмечаются у 14% больных, в периоде реабилитации – у 39%, в течение 6 месяцев после выписки из стационара – у 73%. Наличие деменции увеличивает риск падений в 2 раза [6].

Вероятность падений возрастает с увеличением количества факторов риска (нарушения равновесия, гемипарез и др.): у лиц без факторов риска падения встречаются в 8% случаев, у имеющих 4 фактора риска и более – в 78%. К сожалению, у большинства пожилых больных имеется несколько предрасполагающих к падениям факторов, в комплексе усиливающих неблагоприятное влияние каждого из них. Следует подчеркнуть, что риск падений существенно возрастает при

остром развитии или обострении хронически протекающих соматических и неврологических заболеваний.

Пациенты, перенесшие инсульт, часто не могут вернуться к прежней повседневной двигательной активности, либо для восстановления им требуется значительное количество времени и помощь окружающих. Все это может привести к заметному снижению качества жизни [7].

Наиболее частым симптомом полушарного инсульта является гемипарез, однако у значительной части больных имеется сложный двигательный дефект. Полиморфизм двигательных нарушений у постинсультных больных обусловлен поражением сложноорганизованных систем, ответственных за реализацию произвольных движений. Перенесенный инсульт существенно нарушает систему постурального контроля. При этом постуральный дефект может развиваться первично вследствие самого инфаркта, либо вторично, при нарушениях связей, задействованных в моторных кругах.

В настоящее время установлено, что больные с поражением парietальной коры (зрительно-пространственным дефицитом) имеют более выраженный двигательный дефект и худший прогноз для восстановления [8]. При наличии конструктивной апраксии и зрительно-пространственного дефекта восстановление идет быстрее у пациентов без поражения лобной доли.

К неблагоприятным в плане восстановления двигательных функций после инсульта факторам помимо его тяжести и выраженности пареза относятся пожилой возраст, наличие сопутствующих соматических заболеваний (инфаркт миокарда, сахарный диабет), когнитивные расстройства, тазовые и сенсорные нарушения, а также задержка с началом реабилитационных мероприятий [9]. Инфаркт миокарда – наиболее частая причина летального исхода у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Однако ни тяжесть поражения головного мозга, ни пожилой возраст пациентов не являются факторами, мешающими восстановлению двигательных функций или исключаящими эту возможность.

Период восстановления может

иметь разную продолжительность – от нескольких месяцев до нескольких лет. Проведение реабилитационных мероприятий способствует лучшему восстановлению двигательного дефекта, что обусловлено более короткими сроками, необходимыми для осуществления церебральной реорганизации. Реабилитация больных, перенесших инсульт, заключается в комбинированном и координированном применении медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление физической, психологической и профессиональной активности. В настоящее время можно считать доказанным, что реабилитация после инсульта потенциально эффективна, причем не имеет значения ни возраст пациентов, ни наличие сопутствующих инсульту неврологических и соматических заболеваний, ни значительная выраженность постинсультного дефекта. Следует подчеркнуть, что максимально более ранняя терапия инсульта в немалой степени определяет успех проводимых в последующем реабилитационных мероприятий. Наиболее существенное восстановление возможно в первые 3 месяца от начала инсульта, после 6 месяцев, как правило, можно ожидать лишь незначительное улучшение. Однако у ряда больных процесс восстановления может продолжаться в течение более длительного периода времени [10].

Рациональная фармакологическая коррекция тканевой ишемии приобретает особую актуальность вследствие крайней уязвимости ишемизированных органов к побочным эффектам целого ряда фармакологических воздействий. Так, попытки использовать в условиях тканевой гипоксии для энергосинтеза СЖК путем применения стимуляторов β -окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания тканей.

Общность развития ишемического повреждения органов-мишеней, а также высокая коморбидная нагрузка у пациентов с болезнями системы кровообращения повышают востребованность универсального цитопротектора с выраженными нейро-, кардио- и ангиопротекторными эффектами, антиоксидантными свойствами и хорошей сочетаемостью с препаратами основной терапии.

В условиях прогрессирующей ишемии патогенетически обоснованным и необходимым представляется применение фармакотерапии, обеспечивающей весь спектр органопротекторных механизмов, включающих антигипоксический, антиоксидантный, вазопротекторный эффекты.

Антигипоксический эффект подразумевает коррекцию метаболизма с перестройкой с анаэробного пути на аэробный, что, как указано выше, сопряжено с меньшей потребностью кислорода в сравнении с β -окислением ЖК. Нормализация метаболизма позволяет минимизировать степень гипоксии (ишемии) тканей за счет рационального использования кислорода, поступающего в недостаточном количестве [11].

Антиоксидантный эффект обеспечивается инактивацией свободных радикалов, предупреждением их образования, активацией антиоксидантных ферментов. Он включает также блокирование поступления в клетку продуктов распада СЖК. Перечисленный комплекс антиоксидантных эффектов позволяет утилизировать свободные радикалы и нейтрализовать их негативное воздействие на организм.

Вазопротекторный эффект: особая роль в регуляции сосудистого тонуса принадлежит оксиду азота (nitric oxide – NO), наиболее мощному эндогенному вазодилатору. NO, воздействуя на гуанилатциклазу, способствует увеличению синтеза циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов и их дилатацию.

Особым представителем группы цитопротекторов является мельдоний, блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт ЖК в митохондрии. К преимуществам мельдония в сравнении с триметазидином можно отнести то, что в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих β -окислению, которые могут стать источником образования токсических липопероксидов вследствие активации свободнорадикальных про-

цессов при ишемии или реперфузии миокарда [12].

Таким образом, мельдоний является метаболически более высокотехнологичным цитопротектором, не загрязняющим митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет применять его при ряде патологических состояний, особенно уязвимых к токсическому повреждению продуктами промежуточного обмена (хронические формы ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза, метаболические нарушения в органах-мишенях, АГ, диабетическая нейропатия).

Один из современных представителей мельдония – препарат «Вазопро» производства украинской компании «Фармак», структурный аналог γ -бутиробетаина (предшественника карнитина) [13]. Механизм действия препарата связан с улучшением метаболических процессов в клетках. При ишемии головного мозга Вазопро предупреждает нарушение транспорта АТФ и активирует гликолиз, оказывает вазодилатирующее действие. Препарат также положительно влияет на миокард: при сердечной недостаточности улучшает его сократимость, увеличивает переносимость физических нагрузок, что очень важно в связи с частым сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии с ишемической болезнью сердца.

В проведенном нами исследовании Вазопро (в дозировке 500 и 1000 мг/сут.) продемонстрировал эффективность при постинсультных двигательных и когнитивных расстройствах.

Препарат Вазопро (мельдоний) содержит в качестве активного вещества 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата дигидрат и является структурным аналогом γ -бутиробетаина (близкого по строению к основному нейромедиатору сосудистой и нервной систем – ацетилхолину).

Наряду с высокой клинической эффективностью в терапии ИБС многочисленные исследования подтвердили позитивное воздействие препарата на церебральное кровообращение и функции центральной нервной системы (ЦНС) [14].

В настоящее время препарат

широко применяют в клиниках неврологического профиля в терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, получены данные о положительном воздействии мельдония на психоэмоциональный статус – повышается активность больных, уменьшается выраженность двигательных дисфункций, а также таких симптомов, как астения, головокружение и тошнота [15].

Поскольку мозг не утилизирует ЖК в качестве энергетического субстрата, рассматривают другие механизмы действия мельдония в ЦНС. Некоторые работы свидетельствуют о возможном существовании альтернативного, некарнитинзависимого механизма действия препарата. Данные последних исследований свидетельствуют, что ЦНС-эффекты мельдония могут быть опосредованы стимуляцией продукции NO в эндотелии сосудов посредством модификации γ -бутиробетаина и его эфиров. Данная гипотеза предполагает возможность повышения образования эфиров γ -бутиробетаина под воздействием мельдония. Эфиры обладают выраженными холиномиметическими свойствами и могут активировать фермент NO-синтазу путем воздействия на ацетилхолиновые рецепторы или на специфические рецепторы γ -бутиробетаиновых рецепторов.

Препарат Вазопро (мельдоний) угнетает активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление ЖК. В условиях ишемии тканей он восстанавливает баланс между доставкой кислорода и его потреблением клетками, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно активирует гликолиз без дополнительного потребления кислорода. Вследствие снижения концентрации карнитина происходит усиление синтеза эндогенного вазодилатора – γ -бутиробетаина. Вазопро оказывает стимулирующее воздействие на ацетилхолиновые рецепторы, что, в свою очередь, индуцирует эндотелиальную NO-синтазу с дальнейшей стимуляцией синтеза NO и снижением содержания внутриклеточного кальция. Данные механизмы способствуют расслаблению гладкомышечных клеток сосу-

дистой стенки микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, что проявляется умеренной рецепторно-индуцированной вазодилатацией, имеющей ключевое значение в условиях тканевой ишемии. Вазопро способствует снижению синтеза длинноцепочечных ЖК и подавлению их транспортировки через клеточную мембрану. Препарат также снижает карнитинзависимое окисление, тем самым повышая эффективность использования кислорода и предупреждая внутриклеточное накопление активных радикалов ацилкарнитина – активированной формы неокисленных ЖК [16].

Основные цитопротекторные эффекты препарата реализуются посредством следующих механизмов:

- восстановление внутриклеточного баланса между доставкой кислорода и его потреблением в условиях тканевой ишемии;
- предупреждение блокирования транспорта АТФ;
- снижение карнитинзависимого окисления ЖК;
- активация гликолиза без дополнительного потребления кислорода;
- стимуляция утилизации энергетически выгодного пирувата в гликолитическом цикле;
- индуцирование эндотелиальной NO-синтазы, стимулирующей синтез NO, а также активации вазодилатации;
- нейтрализация накопления

токсических продуктов промежуточного обмена в клетке [17].

Механизм действия препарата Вазопро определяет универсальность его клинического применения и широкий спектр фармакологических эффектов. Мельдоний проявляет антиоксидантное действие, угнетает перекисное окисление липидов (ПОЛ), способствует нормализации функции эндотелия, уменьшению выраженности вазоспазма. Мельдоний обладает плейотропными эффектами: способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшает метаболизм глюкозы и липидов, что важно в контексте проблемы метаболического синдрома и СД. Вазопро проявляет тонизирующее воздействие на ЦНС, уменьшает выраженность функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом, оказывает положительное влияние на дистрофически измененные сосуды сетчатки и клеточный иммунитет. Препарат способствует повышению работоспособности, уменьшению выраженности симптомов психического и физического перенапряжения, активирует тканевую и гуморальный иммунитет [18].

20-летний опыт клинического применения мельдония характеризуется устойчивым расширением спектра его терапевтического применения на основании результатов

многочисленных клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах стран ближнего и дальнего зарубежья. Аспекты клинического применения мельдония, профиль его безопасности хорошо изучены и представляют перспективный материал для развития инновационных терапевтических подходов и стратегий в решении задач, стоящих перед современными клиницистами.

Выводы

Широкий спектр фармакологических эффектов препарата Вазопро (мельдоний) обусловлен универсальностью и одновременно специфичностью механизма действия, направленного на оптимизацию внутриклеточного энергосинтеза вне зависимости от этиологии и органной локализации обменных нарушений в ишемизированных тканях.

Эффективность препарата Вазопро (мельдоний) подтверждена многочисленными отечественными и международными рандомизированными исследованиями, многолетним клиническим опытом, высокой приверженностью пациентов.

Применение препарата Вазопро у пациентов после инсульта, для которых характерен высокий уровень коморбидности, позволяет наиболее эффективно реализовать потенциал препарата с достижением антигипоксического, антиоксидантного, ангиопротекторного и вазодилатирующего эффектов без дополнительной фармакологической нагрузки на пациента. ■

Список литературы

1. Антоненко Л.М. Особенности поддержания равновесия и ходьбы у пожилых больных с болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом и мультисистемной атрофией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
2. Брыжахина В.Г. Нарушения ходьбы и равновесия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией пожилого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
3. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. // Вестник практ. неврологии. 2003. №7. С. 17–21.
4. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. // Неврол. журнал. 2004. Т. 9, №2. С. 11–16.
5. Виноградов А.В., Люсов В.А., Савчук В.И. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига, 1991. С. 85–90.
6. Дамулин И.В. // Consilium medicum. 2002. Т. 5, №2. С. 64–70.
7. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В. и др. // Неврол. журнал. 2004. Т. 9, №4. С. 13–19.
8. Жученко Т.Д. Нарушения равновесия у больных пожилого возраста с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (клинико-стабилографический анализ): дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей. М., 2005.
10. Калвиныш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2001.
11. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. // Кардиология. 2001. Т. 6. С. 69–74.
12. Коберская Н.Н. // Неврол. журнал. 2003. Т. 8, №6. С. 34–42.
13. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы. М., 1985.
14. Парфенов В.А. // Consilium medicum. 2000. Т. 14, №9. С. 689–693.
15. Черникова Л.А., Устинова К.И., Иоффе М.Е. и др. // Бюлл. СО РАМН. 2004. №3 (113). С. 85–91.
16. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М., 2005.
17. Шевченко Л.А. // Неврол. вестник. 1998. Т. 25, вып. 3–4. С. 14–18.
18. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. // Неврол. журнал. 2001. Т. 6, №2. С. 10–15.

Инструкция по медицинскому применению препарата

Вазопро

Мельдоний

Торговое название

Вазопро

Международное непатентованное название

Мельдоний

Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 100 мг/мл

Состав

1 мл раствора содержит активное вещество – мельдония (метоната) 100 мг; вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты. Код АТХ С01Е В

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Биодоступность составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу же после введения. Период полувыведения составляет 3–6 часов.

Фармакодинамика

Вазопро – структурный аналог γ -бутиробетаина – вещества, которое является предшественником карнитина. Препарат, угнетая активность γ -бутиробета-ингидроксилазы, снижая биосинтез карнитина и транспорт жирных кислот с длинными цепями сквозь мембраны клеток, предотвращает накопление в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А, таким образом предупреждая их негативное действие.

Вазопро восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его использование в клетках; предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активирует гликолиз, что осуществляется без дополнительного использования кислорода.

В результате уменьшения концентрации карнитина усилению синтезируется γ -бутиробетаин, которому присущи сосудорасширяющие свойства.

Механизм действия Вазопро определяет широкий спектр его фармакологических эффектов. Он повышает трудоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения. Препарат оказывает кардиопротекторное действие. При сердечной недостаточности он улучшает сократительную способность миокарда, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. При стабильной стенокардии II и III функционального класса повышает физическую трудоспособность больных и уменьшает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения Вазопро улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияя на перераспределение мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка.

Вазопро присуще тонизирующее действие на ЦНС, он устраняет функциональные нарушения вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом. Препарат имеет также позитивное влияние на дистрофически изменённые сосуды сетчатки и на клеточный иммунитет.

Показания к применению

В составе комплексной терапии

- ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность) и дисгормональной кардиомиопатии
- острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения)
- гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку разной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и её ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)
- сниженная трудоспособность, физические перегрузки
- абстинентный синдром при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно и парабульбарно взрослым в следующих дозировках.

Сердечно-сосудистые заболевания.

В составе комплексной терапии – 0,5–1 г в сутки (5–10 мл раствора), сразу всю дозу или разделить её на 2 введения. Курс лечения – 4–6 недель.

Нарушения мозгового кровообращения.

Острая фаза – по 0,5 г (5 мл раствора) 1 раз в сутки внутривенно в течение 10 дней, в дальнейшем переходят на пероральный приём. Общий курс лечения – 4–6 недель.

Хронические нарушения – принимают пероральную лекарственную форму.

Повторные курсы (обычно 2–3 раза в год) возможны после консультации врача.

Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки.

Вводят парабульбарно по 0,5 мл раствора для инъекций в течение 10 дней.

Умственные и физические перегрузки.

По 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в сутки. Курс лечения – 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 недели.

Хронический алкоголизм.

Внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки. Курс лечения – 7–10 дней.

Побочные действия

Редко

- тахикардия, аритмия, изменения артериального давления
- головная боль, головокружение, психомоторные нарушения, парестезии, тремор, возбуждение
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе, диспепсические явления, металлический привкус во рту, сухость во рту или гиперсаливация
- покраснение и зуд кожи, крапивница, сыпь, ангионевротический отёк

Очень редко

- анафилактический шок
- одышка, сухой кашель
- гиперемия, боль в месте введения

В единичных случаях

- эозинофилия

Другие

- боль в груди
- озноб, гипертермия
- слабость, повышенная потливость

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата

- повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях)
- органические поражения центральной нервной системы (ЦНС)
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Препарат можно комбинировать с антиагрегантными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретиками, бронхолитиками и другими препаратами. Вазопро может потенцировать действие нитроглицерина, нифедипина, β -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилаторов.

Особые указания

Препарат с осторожностью применяют при хронических заболеваниях печени и почек.

Из-за возможного развития стимулирующего эффекта рекомендуется применять Вазопро в первой половине дня.

Вазопро не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Особенности влияния препарата на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами

Нет данных относительно негативного влияния Вазопро на скорость реакции.

Передозировка

Нет сообщений о случаях передозировки Вазопро. Препарат малотоксичен.

Возможны снижение артериального давления, головная боль, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение: симптоматическое. В случаях тяжелой передозировки необходимо контролировать функцию печени и почек.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата в ампулах. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ПАО «Фармак»

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

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

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы,

ул. Амангельды 59 «А»,

бизнес центр «Шартас», 9 этаж

Тел/факс: +7 (727) 367-64-63

Эпилепсия у больных рассеянным склерозом: особенности диагностики и терапии



Белова Ю.А., Якушина Т.И., Рудакова И.Г., Котов С.В.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

После появления симптомов рассеянного склероза (РС) риск развития эпилепсии в течение 5 лет составляет 1,1%, через 10 лет этот показатель удваивается, а после 15 лет течения РС – утраивается. Цель исследования – уточнить эпидемиологию РС в Московской области и тактику ведения больных РС с эпилептическими приступами (ЭП).

Пациенты и методы. Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС у 9 (0,99%) отмечались ЭП: 4 мужчин и 5 женщин, средний возраст – $28,62 \pm 4,59$ года. Частота обострений РС – $1,2 \pm 1,19$ в год. Два пациента не получали лечения по поводу РС, 7 принимали препараты, изменяющие течение РС: интерферон бета 1а (n=2), глатирамера ацетат (n=5). Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. Выделено две группы пациентов: в 1-й группе первым диагнозом была эпилепсия; во 2-й – РС. Пациентов наблюдали совместно врач центра РС и эпилептолог. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию противоэпилептической терапии (ПЭТ).

Результаты. Частота развития ЭП у больных РС составляет примерно 1%, что в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в

Московской области. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС.

Назначение ПЭТ после первых ЭП является обоснованным из-за высокого риска рецидива приступов. Достижение полного контроля над ЭП возможно более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Пациентам с РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, поражающее преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста и приводящее к постепенному развитию стойкой нетрудоспособности. Последние эпидемиологические исследования показали, что Россия находится в зоне среднего риска по РС: по данным разных авторов, распространенность РС варьиру-

ет от 15,4 до 54,4 на 100 тыс. населения. Женщины страдают РС почти в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами (1:1,99). Отмечено, что у 70% больных РС начинается в возрасте 20–40 лет [1, 2]. С 2004 г. в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в рамках специализированного консультативного приема пациентов с РС осуществляется клинико-эпидемиологическое исследование РС в Подмосковном регионе. В настоящий момент выявлено более 2,5 тыс. больных с достоверным диагнозом РС, из них 33,5% мужчин и 66,5% женщин. Средний показатель распространенности РС составляет 28,7 на 100 тыс. населения, что позволяет отнести Подмосковье к зоне среднего риска по этому заболеванию. Ежегодно наблюдается увеличение числа пациентов с РС в результате как истинного роста заболеваемости, так и улучшения качества диагностики [3–5].

Как известно, РС характеризуется многообразием клинических проявлений. Принято считать, что эпилептические приступы (ЭП) у пациентов с РС встречаются редко. Однако так ли это? По данным

Таблица 1. Распространенность эпилептических приступов среди пациентов с РС по данным литературы

Источник	Больные РС, n	Больные РС с ЭП, n/%	Примечания
Alaska Brain Center EMR, 2003 [12]	124	8/6,45	Критерии диагностики: McDonald. Клиническая серия
P. Striano и соавт., 2003 [13]	270	13/4,81	То же
A. Nicoletti и соавт., 2003 [14]	170	5/2,94	Критерии диагностики: Poser (определенные и вероятные случаи). Популяционное исследование. Возраст больных РС с поправкой на риск развития ЭП был в 3 раза больше, чем в общей популяции. Один пациент имел другие факторы риска ЭП и был исключен из расчета риска. Исключены также больные РС с ОСП
C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	17 239	389/2,25	Критерии диагностики не указаны. Обзор 29 клинических серий, от 0,5 до 10,8% клинически диагностированных случаев РС. Среднее – 2,25%, медиана – 2,7%
D.V. Sokic и соавт., 2001 [7], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	268	20/7,46	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Клиническая серия
E. Olafsson и соавт., 1999 [5], C.M. Poser и V.V. Brinar, 2003 [10]	188	4/2,12 – ЭП после дебюта РС, 5/2,67 – ЭП в любое время в течение жизни	Критерии диагностики: Poser (только определенные случаи). Популяционное исследование. Исключены пациенты с ОСП. На основании анализа 4 пациентов, кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС – 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение 10 лет, 3,1% после 15 лет. На основании анализа 3 больных кумулятивный риск развития эпилепсии после диагностики РС – 0,5% в течение 5 лет и 1,9% в течение 10 и 15 лет, т.е. в 3 раза выше, чем в общей популяции
Всего	24 123	502/2,08	

Таблица 2. Распределение пациентов (n=9) по полу, типу течения РС и форме эпилепсии

Пол	Течение РС	Форма эпилепсии			
		СФЭ	КФЭ	ЮМЭ	1 ЭП
М. (n=4)	РРТ	1	0	1	0
	ВПТ	0	1	0	1
Ж. (n=5)	РРТ	2	3	0	0
Всего		3	4	1	1

литературы, частота ЭП у больных РС колеблется от 0,89 до 7,5% [6–8], что в 3–4 раза выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту популяции здоровых (не страдающих РС) [9, 10]. И.А. Завалишин и О.М. Невская [11] провели масштабное популяционное исследование, включавшее 800 пациентов

с достоверным диагнозом РС. Установлено, что у 12 (1,5%) пациентов наблюдались ЭП. В табл. 1. представлены сведения о распространенности ЭП у пациентов с РС, по данным литературы.

Результаты исследований могут в большей степени зависеть от методов оценки как РС, так и ЭП

[13–18]. В частности, существенное влияние на показатели распространенности ЭП может оказывать учет как собственно ЭП, так и острых симптоматических приступов (ОСП), возникновение которых находится в тесной временной и нейробиологической связи с острым структурным повреждением голов-

ного мозга в периоды обострений РС; такие приступы по своей природе не являются эпилептическими (ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Definitions of Acute Symptomatic Seizures, 2010). В то же время ОСП у пациентов с РС, несомненно, могут предшествовать развитию эпилепсии, и в момент их возникновения далеко не всегда можно провести четкую грань между ОСП и ЭП.

Существование проблемы ОСП при РС подтверждается исследованиями, которые свидетельствуют о том, что ЭП наиболее часто наблюдаются в фазу обострения РС [6, 14, 19], когда частота развития пароксизмов варьирует от 23 до 47% [16–18]. С. Poser и V. Brinar [10], проанализировав 29 публикаций, посвященных возникновению ЭП у пациентов с РС, показали, что средняя частота развития эпилепсии в когорте больных РС составляет 2,3% (это примерно в 5 раз превышает общепопуляционные показатели), а основные патогенетические механизмы включают наличие участков воспаления, отека и/или демиелинизации коры больших полушарий и субкорти-

кального белого вещества. По данным литературы, ЭП могут развиваться независимо от фазы РС [15, 20], в 8,4% первым диагнозом была эпилепсия [21, 22], лишь через несколько лет был установлен РС [23, 24]. Заслуживает внимания анализ, представленный E. Olafsson и соавт. [5], которые продемонстрировали (см. табл. 1), что кумулятивный риск развития эпилепсии после появления симптомов РС составляет 1,1% в течение 5 лет, 1,8% в течение 10 лет, 3,1% после 15 лет болезни, что как минимум в 3 раза выше, чем в общей популяции.

При нейровизуализационном исследовании головного мозга у пациентов с РС и ЭП выявлены очаги демиелинизации с отеком, локализующиеся преимущественно в кортикальном и субкортикальном веществе с преобладанием в темпоральных и фронтальных областях, мозолистом теле, парагиппокампальной области, или без отека [24, 25]. В некоторых работах [25, 26] отмечено отсутствие корреляции между изменениями коры больших полушарий и ЭП.

ЭП у больных РС встречаются при разных типах течения болез-

ни. ЭП чаще характеризуются как простые (ППП), сложные (СПП) парциальные приступы с вторичной генерализацией или без таковой, могут трансформироваться по мере прогрессирования РС [13, 27, 28]. Отмечено, что наличие ЭП ведет к усугублению поражения головного мозга при РС [29]. При этом у подавляющего большинства больных при адекватном лечении может быть достигнуто значительное или полное купирование приступов [29–32].

С практической точки зрения наиболее актуален вопрос о том, каков риск повторения приступов и развития эпилепсии после первого события у пациента с РС и когда следует назначать противоэпилептическую терапию (ПЭТ): уже после первого приступа или после повторных ЭП.

Целью настоящего исследования было уточнение эпидемиологии РС в Московской области и тактики ведения больных РС с ЭП.

Пациенты и методы. Из 906 пациентов с установленным диагнозом РС (критерии McDonald, 2005), обратившихся в Центр рассеянного склероза ГБУЗ МО МО-

Таблица 3. Типы приступов у обследованных (n=9)

Течение РС	Типы приступов					Итого
	ППП	ВГСП	СПП+ВГСП	СПП+ППП	Миоклонус+ГСП	
РРТ	1	3	1	1	1	7
ВПТ	0	2	0	0	0	2
Всего	1	4	1	1	1	9

Примечание. ГСП – генерализованные судорожные приступы.

Таблица 4. ПИТРС и ПЭТ у обследованных с РС (n=9)

Терапия РС	Течение РС	КБЗ	ВПА	Итого
Глатирамера ацетат	РРТ	2	2	4
	ВПТ	1	0	1
Интерферон бета 1a	РРТ	–	1	1
	ВПТ	–	1	1
Без лечения на момент возникновения эпилепсии	РРТ	1	1	2
Всего		4	5	9

Примечание. ВПТ – вальпроаты; КБЗ – карбамазепины.

НИКИ (единственный центр в Московской области, в связи с чем исследование может быть отнесено к категории популяционного) в феврале-июне 2014 г., у 9 (0,99%) отмечались ЭП. Среди этих больных было 4 мужчины и 5 женщин (средний возраст – $28,62 \pm 4,59$ года). Ремиттирующе-рецидивирующее течение (РРТ) РС отмечено у 7 пациентов, вторично прогрессирующее течение (ВПТ) – у 2. Частота обострений РС – $1,2 \pm 1,19$ в год. На момент установления диагноза РС средний балл по шкале инвалидизации (EDSS) составил $1,75 \pm 0,5$, при обострениях РС – $3,5 \pm 1,2$. На момент обращения к эпилептологу 2 пациента не получали лечения, 7 пациентов принимали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС): интерферон бета 1а (n=2), глатирамера ацетат (n=5).

Проведена ретроспективная оценка течения эпилепсии и РС. В дальнейшем пациенты наблюдались совместно врачом центра РС и эпилептологом. По показаниям пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастированием (не менее 1,5 Т), электроэнцефалограмму (ЭЭГ), проводили оценку состояния по шкале EDSS, анализ и коррекцию АЭТ.

Результаты. Пациентов с ЭП анализировали в двух группах, выделенных в зависимости от того, какой диагноз был установлен первым: эпилепсия (1-я группа: 2 мужчины и 3 женщины) или РС (2-я группа: 2 женщины и 2 мужчины). У пациентов 1-й группы на момент обращения к эпилептологу средний возраст составил $29,3 \pm 5,6$ года, дебют ЭП приходился на возраст $20,3 \pm 10,69$ года, а диагноз РС был установлен в среднем через 5 лет. У женщин первый ЭП отмечался в более раннем возрасте по сравнению с мужчинами ($17,50 \pm 10,60$ года против $23,00 \pm 14,14$ года), как и дебют РС ($22,50 \pm 3,53$ года против $30,50 \pm 3,53$ года). В целом по группе РС дебютировал в возрасте $26,50 \pm 5,44$ года, а ЭП – $20,25 \pm 10,68$ года.

Мы не исключаем, что в 1-й группе более поздняя диагностика

РС была связана с недостаточным обследованием в момент дебюта заболевания, когда на первый план выходила клиническая картина эпилепсии. У пациентов 2-й группы дебют эпилепсии через 6 лет с момента установления диагноза РС, вероятнее всего, был связан с формированием эпилептической системы на фоне структурного повреждения мозга, обусловленного РС. Диагностика эпилепсии, ее дифференциальная диагностика с ОСП основывались на сопоставлении клинической картины, данных ЭЭГ и МРТ. У пациентов 2-й группы средний возраст составил $28,0 \pm 4,2$ года, при этом у мужчин отмечено более раннее начало РС ($16,0 \pm 1,4$ года) по сравнению с женщинами ($23,5 \pm 3,5$ года). ЭП дебютировали в среднем через 6 лет после начала РС. Первый ЭП отмечен у мужчин в $27,00 \pm 5,65$ года, у женщин – в $24,00 \pm 2,82$ года. В целом по группе РС дебютировал в $19,75 \pm 4,85$ года, а ЭП – в $25,50 \pm 4,04$ года.

Эпилептиформная активность при ЭЭГ выявлена у 5 из 9 пациентов и во всех случаях характеризовалась как регионарная с правосторонней локализацией очага: в правой лобной области (n=2), правой лобно-височной области (n=1). Следует отметить, что 2 пациентам с неизменной ЭЭГ выполняли только рутинное исследование. Локализация очагов на ЭЭГ в трети случаев совпадала с локализацией структурных изменений, выявленных при МРТ головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) диагностирована у 3 пациентов, криптогенная фокальная эпилепсия (КФЭ) – у 4, у 1 пациента зарегистрирован единственный судорожный приступ. Одному пациенту установлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ). Распределение пациентов в соответствии с полом, типом течения РС и формой эпилепсии представлено в табл. 2.

СПП и ППП без вторичной генерализации наблюдались в 22,2%

случаев. Более чем у 60% больных отмечались вторично-генерализованные тонико-клонические судорожные приступы (ВГСП). В подавляющем большинстве наблюдений имело место тяжелое течение эпилепсии с повторными ВГСП (табл. 3).

У 5 пациентов отмечено совпадение по времени обострения РС и декомпенсации эпилепсии, однако появление ЭП зарегистрировано у них и вне обострения РС, что свидетельствует в пользу эпилептической природы приступов, хотя и не исключает наличия у одного и того же больного как ЭП (вне обострений РС), так и ОСП (в период обострения РС).

Пациенты получали следующую терапию по поводу РС и эпилепсии (табл. 4).

Все пациенты с эпилепсией получали ПЭТ в режиме монотерапии: пролонгированные вальпроаты (n=5) и карбамазепины (n=4) в средней дозе 15 мг/кг массы тела. В 66,7% случаев отмечалась медикаментозная ремиссия эпилепсии, длительностью $1,44 \pm 0,5$ года.

У 3 пациентов отмечалось очень тяжелое течение ЭП: у 2 зарегистрирован статус ВГСП, у 1 – серия ВГСП. В 2 случаях была подтверждена связь с обострениями РС, в 1 объективизировать ситуацию не удалось. Клиническая характеристика пациентов с ЭП представлена в табл. 5.

У 1 пациентки серия ВГСП отмечалась при обострении РС. Учитывая изменения, выявленные при рутинной ЭЭГ, а также расположение очага субкортикально в правой лобной области, принято решение о начале ПЭТ пролонгированным вальпроатом 1000 мг/сут. (15 мг/кг массы тела). Обострения РС повторялись 1–2 раза в год, ЭП не было. Пациентка самостоятельно отменила ПЭТ и через 1 мес. на фоне обострения РС развился статус ВГСП. Вновь начат прием вальпроата.

Обсуждение. ЭП у больных с РС встречаются чаще, чем в общей популяции: по нашим данным, примерно у 1% больных, что

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с ЭП (n=9)

№	Пол	Возраст, годы	Дебют Эп/РС	Эпилептическая активность	Связь с обострением	Повторяемость ЭП в среднем в год вне обострения РС	Локализация очагов по данным МРТ	Форма Эп
1.	Ж.	32	РС	Да, рутинная	Нет	7 ППП	Многоочаговая	СФЭ
2.	М.	24	РС	Да, В-ЭЭГ	Да	6 ТКП + мио-клонус	То же	ЮМЭ
3.	Ж.	25	РС	Да, рутинная	Да, статус ВГСП	Нет	Многоочаговая + правая лобная область	СФЭ
4.	М.	31	РС	То же	Да, серия ВГСП	Впервые	Многоочаговая	КФЭ, дообследование (МРТ + В-ЭЭГ)
5.	М.	33	Эп	Нет, рутинная	Нет подтверждения	6 ППП	Многоочаговая + юстакортикальная	СФЭ, дообследование (В-ЭЭГ)
6.	М.	32	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	3 ВГСП	Многоочаговая	КФЭ
7.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	8 ВГСП и СПП	То же	КФЭ
8.	Ж.	22	Эп	Да, рутинная	Нет, рутинная	4 ВГСП	« «	КФЭ
9.	Ж.	28	Эп	То же	Да, рутинная	2 ВГСП	« «	КФЭ

Примечание. Эп – эпилепсия; В-ЭЭГ – видео-ЭЭГ-мониторинг; ТКП – тонико-клонические приступы.

в 2,5 раза превышает популяционные показатели для взрослого населения в Московской области. ЭП при РС по своей природе неоднородны: часть из них могут быть квалифицированы как ОСП, часть – как ЭП. Более чем в 60% случаев ЭП сопровождаются вторичной генерализацией, у трети пациентов регистрируются эпизоды серийного и статусного течения. Более половины случаев возникновения ЭП связаны с обострениями РС. Возникновение ЭП связывают с локализацией бляшек вблизи коры головного мозга (при ЭП), а также с лабильностью церебральных регуляторных механизмов, сопровождающих обострение РС (при ОСП). Не исключено су-

ществование как ОСП, так и ЭП у одного и того же больного.

После купирования обострения РС ЭП могут не повторяться, однако в половине случаев эпилепсия может развиваться как самостоятельное заболевание. Пороговый риск рецидива точно указать сложно.

Назначая ПЭТ уже после первых ЭП, мы исходим из того, что у больного имеется патология, создающая стойкую предрасположенность к ЭП, поэтому риск рецидива приступов чаще всего расценивается как высокий. У пациентов, получающих ПЭТ, отмечаются хороший контроль ЭП вне обострения РС и отсутствие катастрофических обострений ЭП в периоды обострения РС. Таким образом, тактика ранней

диагностики эпилепсии и назначения ПЭТ у больных РС представляется обоснованной. При адекватно подобранной ПЭТ возможно достижение полного контроля над ЭП более чем в 70% случаев при проведении ПЭТ в режиме монотерапии. Однако каждый случай требует индивидуального подхода, согласованность в действиях врача и пациента – залог успешного лечения.

Пациентам с подтвержденным диагнозом РС при возникновении ЭП необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием для исключения обострения. ■

Список литературы находится в редакции

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», (специальный выпуск 1), 2014, стр. 41–46.

Опыт применения комбинированной терапии вертеброгенного болевого синдрома, обусловленного остеохондрозом поясничного отдела позвоночника



Абдирова Т.М., Бабаева К.Б.,
Жанькулова А.Б., Имашева И.А., Сабырділда Ж.С.
ГККП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы

Комбинированная терапия препаратами «Кетанов» и «Мелоди» у 30 пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника способствует регрессу клиничко-неврологических симптомов и синдромов, снижению интенсивности болевого синдрома, улучшению качества жизни пациентов.

Одной из актуальных проблем современной неврологии остается вопрос изучения болевого синдрома и способов его лечения. Длительная нетрудоспособность миллионов людей во всем мире, страдающих болевым синдромом, негативно отражается на социально-экономическом положении государств, а также значительно влияет на качество жизни самих пациентов [1].

Комплексный подход в лечении пациентов с вертеброгенным болевым синдромом обусловлен сложностью патогенеза и тяжестью самого заболевания, вызвавшего данный болевой синдром. Одной из

наиболее частых причин вертеброгенного болевого синдрома является остеохондроз позвоночника [2]. Поэтому правильно подобранная комбинация препаратов, влияющих на все звенья патогенеза клинических проявлений остеохондроза позвоночника, позволит в кратчайшие сроки купировать болевой синдром, улучшить двигательную активность, сократить сроки нетрудоспособности и качественно улучшить жизнь пациентов [3, 4].

В этой связи заслуживает внимания комбинация препаратов «Кетанов» (Кеторолак) и «Мелоди» (Мелоксикам). Оба относятся к нестероидным противовоспалительным

препаратам (НПВП), обладают анальгезирующим, противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием, что обусловлено их способностью ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления.

В нашем исследовании выбор препаратов: вначале – «Кетанов» в инъекциях 5 дней, затем «Мелоди» в таблетках 5–7 дней был связан с выраженностью вертеброгенного болевого синдрома, обусловленного остеохондрозом поясничного отдела позвоночника.

В связи с этим мы провели исследование эффективности ком-

бинированной терапии вертеброгенного болевого синдрома, обусловленного остеохондрозом поясничного отдела позвоночника.

Цели исследования

Оценить эффективность комбинации препаратов «Кетанов» (Кеторолак) и «Мелоди» (Мелоксикам) в терапии вертеброгенного болевого синдрома, обусловленного остеохондрозом поясничного отдела позвоночника.

Сравнить результаты терапии в контрольной и основной группах с учетом комплекса медикаментов.

Место проведения исследования

Исследование проводилось сотрудниками неврологических отделений №1 и 2 ГККП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница» г. Алматы.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, кото-

рые были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 30 пациентов, которым проводилось общепринятое медикаментозное (один НПВП, миорелаксант, витаминотерапия) и физиолечение, кинезитерапия, массаж поясницы. В основную группу вошли 30 пациентов, которым наряду с вышеуказанным комплексом лечения применялась комбинация препаратов «Кетанов» (Кеторолак) 1 мл в/м 5 дней и «Мелоди» (Мелоксикам) 7,5 мг per os 5–7 дней.

В обеих группах все больные были разделены по возрасту и полу, распределение которых было следующим образом: в контрольной группе – 12 (20%±5,3) женщин, 18 (30%±5,8) мужчин; в основной группе – 15 (25%±5,5) женщин, 15 (25%±5,5) мужчин. В контрольной группе в возрасте от 41 до 50 лет было 7 (11,7%±4,2) пациентов, среди них 3 (5%±2,8) женщины, 4 (6,7%±3,2) мужчины; в возрасте от 51 до 60 лет 16 (26,7%±5,7) пациентов: из них 7 (11,7%±4,2) женщин, 9 (15%±4,6) мужчин; в возрасте от 61 до 65 лет всего 7 (11,7%±4,2) пациен-

тов, из них 2 (3,3%±2,3) женщины, 5 (8,3%±3,6) мужчин (таблица 1).

Болевой синдром оценивался по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В исследование были включены пациенты от 41 до 65 лет с умеренным или выраженным болевым синдромом (оценка по ВАШ не менее 4 баллов) с длительностью обострения не менее 3 месяцев.

Критериями исключения были наличие у пациентов грыж и протрузий межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, последствий травм и операций поясничного отдела позвоночника, а также возраст пациентов моложе 41 года и старше 65 лет.

Для подтверждения диагноза и выявления критериев исключения всем пациентам проводились дополнительные исследования: МРТ (КТ) поясничного отдела позвоночника и рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях.

В основной группе МРТ исследование проведено у 5 (8,3%±3,6) пациентов, КТ исследование – у 8 (13,3%±4,4) пациентов, рентге-

Таблица 1. Распределение пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника в контрольной и основной группах по возрасту и полу (P±m%)

Пациенты	41–50 лет	51–60 лет	61–65 лет	Всего
<i>Контрольная группа</i>				
Женщины	3 (5%±2,8)	7 (11,7%±4,2)	2 (3,3%±2,3)	12 (20%±5,3)
Мужчины	4 (6,7%±3,2)	9 (15%±4,6)	5 (8,3%±3,6)	18 (30%±5,8)
<i>Основная группа</i>				
Женщины	5 (8,3%±3,6)	5 (8,3%±3,6)	5 (8,3%±3,6)	15 (25%±5,5)
Мужчины	3 (5%±2,8)	10 (16,7%±4,8)	2 (3,3%±2,3)	15 (25%±5,5)
Всего	15 (25%±5,5)	31 (51,7%±6,5)	14 (23,3%±5,5)	60 (100%)

Таблица 2. Количество МРТ (КТ) и рентгенографических исследований поясничного отдела позвоночника у пациентов в контрольной и основной группах (P±m%)

	Основная группа	Контрольная группа	Всего
МРТ	5 (8,3%±3,6)	7 (11,7%±4,2)	12 (20%±5,2)
КТ	8 (13,3%±4,4)	7 (11,7%±4,2)	15 (25%±5,6)
Рентгенография	17 (28,3%±5,8)	16 (26,7%±5,7)	33 (55%±6,4)
Всего	30 (50%±6,5)	30 (50%±6,5)	60 (100%)

нография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях – у 17 (28,3%±5,8); в контрольной группе МРТ и КТ – исследование проведено у 7 (11,7%±4,2) пациентов, рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях – у 16 (26,7%±5,7) пациентов (таблица 2).

Результаты и обсуждение

До лечения всем пациентам с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в обеих группах проводилось неврологическое обследование. Наиболее часто встречающиеся симптомы и синдромы у пациентов с вертеброгенным бо-

левым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах до лечения представлены в таблице 3.

До лечения клиничко-неврологическая характеристика у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом пояс-

Таблица 3. Клиничко-неврологическая характеристика симптомов и синдромов у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника в контрольной и основной группах до лечения (P±m%)

№ п/п	Симптомы, синдромы	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
1	Болевой синдром	30 (50%±6,5)	30 (50%±6,5)
2	Дефанс мышц	24 (40%±6,3)	23 (38,3%±6,3)
3	Анталгическая поза	5 (8,3%±3,6)	7 (11,7%±4,2)
4	Сколиоз	10 (16,7%±4,8)	12 (20%±5,2)
5	Болезненность паравerteбральных точек	30 (100%)	30 (100%)
6	Иррадиация боли в нижнюю конечность	4 (6,7%±3,3)	5 (8,3%±3,6)
7	Симптомы натяжения нервных стволов	22 (36,7%±6,2)	23 (38,3%±6,3)
8	Снижение или оживление коленных и ахилловых рефлексов	17 (28,3%±5,8)	19 (31,7%±6,0)
9	Чувствительные расстройства	7 (11,7%±4,2)	6 (10%±3,9)

Таблица 4. Регресс клиничко-неврологических симптомов и синдромов у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника в контрольной и основной группах после лечения (P±m%)

№ п/п	Симптомы, синдромы	Контрольная группа	Основная группа
1	Болевой синдром	-15 (25%±5,6)	-25 (41,7%±6,4)
2	Дефанс мышц	-10 (16,7%±4,8)	-19 (31,7%±6,0)
3	Анталгическая поза	-5 (8,3%±3,6)	-5 (8,3%±3,6)
4	Сколиоз	-10 (16,7%±4,8)	-10 (16,7%±4,8)
5	Болезненность паравerteбральных точек	-15 (25%±5,6)	-25 (41,7%±6,4)
6	Иррадиация боли в нижнюю конечность	-3 (5%±2,8)	-4 (6,7%±3,2)
7	Симптомы натяжения нервных стволов	-8 (13,3%±4,4)	-17 (28,3%±5,8)
8	Снижение или оживление коленных и ахилловых рефлексов	-6 (10%±3,8)	-12 (20%±5,2)
9	Чувствительные расстройства	-4 (6,7%±3,2)	-6 (10%±3,8)



Рисунок 1. Сравнительная терапевтическая эффективность суммарной оценки у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника в контрольной и основной группах до и после лечения по шкале ВАШ ($M \pm \delta$)

ничного отдела позвоночника, в контрольной и основной группах была приблизительно одинаковой. Болевой синдром и болезненность паравертебральных точек отмечены у всех пациентов в обеих группах – 60 (100%); дефанс мышц поясницы выявлен у 23 ($38,3\% \pm 6,3$) пациентов в основной группе, у 24 ($40\% \pm 6,3$) – в контрольной; анталгическая поза в контрольной группе выявлена у 5 ($8,3\% \pm 3,6$) пациентов, в основной – у 7 ($11,7\% \pm 4,2$); со сколиозом в контрольной группе было 10 ($16,7\% \pm 4,8$) пациентов, в основной – 12 ($20\% \pm 5,2$); 5 ($8,3\% \pm 3,6$) пациентов в основной группе и 4 ($6,7\% \pm 3,28$) – в контрольной – жаловались на иррадиацию болей в нижние конечности; симптомы натяжения нервных стволов в основной группе отмечены у

23 ($38,3\% \pm 6,3$) пациентов, в контрольной – у 22 ($36,7\% \pm 6,2$); снижение или оживление коленных и ахилловых рефлексов было у 19 ($31,7\% \pm 6,0$) пациентов в основной группе и у 17 ($28,3\% \pm 5,8$) – в контрольной; чувствительные расстройства выявлены в обеих группах соответственно – у 7 ($11,7\% \pm 4,2$) и 6 ($10\% \pm 3,8$) пациентов.

В результате лечения регресс клинико-неврологической симптоматики значительно отличался в основной группе по сравнению с контрольной группой (таблица 4).

Согласно данным, представленным в таблице 4, у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника, в основной группе, где наряду с базовой терапией проводилась комбиниро-

ванная терапия препаратами «Кетанов» и «Мелоди» после лечения отмечался регресс неврологических симптомов и синдромов.

Для оценки интенсивности болевого синдрома пациентами до и после лечения самостоятельно заполнялись карты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в мм. В результате лечения суммарный показатель по шкале ВАШ значительно разнился в контрольной и основной группах (рис. 1).

До лечения показатель интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ был приблизительно одинаковым. После лечения в основной группе, где пациентам применялась комбинированная терапия препаратами «Кетанов» и «Мелоди», этот показатель был значительно ниже, почти в два раза, в сравнении с контрольной группой.

Выводы

Комбинированная терапия пациентов с вертеброгенным болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника, с использованием препаратов «Кетанов» и «Мелоди» способствует:

- регрессу клинико-неврологических симптомов и синдромов;
- снижению интенсивности болевого синдрома;
- улучшению качества жизни пациентов. ■

Список литературы

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: ООО «Казанский полиграфкомбинат», 2010 г. 272 с.
2. Никифоров А.С. Остеохондроз и спондилоартроз позвоночника как проявления единого процесса. Современные подходы к лечению / А.С. Никифоров, О.И. Мендель // РМЖ. 2006. №23 (14). С. 1708–1713.
3. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. 383 с.
4. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями. М.: Антидор, 1999. 648 с.

Оценка эффективности препарата Тивортин в составе комплексной инфузионной терапии у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью



Абдрахманова М.Г., Беляев Р.А., Лисицин В.Ю.
Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Приведены результаты клинического исследования эффективности препарата Тивортин («Юрия-Фарм», Украина) в составе комплексной инфузионной терапии у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Актуальность проблемы

Сегодня в мире наблюдаются повсеместное увеличение неврологической заболеваемости. Первое место среди болезней нервной системы представляют цереброваскулярные заболевания, занимающие уже в течение многих лет второе место в структуре смертности населения после ишемической болезни сердца.

Цереброваскулярные заболевания в 78% случаев приводят к развитию инвалидности и значительно ухудшают качество жизни больных; 46% больных инсультами в течение первого месяца умирают; из числа тех, кто выжил, только 10% возвращаются к труду, 53% нуждаются в посторонней помощи в 30%, развивается психоорганический синдром [1]. Особое место по своей значимости среди сосудистых заболеваний головного мозга занимает прогрессирующая хроническая церебральная ишемия в виде дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), развивающейся в результате медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения мозга [2]. Число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга составляет не менее 700 на 100 000 человек [3]. Самым

тяжелым проявлением хронической ишемии головного мозга является сосудистая катастрофа – ишемический или геморрагический инсульт. По данным популяционных исследований, начальные проявления этого расстройства выявляются у 24,4% городского населения, а среди пожилых пациентов, наблюдающихся в психоневрологическом диспансере, – у 18,7% [4]. Широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация населения в результате цереброваскулярных заболеваний ставят диагностику, профилактику и лечение этих заболеваний в один ряд с наиболее актуальными медико-социальными проблемами.

Основной целью лечения больных с ишемическим инсультом является улучшение качества жизни больных и профилактика повторного развития инфаркта мозга. На сегодняшний день наряду с совершенствованием подходов к лечению и профилактике ишемического инсульта, внедрением хирургических методов лечения, актуальной задачей остаётся повышение эффективности медикаментозной терапии.

Согласно многочисленным исследованиям зарубежных авторов,

получены данные об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза, в том числе хронической цереброваскулярной недостаточности. Важнейшей функцией эндотелия считается регуляция сосудистого тонуса. Было установлено, что большинство вазорегулирующих веществ действует на сосудистую стенку с помощью синтеза фермента NO-синтазы из L-аргинина. Вазопротекторные функции NO, кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, заключаются в высвобождении вазоактивных медиаторов, подавлении адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что происходит посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии.

Отсюда следует, что уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной терапии сосудистой патологии.

Условно незаменимая аминокислота L-аргинин, как донатор оксида азота, оказывает ангиопротекторное действие, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования сосудистой патологии, а также

снижает риск первичных и повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Кроме этого, оксид азота играет дополнительную (нейропротекторную) роль в неврологии: контролирует осциляторную активность нейронов; модулирует межнейрональные коммуникации и внутриклеточную передачу сигнала; контролирует выделение нейротрансмиттеров [5]; способствует улучшению настроения, повышению активности, инициативности и выносливости за счет стимуляции продукции соматотропного гормона гипофиза [6, 7]. Универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов, как в отдельной клетке, так и в организме в целом является оксид азот (NO). Функционируя как сигнальная молекула практически во всех органах и тканях человека, NO благодаря высокой проникающей способности влияет на внутриклеточные процессы, не взаимодействуя с клеточными рецепторами, поскольку способен диффундировать сквозь клеточную мембрану и взаимодействовать с мишенями непосредственно внутри клетки [8, 9].

Эндотелиопротекторный эффект L-аргинина доказан в мета-анализе (уровень доказательности А) [10]. L-аргинин включен в British National Formulary (код для L-Arginine: A7.7), разработанный в соответствии с принципами доказательной медицины.

В Казахстане L-аргинин зарегистрирован в виде 4,2% раствора для инфузий (Тивортин®) и раствора для перорального применения (Тивортин Аспартат). Как донатор оксида азота Тивортин обладает рядом свойств, которые могут быть полезными в лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Накопленный опыт клинического использования препарата свидетельствует о больших перспективах применения Тивортина как компонента комплексного лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью и представляет большой интерес в плане повышения эффективности и оптимизации терапии.

Цель исследования – провести клиническую оценку эффективности препарата Тивортин («Юрия-Фарм», Украина) в составе комплексной инфузионной терапии у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие и соответствовавшие критериям включения – 60 человек, которые случайным образом были разделены на 2 группы. Основная (1-я) группа состояла из 30 больных с установленным диагнозом ДЭ II–III стадий, у которых были выявлены когнитивные нарушения. Пациенты этой группы наряду со стандартной терапией ДЭ получали Тивортин 4,2% 100 мл в/в капельно 1 раз в сутки – 10 дней.

Контрольную (2-ю) группу составили 30 пациентов, сопоставимых по основным характеристикам с основной группой. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию в соответствии с протоколами диагностики и лечения МЗ РК.

В основной группе под наблюдением находились 16 мужчин и 14 женщин в возрасте от 58 до 80 лет. Во 2-й группе было 12 мужчин и 18 женщин, их возраст составлял 61–79 лет. Достоверного различия в обеих группах больных в распределении по полу, возрасту не наблюдалось. Среди обследованных пациентов 1-й группы 12% имели установленный диагноз ДЭ III стадии, а 88% – ДЭ II стадии. В контрольной группе диагноз ДЭ III стадии был установлен у 11% больных, ДЭ II стадии – у 89%. Критерии включения были следующие: возраст мужчин и женщин старше 50 лет; наличие признаков ДЭ II–III стадий; наличие синдрома сосудистых умеренных когнитивных нарушений согласно показателям шкалы ишемии Хачинского 7 и более баллов; результаты КТ или МРТ, полученные не позднее чем за 1 год до включения в исследование, согласующиеся с диагнозом ДЭ.

Критерии исключения: деменция иной этиологии или другие неврологические заболевания.

С целью оценки эффективности проводимого лечения больным в динамике проводилось клинико-неврологическое обследование, включающее в себя: оценку соматических функций; оценку неврологического статуса; оценку когнитивных функций с использованием комплекса нейропсихологических методик (краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB); тест «на запоминание 10 слов»; тест «рисование часов»; название цифр в прямом и обратном порядке). Также проводилось исследование уровня оксида азота в крови пациентов.

Контроль изучаемых показателей проводился до проведения терапии, на 5 день лечения и по окончании лечения препаратом Тивортин на 10 день. В первый визит определялось соответствие больного критериям включения, подписывалось информированное согласие и назначалась терапия.

Результаты исследования

В клинической картине исследуемых ведущими были общемозговые изменения, важнейшими из которых были головокружение несистемного характера (62%) и цефалгический синдром, который был представлен головной болью различной характеристики. У 46,5% пациентов цефалгический синдром был умеренной интенсивности, у 38,8% пациентов – незначительной интенсивности и у 14,6% – жалобы были выраженными. Средний уровень головной боли по ВАШ составил $6,33 \pm 2,27$, то есть преобладал цефалгический синдром умеренной интенсивности.

В 44,0% случаев у пациентов выявлялись очаговые неврологические проявления различной степени выраженности. Наиболее частыми симптомами при обследовании являлись: наличие незначительных дискоординаторно-атактических проявлений.

У 11,6% выявлена пирамидная недостаточность, степень выраженности которой варьировала от «рефлекторного гемипареза», проявляющегося высокими сухожильными рефлексами и умеренным повышением мышечного тонуса по спастическому типу без снижения силы до

отчетливого гемипареза. Атактический и вестибуло-мозжечковые синдромы в структуре неврологических нарушений отмечались в 74,9% случаев.

Для верификации диагноза у всех пациентов проведена оценка выполненной ранее (но не позднее чем за 1 год до начала исследования) КТ или МРТ. Были выявлены признаки диффузной и локальной атрофии мозговой ткани, расширение желудочковой системы. Отмечено существенное поражение белого вещества с наличием диффузных симметричных областей лейкоареоза вокруг передних и задних рогов боковых желудочков в сочетании с субкортикальным лейкоареозом в глубинных отделах. В сером и белом веществе наблюдались единичные лакунарные постшемические кисты, расширенные периваскулярные пространства в подкорковых ганглиях.

В результате проведенного лечения улучшилось общее состояние и самочувствие в обеих группах, но клиническое улучшение было более выраженным у больных первой группы. Положительная динамика заболевания проявлялась значительным уменьшением или исчезновением головных болей, головокружения. Отмечалось снижение атоксических явлений, вестибулярных расстройств, эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений.

В 5 (16,7%) случаях существенного эффекта приема препарата отмечено не было. В 1 (3,3%) случае наблюдалось некоторое ухудшение общего состояния. В контрольной группе показатели были следующими: о наличии субъек-

тивного улучшения высказывались 18 (60%) больных, в 12 (40%) случаях улучшения не наблюдалось.

В ходе анализа результатов нейропсихологического тестирования отмечен положительный эффект после начала терапии тивортином. При этом статистически достоверные различия наблюдались по шкалам MMSE, и теста «на запоминание 10 слов». Различия наблюдались как в основной группе пациентов, получавших тивортин, в сравнении исходного уровня с результатами, полученными при тестировании на 10 день, так и между пациентами первой и второй (контрольной) групп.

Сводные данные представлены на рисунках 1 и 2.

К моменту окончания исследования по сравнению с исходным уровнем средняя оценка по шкале MMSE увеличилась на 1,4 балла. В то же время в контрольной группе также отмечалась положительная динамика, но конечный результат был на 0,3 балла ниже, чем в основной группе. При выполнении теста «на запоминание 10 слов» в основной группе также отмечено сохранение достоверного улучшения результатов на всем протяжении наблюдения ($p < 0,05$). Таким образом, результаты, полученные в ходе выполнения теста «на запоминание 10 слов», говорят об увеличении скорости когнитивных процессов, улучшении их динамических характеристик и усилении эффективности регуляторных функций у пациентов основной группы.

При анализе оценки нейропсихологического тестирования по таким тестам, как FАВ, тест «пяти слов», тест «вербальных ассоциаций» (литеральных,

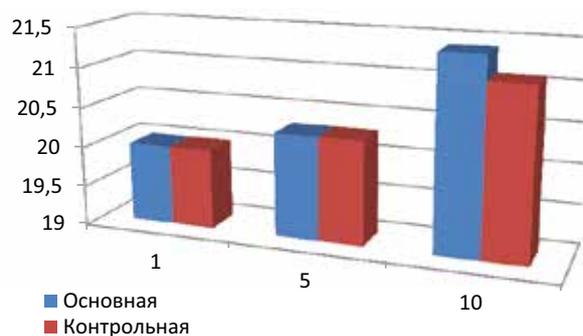


Рисунок 1. Изменение показателей шкалы оценки психического статуса (MMSE)

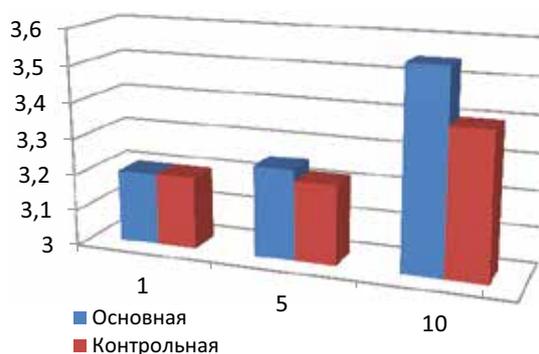


Рисунок 2. Изменение показателей теста «на запоминание 10 слов»

категориальных), достоверные отличия в исследуемых группах были выявлены на 10 день.

Сводные данные результатов нейропсихологического тестирования представлены в таблице 1.

Результаты оценки динамики лабораторных показателей у пациентов с ДЭ на фоне лечения свидетельствовали о достоверных изменениях уровня оксида азота крови только в 1 группе (таблица 1). У больных 2 группы, получающих только базовую терапию, за 10 дней достоверных изменений выявлено не было.

Обсуждение

Обобщая результаты, полученные в ходе исследования, нужно отметить, что использование в составе терапии у пациентов с ДЭ препарата приводило к достоверному уменьшению выраженности когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой. Препарат хорошо переносился больными. Поэтому ни в одном из случаев не потребовалось изменения схем назначенного лечения. Среди использованных нами в исследовании нейропсихологических тестов самые выраженные изменения обнаружены по шкале MMSE. Из всех разделов данной шкалы наиболее значимое улучшение было выявлено по таким пунктам, как ориентация во времени и на месте и счет.

Это позволяет говорить об улучшении динамических характеристик когнитивных процессов, о повышении скорости мышления, достигнутых в результате проведенного лечения. Результаты выполнения теста «чтение цифр» не позволили выявить статистически

Таблица 1. Изменение данных нейропсихологических исследований в результате лечения у больных ДЭ

Тесты	Контрольная группа			Основная группа		
	1-й день	5-й день	10-й день	1-й день	5-й день	10-й день
MMSE	20±1,2	20,3±1,3	21,4±1,2*	20±1,1	20,3±1,4	21,1±1,4*
FAB	12,7±0,7	12,7±0,6	13,0±0,6*	12,6±0,6	12,6±0,7	12,6±0,5
Тест «на запоминание 10 слов»	3,20±0,4	3,25±0,3	3,55±0,4*	3,20±0,2	3,22±0,3	3,4±0,3*
Тест «рисование часов»	8,1±1,1	8,0±1,24	8,3±1,25	8,1±1,24	8,1±1,3	8,0±1,6
Чтение цифр вперед	5,4±0,5	5,4±0,7	5,6±0,5	5,3±0,7	5,6±0,5	5,4±0,6
Чтение цифр назад	4,1±0,6	4,5±0,7	4,0±0,6	4,2±1,4	4,4±0,5	4,4±0,2

Примечание – * – достоверность значения (p<0,05)

Таблица 2. Динамика показателей уровня оксида азота у больных с ДЭ в результате лечения

Лабораторные показатели	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=30)	
	до	после	до	после
Оксид азота, мм/литр	7,15±0,04	5,36±0,04*	7,13±0,06	7,04±0,07

Примечание – * – достоверность значения (p<0,001)

достоверных различий. Известно, что данный тест характеризует способность к концентрации и сосредоточению, т.е. произвольное внимание. Нарушение реализации этого клинического феномена может быть обусловлено как первичным, так и вторичным поражением лобных долей, наблюдающимся при патологии глубоких отделов белого вещества головного мозга, что приводит к нарушению связей фронтальных отделов и подкорковых структур (так называемый феномен разобщения). Такой механизм характерен для «подкоркового варианта» сосудистых ког-

нитивных нарушений. О поражении лобных долей также свидетельствуют результаты FAB. В динамике при выполнении этого теста статистически достоверное улучшение было отмечено через 10 дней от начала лечения.

Назначение Тивортина у больных с ДЭ приводит к достоверному снижению концентрации оксида азота в сыворотке крови, что имеет существенное значение для данной группы больных, так как неспецифическим, но очень важным звеном в аноксическом повреждении ткани мозга являются изменения в системе микроциркуляции.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о хорошей переносимости и высокой эффективности препарата Тивортин («Юрия-Фарм», Украина) у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения, что дает возможность рекомендовать его в качестве препарата базисной терапии. Необходимо отметить, что максимальный эффект наблюдался при применении препарата в течение 10 дней. Но остаются неизученными эффекты длительного применения тивортина у данной категории больных, что требует продолжения исследований. ■

Список литературы

1. Cabaravdic M., Mijanovich M., Kusturika J., Cabaravdic A. Occupational exposure of workers at gas station to inorganic lead // *Med Arh.* 2010. 64 (2). P. 107–109.
2. Скворцова В.И. Лечение нарушений мозгового кровообращения: позиция невролога. Гипертоническая энцефалопатия // *Consilium medicum. Болезни сердца и сосудов.* 2006. Т. 1, №1.
3. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Сирина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний // *Русский мед. журн.* 2004. №22. С. 304–308.
4. Литвиненко И.В., Воробьев С.В., Лобзин В.Ю., Лупанов И.А. Возможности фармакологической модуляции церебральной глутаматергической системы в терапии сосудистых когнитивных нарушений // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013. №9. С. 29–35.
5. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.П. Реутов // *Вестн. РАМН.* 2000. №4. С. 30–34.
6. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // *Lancet.* 1991. #338. P. 1546–1550.
7. Crager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemia // *J. Clin. Invest.* 1992. #90. P. 1242–1253.
8. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях. // *Биохимия.* 2000. Т. 170. С. 455–458.
9. Lin J.H., Lin R.T., Tai C.T. et al. Prediction poststroke dementia // *Neurology.* 2003; 61. P. 343–348.
10. «Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials Yongyi Bai, Lan Sun, Tao Yang, Kai Sun, Jingzhou Chen, and Rutai Hui, *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 77–84. Printed in USA. _ 2009 American Society for Nutrition».

ТИВОРТИН®



Незаменимый
донатор оксида азота

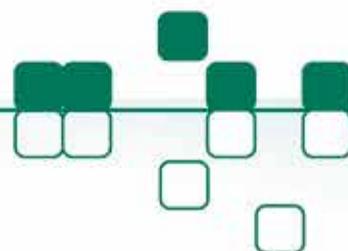


У вас **нет**
времени
болеть



Форма выпуска:

4,2% р-р L-аргинина гидрохлорида 100 мл для инфузий
L-аргинина аспаратат (1г/5мл), раствор для питья в флаконах
по 100 и 200 мл



Случай остеохондромы лопатки, манифестировавшей брахиалгией



Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Макарова Л.Д.,
Степанова С.Б., Лузанова Е.И., Крылова Л.Г.

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) представляет собой покрытый синовиальной сумкой экзостоз, состоящий из костного основания и его хрящевого покрытия [5]. Наиболее часто она располагается вблизи эпифизов и растет до определенного времени медленно, но может начать расти усиленно, часто без явной причины. Наибольшая интенсивность роста остеохондромы совпадает с интенсивностью роста скелета. По окончании периода роста скелета, как правило, прекращается и рост остеохондромы. Продолжение роста экзостоза характеризует его превращение в опухоль хрящевой ткани. В клинической картине характерно наличие единичных или множественных образований различной величины, локализующихся в метафизарных отделах длинной трубчатой кости (плечевой, большеберцовой и бедренной костей) и значительно реже – в плоских костях (подвздошной кости, лопатке, позвоночнике). На рентгенограммах отмечается эксцентрически расположенный бесструктурный очаг деструкции литического характера округлой или овальной формы с участками крапчатого обызвествления. Очаг деструкции ограничен от неизмененных отделов кости зоной склероза. Характерны истончение и вздутие кортикального слоя в процессе роста кости. Патологических переломов не бывает.

Озлокачествление солитарной остеохондромы отмечается в 1–2%, множественных остеохондром – в 5–10% наблюдений. Чаще оно происходит при локализации в костях таза и лопатке, проявляется заметным ускорением роста опухоли. Характерными изменениями на рентгенограммах являются размытость контуров и увеличение обызвествлений в мягкотканном компоненте опухоли. Отмечается значительное несоответствие клинических и рентгенологических размеров опухоли. Единственным методом лечения остеохондром является хирургический. Опе-

рация заключается в широком обнажении основания опухоли, глубокой резекции ее вместе с частью здоровой кости и удалении опухоли с покрывающей ее синовиальной оболочкой. Длительное откладывание операции нередко приводит к малигнизации опухоли. Пластики краевого дефекта кости не требуется. После удаления остеохондромы наступает стойкое выздоровление [6]. Представляем собственное наблюдение.

Пациент А., 22 года, впервые отметил у себя приступообразные боли в проксимальных отделах левой верхней конечности ноющего,

тянущего характера, длительностью от нескольких минут до 1 ч. Боли возникали в положении сидя с отклонением на спинку стула, с периодичностью 2–3 р./мес. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли – 3 балла. На качество жизни данное состояние не влияло, поэтому, со слов пациента, к врачу не обращался. Спустя 1 год характер и интенсивность болевого синдрома изменились: периодически возникали боли в руке простреливающего характера до 5 баллов по ВАШ. Пациент обратился за медицинской помощью к врачу общей практики по месту жительства, ко-

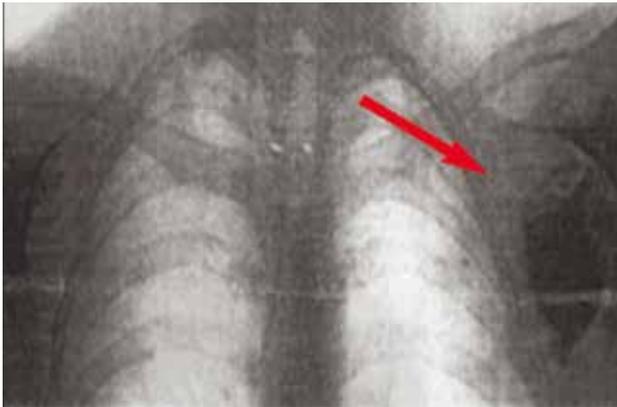


Рисунок 1. ФОГ органов грудной клетки. В левой подлопаточной области определяется очаговая тень неоднородной структуры размером 7,2×6,5 см с четкими, неровными, бугристыми контурами. Окружающие ткани не изменены. Легкие – без очаговых и инфильтративных затемнений. Заключение: рентгенографическая картина хрящеобразующей опухоли левой лопатки

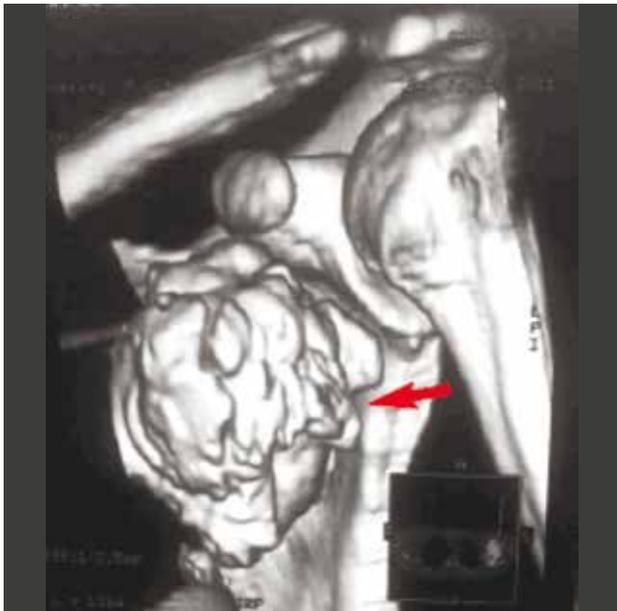


Рисунок 2. КТ области левой лопатки. В подлопаточной области левой лопатки по реберной поверхности определяется патологическое образование размерами 7,2×5,5×6,5 см. Контур его четкие, бугристые. Широкой ножкой связано с неизменной костью. Корковое вещество кости переходит на поверхность опухоли. Структура образования неоднородная. Периастиальная реакция не выражена. Прилежащие мышцы раздвинуты, структура их не изменена. Деформации прилежащих ребер не обнаружено. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. КТ-картина соответствует опухолевидному образованию левой лопатки (наиболее вероятно остеохондрома)

торый связал возникшее состояние с возрастающими нагрузками в учебе и на работе и поставил диагноз: шейный остеохондроз, цервикобрахиалгия слева. Были даны рекомендации: уменьшение интенсивности нагрузок, прием метамизола натрия при болях. При усилении боли – нестероидные противовоспалительные препараты. В случае обострения – обратиться к неврологу. Состояние пациента в течение года оставалось без динамики. Через 1 год во время медосмотра пациенту была проведена флюорография (ФОГ) грудной клетки (до этого пациент медосмотры не проходил), на которой в левой подлопаточной области определилось новообразование (рис. 1).

Пациент отправлен на дообследование. Назначена спиральная компьютерная томография (КТ) области левой лопатки с мультипланарной и трехмерной реконструкцией (рис. 2).

Болевой синдром сохранялся, пациент был осмотрен неврологом. С учетом жалоб, анамнеза, клинической картины, особенностей развития болевого синдрома, данных инструментальных методов обследования выставлен клинический диагноз: хроническая брахиалгия (с нейропатическим компонентом) слева, умеренной степени выраженности, вследствие сдавления вторичных стволов плечевого сплетения солитарным костно-хрящевым экзостозом (остеохондромой) подлопаточной области левой лопатки. С учетом того, что боль имела нейропатический характер, больному был назначен прегабалин 150 мг 2 р./сут. [3]. Эта дозировка оказалась достаточной для купирования болевого синдрома.

Спустя 1 нед. пациенту проведено оперативное удаление образования в травматолого-ортопедическом отделении.

На операции макроскопически: узел 7×6×6 см представлен хрящевой «шапочкой», губчатой костной тканью, в межбалочных пространствах костный жировой мозг, по структуре соответствует костно-хрящевому экзостозу (остеохондрома).

При морфологическом исследовании: препарат представлен модифицированными костными и хрящевыми клетками, в участке скопления хрящевой ткани видны участки неравномерного окостенения – по структуре соответствует костно-хрящевому экзостозу.

Через 3 мес. повторное рентгенологическое исследование левой лопатки: данных за рецидив остеохондромы не получено (рис. 3).

Болевой синдром регрессировал. Последняя КТ в динамике была проведена через 2 года (отдаленный результат): данных за рецидив остеохондромы не получено (рис. 4).



Рисунок 3. Рентгенография области левой лопатки: данных за рецидив остеохондромы не получено



Рисунок 4. КТ области левой лопатки: данных за рецидив остеохондромы не получено (через 2 года после оперативного лечения)

В заключение целесообразно провести экспертную оценку данного клинического случая:

Врач общей практики нарушил принцип проведения диспансеризации пациентов (отсутствие ФОГ органов грудной клетки больше 2 лет).

Врач формально расценил боль в руке как проявление шейной дорсопатии, не учитывая молодой

возраст пациента и отсутствие у него дегенеративных изменений.

Не выполнены дополнительные исследования (рентгенография, КТ позвоночника), регламентированные стандартом оказания медицинской помощи при дорсопатиях (приказ МЗ и СР РФ от 21.07.2006 г. №561) [4], действующим на момент обращения больного к врачу.

Не акцентировано внимание на вовлечение в патологический процесс верхней конечности (вероятно, уже развивалась клиника поражения плечевого сплетения вследствие давления и роста опухоли).

При опросе и клиническом осмотре данного пациента можно было обнаружить признаки возможного серьезного заболевания (знаки угрозы – «красные флаги») [1]:

- молодой возраст;
- боль в покое;
- боль постоянно прогрессирующая, длительная (больше 1 года);
- боль возникает в определенном положении (при опоре на спинку стула);
- немеханическая боль (нет облегчения после отдыха);
- трансформация ноцицептивной боли в нейропатическую.

Хочется еще раз напомнить, что только тщательный анализ особенностей течения заболевания у конкретного больного, междисциплинарные знания о болях в области спины, шеи и конечностях являются залогом успешной диагностики и лечения пациентов [2]. И наоборот, формальный подход, стереотипное клиническое мышление затрудняют не только выявление пациентов со специфическими причинами болевых синдромов, но и всю работу в целом. ■

Список литературы

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. проф. В.Л. Голубева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 336 с.
2. Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. 512 с.
3. Невропатическая боль: клинические наблюдения / под ред. Н.Н. Яхно, В.В. Алексеева, Е.В. Подчуфаровой, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2010. 264 с.
4. Стандарт оказания медицинской помощи при дорсопатиях (приказ МЗ и СР РФ от 21.07.2006 г. №561).
5. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей / под ред. Н.В. Корнилова: в 4-х тт. СПб.: Гиппократ, 2004–2006. Т. 4. 624 с.
6. Савченко Ю.П., Лесков Н.Ф., Пузанов Д.П., Федосов С.Р. Случай остеохондромы лопатки, манифестировавшей формированием кистовидного образования // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. №1. С. 64–65.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 16/2015.

Современная нейровизуализация и реперфузионная терапия при остром ишемическом инсульте



Хасанова Д.Р.¹, Ибатуллин М.М.¹, Калинин М.Н.¹, Курадо А.Т.²

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК

и ППС Казанского государственного медицинского университета (КГМУ), г. Казань

² Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

Реперфузионная терапия – единственный доказанный метод лечения острого ишемического инсульта. В статье сделан акцент на современных мультимодальных протоколах нейровизуализации и их роли при принятии решения о проведении реперфузионной терапии. Обзор подкреплен клиническим примером успешного внутривенного тромболитического лечения, выполненного под контролем мультимодальной компьютерной томографии.

Проблемы церебрального ишемического инсульта (ИИ) и выбора тактики его лечения сохраняют актуальность. Успешность терапии этой категории пациентов связана с организацией системы оказания помощи больным, четким выполнением диагностических алгоритмов при выборе терапевтической стратегии и лечебных технологий. Ишемический инсульт обусловлен уменьшением кровотока – гипоперфузией. В той части мозга, в которой скорость кровотока ниже 10–15 мл/100 г/мин. («ядерная» зона ишемии), уже в первые 6–8 мин. происходят необратимые изменения. Вокруг ядра, как правило, находится область «ишемической полутени», или пенумбры, с кровотоком до 20–50 мл/100 г/мин., которая может сохранять жизнеспособность в течение нескольких часов (период «терапевтического окна») с восстановлением функции при условии восстановления кровотока. Основным способом восстановления кровообращения (реперфузии) в ишемизированной зоне мозга явля-

ется реканализация окклюзированного сосуда.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) – единственный метод специфической терапии ИИ с установленной высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации и обеспечивающий полную физическую независимость у 1 дополнительного больного из 10 пролеченных [1, 2]. Различают следующие виды ТЛТ: а) медикаментозная ТЛТ – системный внутривенный (ВВ) тромболитический (ВА) селективный тромболитический с ВА-введением фибринолитика (медикаментозный ВА-тромболитический не имеет разрешения к применению на территории РФ); б) ТЛТ с использованием различных механических устройств для реканализации (аспирационный катетер, устройства Penumbra, Catch, Merci Retrieval System, Trevo и Бочаге), которые показали свою эффективность и применяются в высокотехнологических сосудистых центрах для реканализации окклюзированного

сосуда в 6-часовом окне для системы сонной артерии и в 12-часовом окне от начала инсульта для системы задней циркуляции. Также применяются последовательно комбинации медикаментозной ВВ-ТЛТ и механических технологий – так называемый этапный тромболитический.

Единственным препаратом в РФ, разрешенным для ВВ-ТЛТ при ишемическом инсульте, является рекомбинантный тканевый активатор плазминогена – алтеплаза (rt-PA, Актилизе). При проведении системной ТЛТ препарат применяется внутривенно в первые 4,5 ч. от момента появления первых симптомов инсульта в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимально 90 мг), при этом 10% rt-PA вводят болюсно, остальную дозу – в течение 60 мин. Отбор пациентов для проведения медикаментозной ВВ-ТЛТ в сосудистых центрах РФ в настоящее время осуществляется на основании критериев протокола ТЛТ, принятого в 2012 г. на X Всероссийском съезде неврологов. В рекомендациях ESO (European Stroke

Organisation – Европейская инсультная организация) указано, что при окклюзии основной артерии ТЛТ может проводиться за пределами 4,5-часового интервала, но четкости в определении верхних границ времени при этом нет [3].

Медикаментозный ВВ-тромболизис на сегодняшний день вошел в рутинную практику сосудистых центров. Однако постоянно идет поиск возможностей оптимизации ТЛТ с целью улучшения исходов и уменьшения осложнений при применении реперфузионных технологий. В то же время стандартная реперфузионная стратегия имеет много ограничений, включая узкое «терапевтическое окно», эффективную реканализацию не более чем в 50% случаев и значительный риск геморрагической трансформации. Соответственно, актуальными вопросами для дальнейшего развития реперфузионных технологий являются, во-первых, попытки расширения «терапевтического окна» до ≥ 6 ч., во-вторых, повышение эффективности лечения и, в-третьих, снижение частоты осложнений. С этой целью разрабатываются препараты, которые могут быть эффективнее rt-PA и имеют меньше побочных эффектов, например, новые фибринолитики (тенектеплаза, десмотеплаза, ретеплаза), антагонисты гликопротеина Пб/Ша (абциксимаб, тирофибан), а также исследуются комбинированные фармакологические подходы и различные эндоваскулярные вмешательства. Однако наиболее реальным уже сегодня и перспективным направлением является оптимизация выбора вида ТЛТ для конкретного больного с помощью современных мультимодальных нейровизуализационных протоколов. Последние позволяют в считанные минуты дать оценку четырем «П»: Паренхиме мозга (объем и степень повреждения мозговой ткани), Прходимости сосудов (зона окклюзии), Пенумбре (ее наличие и объем) и Проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в зоне гипоперфузии и вне ее с позиции прогнозирования геморрагической трансформации [4–9].

Следует отметить, что в клинических испытаниях rt-PA, проведенных

в 1990-х годах, основным критерием включения пациента в исследование было время от начала симптомов (подход «время – это мозг»). В недавно завершенных и еще проводимых клинических исследованиях (DEDAS, DIAS, EPITHET, DEFUSE, MR RESCUE, ROSIE, ATTEST и др.) большое внимание уделяется данным мультимодальной нейровизуализации как одному из критериев включения пациента в исследование, что, предположительно, может позволить расширить окно для реперфузионной терапии (подход «физиология – это мозг»). По данным анализа результатов этих исследований оказалось, что почти 75% пациентов, поступивших в первые 3–6 ч. от развития симптомов, подходили для проведения ТЛТ с позиции критерия диффузионно-перфузионного несоответствия (т.е. зона гипоперфузии, оцененная с помощью перфузионного режима нейровизуализационной технологии, значимо превышает зону диффузионного очага, в большей степени отражающего «ядерную» зону ишемии), позволяющего предположить перспективность ТЛТ. В этих исследованиях было определено несколько важных моментов. Во-первых, был подтвержден тот факт, что после начала инсульта «терапевтическое окно» может быть достаточно широким у большинства больных. Во-вторых, было валидизировано использование клинической нейровизуализации для определения пенумбры. И наконец, было установлено, что результаты оценки ишемической пенумбры можно использовать в повседневной клинической практике как руководство для принятия обоснованного решения при выборе терапевтических подходов [1, 2, 10].

В то же время следует особо подчеркнуть, что при любых обстоятельствах **реперфузионную терапию важно начинать как можно раньше и строго придерживаться критериев включения пациентов для проведения ТЛТ.**

Так, в первые 1–2 ч. от начала инсульта практически у всех пациентов отмечается значительный размер пенумбры, в то время как среди поздно поступивших доля больных с персистирующей пенумброй неуклонно

снижается. Тем не менее открытие при решении вопроса о ТЛТ позднего «терапевтического окна» для отобранных больных на основании мультимодальной нейровизуализации может быть стратегией ранней реперфузии, в первую очередь с применением эндоваскулярных технологий.

С целью определения «терапевтического окна», улучшения эффективности и уменьшения вероятности осложнений ТЛТ нейровизуализация должна дать ответы на 4 основных вопроса: 1) наличие геморрагии или возможности ее возникновения; 2) наличие внутрисосудистого тромба, который может быть подвергнут лизису или эктомии; 3) наличие и размер ядра необратимо поврежденной ткани; 4) наличие гипоперфузионной ткани «под риском», которая перейдет в инфаркт при отсутствии адекватно восстановленной реперфузии. Как рентгеновская компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут предоставить ответы на каждый из этих вопросов, однако они не являются равнозначными, а выбор нейровизуализационной технологии определяется как конкретной клинической ситуацией, так и техническим парком лечебного учреждения. В настоящее время существует целый арсенал визуализационных модальностей, включая ряд новых и усовершенствованных магнитно-резонансных (МР) и КТ-методик, большинство из которых появилось в последние 10 лет [6, 11].

Основной скрининговый вопрос при определении критериев включения и исключения пациентов для проведения ТЛТ – **имеется ли кровоизлияние?** Выбор модальности зависит от типа, размера и давности кровоизлияния. Бесконтрастная КТ (БКТ) является наилучшей лучевой модальностью в детекции острейших и острых (уровень доказательности А [6, 11]) кровоизлияний, в то время как градиентные последовательности МРТ, особенно режим SWI/SWAN (susceptibility-weighted imaging/angiography – восприимчиво-взвешенная визуализация/ангиография), наиболее чувствительны в определении подострых,

хронических кровоизлияний и микрогеморрагий и геморрагической трансформации инфаркта (уровень доказательности В [6, 11]). При этом наличие невидимых на БКТ микрогеморрагий, выявляемых в МРТ-режиме T2*-GRE (T2*-weighted gradient-recalled echo – T2*-взвешенное градиентное эхо), числом <5 не является противопоказанием к ВВ-тромболизису (уровень доказательности В [6, 11]). В то же время МРТ так же чувствительна, как и БКТ, в выявлении клинически значимых паренхиматозных кровоизлияний (уровень доказательности В [6, 11]). Однако БКТ принадлежит преимущество в детекции острых субарахноидальных кровоизлияний (уровень доказательности А [6, 11]), при этом МРТ является менее чувствительной модальностью (уровень доказательности С [6, 11]), так как высокая концентрация кислорода в ликворе поддерживает почти нормальный уровень оксигемоглобина в эритроцитах в течение нескольких часов после излития крови. Режим FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery – инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) также менее надежен в ранней оценке острых кровоизлияний в базальные цистерны и заднюю черепную ямку.

Следующий важный вопрос в прогнозировании результатов ВВ-ТЛТ (как известно, более эффективной при окклюзии сосудов небольшого диаметра) и выборе реканализирующей технологии – **имеется ли окклюзия крупного сосуда?** Вопрос о наличии окклюзии внутренней сонной артерии, М1-или М2-сегмента средней мозговой артерии (СМА) или основной артерии крайне важен, особенно если имеется возможность проведения эндovasкулярного вмешательства. Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) при этом является наилучшей модальностью (уровень доказательности А [6, 11]). Чувствительность КТА в детекции интракраниальных окклюзий варьирует от 92 до 100%, а специфичность – от 91 до 100%. При оптимальных условиях МР-ангиография (МРА) эквивалентна КТА, но у пациентов с острым

инсультом в силу частого психомоторного возбуждения и тяжести состояния проведение исследования затруднительно, так как выполнение МРА требует больше времени и методика уязвима в отношении двигательных артефактов, которые значительно снижают качество получаемых ангиограмм. Компьютерно-томографическая ангиография надежно предоставляет высококачественные изображения артерий головы и шеи менее чем за 2 мин. Для визуализации дистальных внутрисосудистых тромбов при остром инсульте наиболее чувствительны градиентные последовательности и режим FLAIR (уровень доказательности В [6, 11]).

Вопрос об **объеме необратимо поврежденной ткани мозга** является одним из главных. Магнитно-резонансная томография в режиме DWI (diffusion-weighted imaging – диффузионно-взвешенная визуализация) является наилучшей модальностью (чувствительность 88–100%, специфичность 95–100%), позволяющей идентифицировать очаги острой ишемии уже через несколько минут от начала симптомов (уровень доказательности А [6, 11]). DWI хорошо визуализирует даже мелкие корковые, субкортикальные, глубокие и инфратенториальные очаги. Измеряемый коэффициент диффузии (ADC – apparent diffusion coefficient), получаемый из исходных DWI-данных, снижается в очаге ишемии, а карты ADC точнее, чем исходные DWI-сканы, определяют истинное ядро инфаркта. СТАСИ (CT angiography source images – исходные сканы КТА) и перфузионные карты объема мозгового кровотока (CBV – cerebral blood volume) также позволяют оценить ядро инфаркта, но они менее чувствительны (79–90%), чем DWI, особенно при наличии мелких и инфратенториальных очагов (уровень доказательности В [6, 11]). Если нет возможности выполнить МРТ, СТАСИ является хорошей альтернативой DWI. Бесконтрастная КТ и стандартные последовательности МРТ (T1-, T2-взвешенная визуализация и FLAIR) слабочувствительны в детекции очагов острой ишемии.

Наиболее важный вопрос в прогнозировании эффективности ТЛТ – **имеется ли клинически значимая пенумбра?** Для ответа на этот вопрос МР-перфузия является наилучшей модальностью. Несмотря на то что оба метода, КТ-перфузия и МР-перфузия, позволяют получить информацию примерно одинакового качества о перфузионном статусе мозговой ткани, КТ ограничена лишь несколькими срезами, а МРТ покрывает мозг целиком. При выполнении перфузионного исследования быстро получают серии изображений одних и тех же срезов во время прохождения болюса контрастного вещества (КВ), введенного внутривенно. Обработка исходных сканов позволяет получить серию карт, которые описывают церебральную гемодинамику: среднее время прохождения КВ (МТТ – mean transit time), объем (CBV) и скорость (CBF – cerebral blood flow) мозгового кровотока. Компьютерно-томографическая и МР-перфузия позволяют более точно предсказать функциональный исход при успешной реканализации, чем одни лишь клинические показатели (например, балл по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национальных институтов здоровья США), позволяющий оценить степень выраженности неврологического дефицита), и служат суррогатным маркером эффективности лечения (уровень доказательности В [6, 11]). Существует множество перфузионных карт, однако какая из них наилучшим образом позволяет прогнозировать судьбу ткани и функциональный исход, до сих пор обсуждается. В большинстве клинических исследований область гипоперфузии определяли по картам T_{max} (time to maximum – время до максимума концентрации КВ в тканях после деконволюции по функции артериального входа) (МР-перфузия) либо МТТ (КТ-перфузия). Пенумбру (разница между ядром инфаркта и всей областью гипоперфузии) можно оценить по T_{max} -ADC- или МТТ-CBV-несоответствию. Реперфузионная терапия имеет смысл, если клинически значимая пенумбра составляет не менее 20% [1, 2]. Перфузионный режим КТ входит в российские стандарты

диагностики острого ИИ, и максимально полное использование информации, полученной при применении этой нейровизуализационной технологии, является крайне актуальным, особенно в сложных диагностических ситуациях, при дифференциации с «масками инсульта», при позднем поступлении пациента, на границе «терапевтического окна», **при клинико-нейровизуализационном несоответствии** (наличии выраженного неврологического дефицита при отсутствии по данным рутинной нейровизуализационной технологии очага ишемии).

Симптомная геморрагическая трансформация (СГТ) – наиболее грозное осложнение ТЛТ. Соответственно, важно определить, **имеется ли вероятность кровоизлияния?** Наилучшей модальностью для этого является двухфазная КТ-перфузия, так как она позволяет за одну инъекцию КВ оценить и перфузионный статус (I фаза), и проницаемость ГЭБ (II фаза). Динамическая по контрастному усилению МРТ в силу технических ограничений несовместима с МР-перфузией и поэтому требует дополнительной инъекции КВ. Обе методики основаны на оценке проницаемости ГЭБ путем диффузии КВ из просвета сосуда в близлежащую паренхиму мозга. Последующая обработка сканов позволяет получить карты PS (permeability surface-area product – произведение проницаемость–площадь поверхности, или просто коэффициент проницаемости), дающие количественную оценку проницаемости ГЭБ. В норме ГЭБ непроницаем для КВ, однако в зоне ишемии происходит нарушение его целостности и проницаемость повышается. Чувствительность карт PS, полученных при двухфазной КТ-перфузии, в предикции СГТ составляет 100%, специфичность – 79–81%, а пороговое значение PS – 5 мл/100 г/мин. [12]. Следует отметить, что изучение визуализации проницаемости ГЭБ при остром инсульте стремительно развивается, но она еще не вошла в протоколы клинических испытаний или рекомендации ведущих мировых научных сообществ.

Начальный объем инфаркта на DWI, CTASI или картах CBV, равный

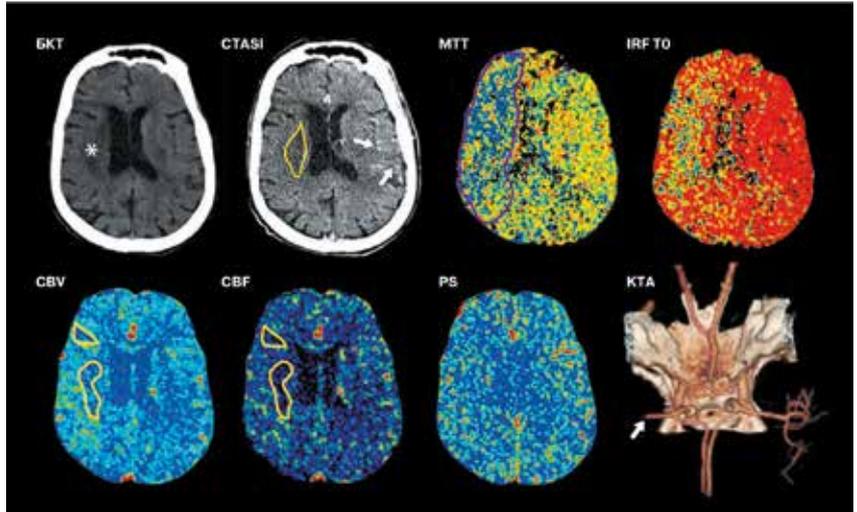


Рисунок 1. Данные мультимодальной КТ пациентки М.: состояние до лечения. Здесь и на рисунках 2 и 3: объяснения в тексте

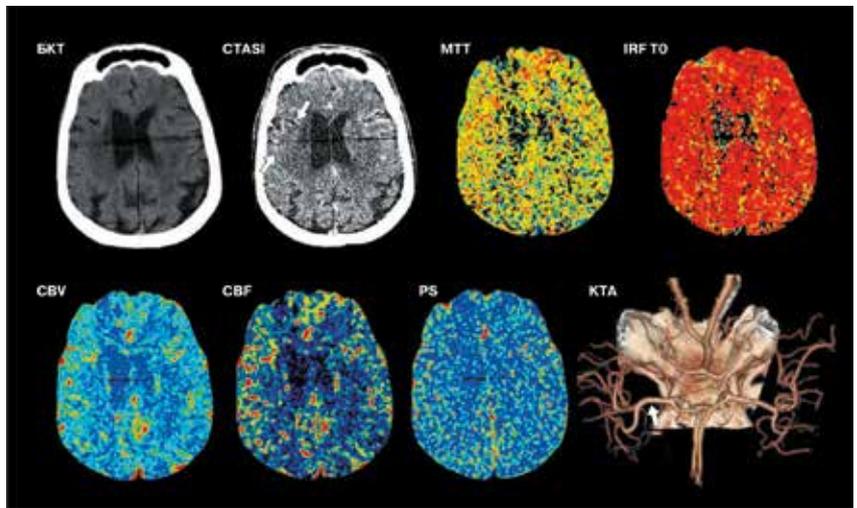


Рисунок 2. Данные мультимодальной КТ той же пациентки: состояние через 24 ч. после лечения

100 мл (что соответствует 1/3 территории СМА) и более, значительно увеличивает риск СГТ и предвещает неблагоприятный исход после ТЛТ (уровень доказательности А [6, 11]). В то же время ядро инфаркта не является однородным: в нем могут быть участки с запредельно низким CBV, а их размер напрямую коррелирует с риском развития СГТ [13]. Выраженная гиподенсивность и масс-эффект на БКТ в первые 3 ч. от начала симптомов сопровождаются 8-кратным увеличением риска симптомного кровоизлияния (уровень доказательности А [6, 11]). Умеренный и выраженный лейкоареоз, визуализируемый в режиме FLAIR, служит независимым предиктором геморрагической трансформации, однако его наличие не является противопоказанием к ТЛТ [14, 15].

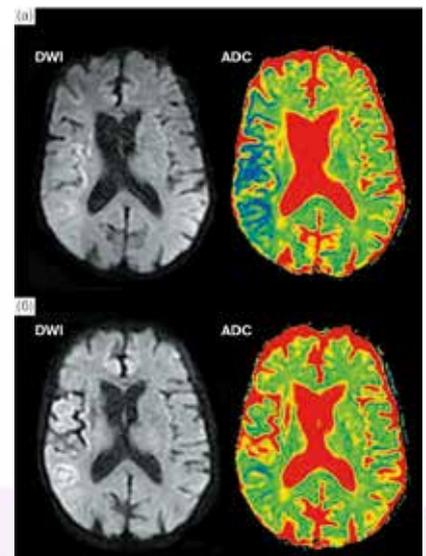


Рисунок 3. Данные МРТ той же пациентки до лечения (а) и через 24 ч. после лечения (б)

Таким образом, успехи в нейровизуализации сделали возможной надежную оценку соответствующей анатомии и физиологии при остром ИИ, особенно пенумбры и проницаемости ГЭБ, тем самым повысив успешность и уменьшив риски осложнений ТЛТ. Для применения этих подходов в большой популяции пациентов требуется создание легкого доступа к современным протоколам КТ и МРТ наряду с быстрой обработкой визуализационных данных и интерпретацией результатов. К счастью, практические решения всех этих проблем доступны уже сегодня, а с ними логично представить и будущее, в котором направляемая при помощи нейровизуализации физиологически обоснованная рациональная реперфузионная терапия ИИ станет клиническим стандартом.

В заключение в качестве примера успешного применения мультимодальной технологии при ТЛТ приводим клиническое наблюдение (рис. 1–3).

Пациентка М., 72 года. Поступила с жалобами на нарастающую слабость и онемение в левых конечностях через 4,5 ч. от начала симптомов. Длительно страдает постоянной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца. Несколько лет назад перенесла ИИ, после которого остался легкий левосторонний гемипарез. До настоящего заболевания пациентка принимала антигипертензивные препараты и аспирин. При поступлении: 17 баллов по NIHSS, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Проведена мультимодальная КТ: БКТ, КТА с исследо-

ванием STAS1, КТ-перфузия с изучением проницаемости ГЭБ. Вместе с укладкой протокол занял примерно 15 мин. На БКТ паравентрикулярно отмечено несколько гиподенсивных мелких очагов (лейкоареоз) и один более крупный, расположенный справа (см. рис. 1: звездочка); очагов геморрагии не выявлено. На STAS1 этот очаг более четко виден (см. рис. 1: контур обведен); в правом полушарии полностью отсутствуют коллатерали, а в левом они несколько обеднены (см. рис. 1: стрелки). При КТА выявлена окклюзия правой СМА (см. рис. 1: стрелка) (отрезки М2 и дистальный М1). Также наблюдалось значительное снижение кровотока по правой позвоночной артерии и в дистальных ветвях левой СМА. При КТ-перфузии по картам МТТ выявлена обширная зона нарушенной микроциркуляции (см. рис. 1: контур обведен), занимающая всю территорию СМА. Ее границы соответствуют очагу на картах IRF T0 (impulse residue function, время задержки KB от артерии до входа в паренхиму мозга), что указывает на причину гипоперфузии – окклюзию крупной артерии. Эти данные согласуются с находкой на КТА. По картам CBV и CBF обнаружены два очага, соответствующие ядру инфаркта (см. рис. 1: контуры обведены). Их площадь и локализация соответствуют очагу на STAS1. Ядро инфаркта занимает <1/3 территории СМА, а пенумбра (МТТ-CBV-несоответствие) составляет 90%. По картам PS очагового повышения проницаемости ГЭБ не обнаружено, что свидетельствует об относительно низком риске СГТ. Несмотря на

то что больная поступила на исходе 4,5-часового «терапевтического окна», у нее был достаточно благоприятный профиль для проведения ВВ-тромболиза: окклюзия крупной артерии, клинически значимая пенумбра, небольшое ядро инфаркта и низкий риск СГТ.

Результаты проведенного лечения впечатляют. На БКТ и STAS1 видимый ранее гиподенсивный очаг стал значительно меньше, восстановилась функция коллатералей в правом полушарии (см. рис. 2: стрелки); СГТ не обнаружена. На КТА хорошо видно, что произошла полная реканализация правой СМА (см. рис. 2: стрелка), улучшилось кровенаполнение и в дистальных ветвях левой СМА, и в правой позвоночной артерии. По перфузионным картам наблюдалась реперфузия с незначительной гиперперфузией (по картам CBV и CBF) пораженного полушария. Проницаемость ГЭБ осталась в норме. Клинически отмечено «драматическое» улучшение – 10 баллов по NIHSS.

Для контроля пациентке была проведена МРТ в режиме DWI. На DWI отчетливый очаг не визуализировался, однако имелось размытое свечение в правой височно-теменной области, которое могло быть как зоной ишемии, так и эффектом T2-просвечивания. Визуализировать очаги ишемии (см. рис. 3: синие пятна) помогают карты ADC. Полагают, что изменения на DWI в большинстве случаев являются необратимыми, однако благодаря своевременно проведенной реперфузионной терапии у описанной пациентки, к счастью, произошла почти полная реверсия очагов. ■

Список литературы

1. Gonzalez R. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2006. V. 27. №4. P. 728.
2. Molina C., Saver J. // Stroke. 2005. V. 36. №10. P. 2311.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. V. 25. №5. P. 457.
4. Furlan A. et al. // Stroke. 2006. V. 37. №5. P. 1227.
5. Hoffmann A. et al. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012. V. 10. №4. P. 515.
6. Latchaw R. et al. // Stroke. 2009. V. 40. №11. P. 3646.
7. Macrez R. et al. // Stroke. 2010. V. 41. №12. P. 2950.
8. Parsons M. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 366. №12. P. 1099.
9. Rowley H. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2001. V. 22. №4. P. 599.
10. Watanabe M., Qureshi A. // J. Neuroimaging. 2013. V. 23. №2. P. 163.
11. Jauch E. et al. // Stroke. 2013. V. 44. №3. P. 870.
12. Hom J. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011. V. 32. №1. P. 41.
13. Campbell B. et al. // Stroke. 2010. V. 41. №1. P. 82.
14. Celik Y. et al. // J. Clin. Neurosci. 2004. V. 11. №6. P. 656.
15. Costello C. et al. // J. Clin. Neurosci. 2012. V. 19. №3. P. 360.

Впервые опубликовано в журнале «Нервные болезни», 4/2013, стр. 2–8.

ACT.KZ.2015.23

Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике



Гераскина Л.А.

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

В статье на основании данных литературы и результатов собственных исследований приведены современные представления о роли и месте кардиальных заболеваний в патогенезе кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Продемонстрировано, что среди всех причин ишемических инсультов на долю кардиогенных инсультов приходится до 40%. Ведущими причинами КЭИ считаются неревматическая мерцательная аритмия, постинфарктные изменения и ревматические пороки сердца. Представлены современные рекомендации по профилактике КЭИ, детально проанализированы особенности антитромботической терапии.

Кардиоцеребральная эмболия обуславливает развитие 30–40% всех случаев ишемического инсульта [1–3]. Медико-социальное значение этой проблемы подчеркивается тем, что кардиоэмболический инсульт (КЭИ) нередко ассоциируется с выраженными неврологическими нарушениями и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Риск рецидива также довольно высок. Поэтому столь актуальны своевременное распознавание кардиальной причины инсульта и определение оптимальной стратегии профилактики.

Причины кардиоэмболического инсульта

Ключевые критерии диагностики КЭИ [1, 3, 4]:

- начало – внезапное появление неврологической симптоматики. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания;

- локализация – чаще бассейн средней мозговой артерии. Инфаркт – преимущественно средний или большой, корково-подкорковый, характерно наличие геморрагического компонента. Возможны множественные «немые», кортикальные инфаркты в различных сосудистых бассейнах, не являющихся зонами смежного кровообращения;
- отсутствие выраженного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке внутричерепной артерии. Симптом «исчезающей окклюзии» при повторной ангиовизуализации;
- наличие кардиальной патологии – потенциального источника эмболии;
- анамнез – системные эмболии.

Установлено более 20 нозологических форм кардиальной пато-

логии – источников церебральной эмболии [4–6], патогенетическая роль которых в развитии инсульта убедительно доказана.

Потенциальные источники кардиогенной эмболии:

- постоянная и пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) неревматической этиологии;
- постинфарктные изменения (гипо/акинетичный сегмент, аневризма и тромбоз левого желудочка);
- ревматические и кальцифицирующие пороки сердца;
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок;
- эндокардит (инфекционный, асептический);
- протезированные клапаны;
- аневризма межпредсердной перегородки;
- кальциноз митрального кольца;
- опухоли сердца (миксома левого предсердия);

- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- открытое овальное окно (ООО);
- острый инфаркт миокарда;
- атеросклероз аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Очевидно, что разнообразие сердечных нарушений определяет и весьма неоднородный морфологический состав эмболов: красные тромбы, состоящие из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов, белые тромбоцитарно-фибриновые тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухолей, миксоматозные фрагменты, вегетации, кальцинаты, атероматозные частицы.

Помимо этиологического многообразия (заболевания ишемической и дегенеративной природы, инфекционно-воспалительные заболевания, врожденные пороки и аномалии сердца, опухоли и др.), кардиальная патология характеризуется различными распространенностью в популяции и эмбологенным риском, что в конечном счете определяет ее роль в развитии цереброваскулярных осложнений. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет неревматическая ФП, которая служила причиной 30–40% всех случаев КЭИ [5–7]. В целом при пароксизмальной и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования, но обстоятельства, приводящие собственно к эмболизации, различны [8]. Так, при пароксизмальной ФП условия, предрасполагающие к эмболическому событию, создаются, как правило, после восстановления синусового ритма, когда возобновившееся сокращение ушка левого предсердия способствует отрыву находящегося в нем тромботического материала и его поступлению в кровотоки. Постоянная форма ФП характеризуется устойчивой акинезией ушка левого предсердия, дополнительное механическое

воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск эмболических событий может быть ощутимо меньше, но, учитывая распространенность этой аритмии, значение ее в патогенезе КЭИ чрезвычайно велико.

Этиологически ФП может быть изолированной либо связанной с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто с атеросклерозом, ревматизмом, а также с артериальной гипертензией, распространенность которой достигает 40% среди взрослого населения [9]. По последним данным, частота ФП в популяции увеличивается и к 2050 г. может удвоиться [10, 11]. При этом бессимптомное течение пароксизмальной ФП дополнительно увеличивает риск связанных с ней церебральных осложнений при отсутствии профилактики. Инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом, а также высоким риском рецидива, если не проводится оптимальная терапия.

Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной кардиогенной эмболии, как единственная причина инсульта они выявлены нами у 16% больных. Гипокинетичный сегмент способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей эмболией [12]. Так, по данным аутопсии, тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого 4-го больного, не получавшего антикоагулянты [13]. В то же время тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах нечасто вызывают эмболию, так как изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют широкое прикрепление к эндокарду [4].

Острый инфаркт миокарда редко бывает причиной КЭИ: по нашим данным, не более 1%. Согласно результатам других исследований, ишемический инсульт имел место лишь у 0,04–1,9% пациентов с данной коронарной патологией [14, 15]. При этом необходимо

учесть, что анализировались все случаи ишемического инсульта, а не только КЭИ. Столь значительное снижение частоты тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии у данной категории больных [4].

Еще одной причиной КЭИ являются ревматические пороки митрального и аортального клапанов, не только стенозы, но и их недостаточность [14]. Непосредственной причиной эмболических осложнений при данной патологии могут быть как собственно клапанные изменения, так и нередко сопутствующая ревматическому пороку ФП. По нашим данным, вследствие пролапса митрального клапана КЭИ развился у 8,7% больных [7]. При этом высокий эмбологенный потенциал пролапса митрального клапана в первую очередь определяет имеющаяся миксоматозная дегенерация створок, а не степень пролабирувания или регургитации.

Несколько реже причиной КЭИ становятся протезированные клапаны сердца. В нашем исследовании было 6,7% таких больных, при том что еще недавно тромбоэмболия считалась одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца [16]. Появление современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере обусловлено именно попытками уменьшить эмболические осложнения, прежде всего церебральные. В настоящее время риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции, получающих антикоагулянты, невелик – менее 1% в год; при протезированном митральном клапане этот риск несколько выше – 2% в год [4]. Биопротезированные клапаны по сравнению с механическими имеют более низкий эмболический потенциал.

Инфекционный эндокардит послужил причиной КЭИ у 5,8% больных [7]. В настоящее время отмечается существенный клиниче-

ский полиморфизм течения этого заболевания. В определенной мере это связано с широким, не всегда обоснованным применением антибактериальных средств, которое во многом обусловило биотрансформацию инфекционных возбудителей, а также существенное изменение их спектра и нечувствительность к лекарственным препаратам [6].

Среди других нечастых причин кардиогенной эмболии следует назвать аневризму межпредсердной перегородки (4,8% пациентов), кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит (по 3% больных). Еще реже церебральные эмболические осложнения были вызваны наличием кальцифицирующего аортального стеноза, миксомы левого предсердия, дилатационной кардиомиопатии и ООС (по 2% больных КЭИ) [7].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к ООС как фактору риска эмболических событий [17–20]. В многочисленных публикациях отмечалось значительное преобладание числа больных с ООС среди перенесших инсульт по сравнению с распространенностью данной аномалии в общей популяции [21, 22]. Недавние исследования продемонстрировали, что увеличение риска церебральных эмболических событий находится в прямой зависимости от размера ООС, оцененного с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Вместе с тем проспективное Лозаннское исследование инсульта у пациентов с парадоксальной эмболией [23] продемонстрировало низкую (1,9% в год) частоту повторного инсульта и отсутствие корреляции повторных событий с выбранной тактикой лечения (хирургическое закрытие межпредсердного дефекта или антикоагулянтная и антиагрегантная терапия). Таким образом, установлено, что парадоксальная эмболия не является преобладающим механизмом инсульта у больных с ООС и, кроме того, собственно КЭИ, обусловленный парадоксальной эмболией, встречается нечасто.

Особо необходимо остановиться на проблеме криптогенного

инсульта, на который, по данным литературы, может приходиться 40% всех ишемических нарушений мозгового кровообращения. Полагают, что не менее трети из них являются кардиоэмболическими и связаны с наличием пароксизмальной ФП, аневризмы межпредсердной перегородки, миксомы левого предсердия, пролапса митрального клапана, ООС, аневризмы аортальных синусов, нитеобразных волокон митрального клапана, которые протекают бессимптомно и выявляются только при целенаправленном поиске в случае развития церебральных осложнений [6].

Таким образом, кардиоцеребральная эмболия развивается чаще, чем мы предполагаем, и представляет собой континуум, а не завершенное событие. Кроме того, эмболический субстрат гетерогенен. Соответственно, и подходы к профилактике этого состояния многообразны.

Современные подходы к профилактике КЭИ

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики. Очевидно, что профилактика КЭИ не ограничивается назначением антикоагулянтов или антиагрегантов. Использование гипополидемических препаратов (статинов), антиаритмических средств, хирургическое лечение инфекционного эндокардита, опухолей сердца необходимо рассматривать в качестве полноценных мер предупреждения КЭИ [24–26].

Основные направления профилактики:

- антигипертензивная терапия (при артериальной гипертензии и высоком нормальном артериальном давлении);
- гипополидемическая терапия (кальцифицирующие пороки, кальциноз митрального кольца, атерома аорты, ишемическая болезнь сердца – ИБС и др.);
- антиаритмическая терапия (предупреждение пароксизмов ФП; контроль ритма – контроль частоты желудочковых сокращений);
- противoinфекционная терапия (инфекционный эндокардит, ревматические пороки);
- хирургическое лечение (удаление опухоли, транскатетерное закрытие ООС, окклюзия ушка левого предсердия при мерцательной аритмии, пороки сердца и инфекционный эндокардит).

Антитромботическая терапия

В настоящее время центральным звеном профилактики КЭИ считается применение антитромботических средств, при этом выбор класса и конкретного препарата зависит от механизма и непосредственной кардиальной причины инсульта [27].

В целом антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт (класс I, уровень A). При этом больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, должны получать антитромбоцитарную терапию (класс I, уровень A) [27, 28]. В первую очередь для профилактики повторного инсульта длительное **лечение непрямими антикоагулянтами** рекомендуется больным, перенесшим КЭИ, обусловленный ФП (постоянной, пароксизмальной), ревматическим митральным стенозом независимо от наличия ФП, а также пациентам с протезированными клапанами. Кроме того, антикоагулянты назначают на срок до 3 мес. при развитии инсульта на фоне острого инфаркта миокарда. Важнейшим

условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. При протезированных клапанах рекомендуемый уровень МНО зависит от типа клапана. Пациентам с механическими клапанами и ишемическим инсультом/системной эмболией рекомендуется поддержание МНО на уровне 3,0 (2,5–3,5). Пациентам с ишемическим инсультом и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца и без указаний на другие источники эмболии показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0–3,0. Препаратом выбора является варфарин, высокая эффективность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [27].

В случае иных причин КЭИ либо противопоказаний к применению антикоагулянтов антитромботическая терапия основывается на использовании **тромбоцитарных антиагрегантов** – ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля, а также дипиридамола медленного высвобождения, предпочтительно в сочетании с АСК [27, 28].

Показания для использования тромбоцитарных антиагрегантов при КЭИ:

- постинфарктные изменения, стабильные формы ИБС;
- кальцифицирующие пороки сердца, кальциноз митрального кольца;
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок;
- эндокардит (инфекционный, асептический);
- аневризма межпредсердной перегородки;
- дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия;
- ООС;
- атерома аорты;
- миокардит;
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Комбинированное лечение варфарином в сочетании с антиагрегантами назначают при остром инфаркте миокарда, а также при развитии повторного КЭИ на фоне предшествующей эффективной гипокоагуляции с достижением целевого МНО.

У пациентов с ишемическим инсультом и ООС антитромботическая терапия оправдана для профилактики повторного ишемического события. Применение варфарина целесообразно у пациентов группы высокого риска, имеющих также другие показания для назначения оральные антикоагулянтов (например, гиперкоагуляция или признаки венозного тромбоза). Данных, позволяющих рекомендовать хирургическое закрытие ООС у пациентов с первым инсультом, недостаточно, но этот вопрос можно обсуждать в случаях повторного криптогенного инсульта, который развился, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

Новые пероральные антикоагулянты

Более 60 лет только варфарин и другие антагонисты витамина К – АВК (аценокумарол, фениндион) были доступны для перорального применения благодаря экстраординарной эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х годов пришло первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозы АВК. По сей день, несмотря на, казалось бы, исчерпывающие рекомендации, в повседневной клинической практике АВК, в частности варфарин, зачастую не назначают в силу различных причин субъективного и объективного характера: узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, не-

обходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, противопоказания к лечению варфарином либо нечувствительность к нему вследствие генетического полиморфизма [29]. Более того, при лечении варфарином сложно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным мета-анализа клинических исследований, в США среднее время поддержания МНО в целевом диапазоне составляло лишь 55% всего периода наблюдения [30]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании антикоагулянтная терапия у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [31]. Из-за «неудобства» варфарина врачи предпочитают ему АСК, использование которой практически не требует лабораторного контроля. Однако следует помнить, что применение АСК и ее комбинации с клопидогрелем для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало по эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [32–34]. Другой альтернативой предотвращения инсульта при ФП может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. Имплантация такого устройства по эффективности предотвращения инсульта, системных эмболий и смерти была сопоставима с традиционным консервативным антитромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов сопровождалась периоперационными осложнениями – перикардитами, ишемическим инсультом, тромбозами устройства [35].

Перспективы повышения эффективности профилактики КЭИ связаны с широким использованием новых пероральных антикоагулянтов [36]. Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при нерев-

матической ФП и одобренным для клинического применения, стал дабигатрана этексилат [37]. Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания под действием эстераз плазмы быстро превращается в активный дабигатран. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер. Это позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК.

В исследование RE-LY, построенном на гипотезе «не превосходства», было включено 18 113 пациентов с ФП и риском инсульта, которым в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в фиксированной дозе (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0. Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [37].

Частота первичной конечной точки составила 1,69% за год в группе варфарина; 1,53% за год в группе, получавшей дабигатран 110 мг 2 раза в сутки ($p < 0,001$), и 1,11% за год в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг ($p < 0,001$) по гипотезе «не превосходства». В указанных группах частота больших кровотечений за год составила 3,36; 2,71% ($p = 0,003$) и 3,11% ($p = 0,31$), а частота геморрагических инсультов – соответственно 0,38; 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$). Уровень смертности за год составил 4,13% в группе варфарина по сравнению с

3,75% ($p = 0,13$) в группе дабигатрана 110 мг и 3,64% ($p = 0,051$) в группе дабигатрана 150 мг. По сравнению с варфарином у пациентов с ФП применение дабигатрана в суточной дозе 220 мг ассоциировалось с аналогичным числом инсультов и системных эмболий, при этом число больших кровотечений было меньше, а применение дабигатрана в суточной дозе 300 мг сопровождалось более низкой частотой инсультов или системных эмболий (по гипотезе «превосходства» и «не превосходства») и аналогичной частотой больших кровотечений [37].

Дабигатран был одинаково эффективен у больных с различным риском инсульта, оцененным по шкале CHADS₂. Причем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки по эффективности не уступал варфарину во всех группах риска, а в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил его, и наиболее очевидным его преимущество было у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [38].

Дабигатран эффективно предупреждает инсульт и системные эмболии у пациентов с ФП независимо от предшествующего анамнеза ишемических цереброваскулярных событий [39]. Так, у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, было выявлено статистически незначимое преимущество дабигатрана в любой дозе перед варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Клинически важно, что одновременно наблюдалось значительное снижение частоты геморрагического инсульта: на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки относительный риск был ниже на 74%, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки – на 69% по сравнению с таковым варфарина. Кроме того, при одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки значительно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозе, вызывал большие кровотечения (2,74; 4,15 и 4,15% в год соответственно). Помимо этого, на фоне приема большей дозы дабигатрана отмечено значи-

мое снижение сосудистой смертности – на 15% [39].

Следующим прямым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным для клинического применения по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [40]. По результатам широкомасштабного исследования ROCKET AF ривароксабан не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений. Однако среди пациентов, получавших варфарин, время нахождения МНО в целевом диапазоне составило всего 57,8%, что гораздо меньше, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе, получавшей ривароксабан, частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от таковой в группе, получавшей варфарин, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше в первой группе [41–42].

Похожие результаты получены в исследовании другого прямого ингибитора фактора Ха апиксабана (по 5 мг 2 раза в день) по сравнению с варфарином [43, 44]. В испытание включали пациентов ($n = 18\ 201$) старше 18 лет с ФП и ≥ 1 фактором риска инсульта. Длительность наблюдения составила 1,8 года. Апиксабан продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность: частота развития инсульта и системных эмболий была на 21%, а тяжелых кровотечений – на 31% меньше по сравнению с таковыми при использовании варфарина. Не менее важным результатом следует считать снижение на 11% общей смертности в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина.

Итак, длительный путь поиска альтернативы варфарину увенчался успехом. Арсенал врача пополнился сразу несколькими прямыми пероральными антикоагулянтами, сопоставимыми по эффективности

и даже превосходящими варфарин (дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки) в профилактике тромбоэмболических осложнений при неревматической ФП. При этом из трех новых препаратов только дабигатран в указанной дозе снижал риск развития ишемического инсульта. Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП в качестве препаратов первого выбора наряду с варфарином [45–47]. Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут прямые антикоагулянты варфарину в силу не только доказанной эффективности, но и скорости наступления гипокоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Тем не менее варфарин сохраняет свои позиции и оста-

ся незаменимым для пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин., клапанными пороками и искусственными клапанами сердца. Более того, при хорошей приверженности больного лечению варфарином, стабильном удержании МНО в целевом диапазоне нет необходимости перехода на новые антикоагулянты [48]. Мировой постмаркетинговый мониторинг и новые клинические испытания помогут лучше оценить пользу и риск лечения новыми антикоагулянтами и будут содействовать расширению показаний к их применению, что в будущем значительно обогатит возможности профилактики тромбоэмболических осложнений при кардиальной патологии.

Таким образом, наиболее частыми причинами КЭИ являются неревматическая пароксизмальная и постоянная ФП, постинфарктный кардиосклероз, ревматические пороки сердца и пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок. К менее частым причинам можно отнести инфекционный эндокардит, протезированные клапаны сердца, аневризму межпредсердной пере-

городки, кальциноз митрального кольца и асептический эндокардит. В качестве наиболее редких причин КЭИ выступают кальцифицирующий аортальный стеноз, миксома левого предсердия, дилатационная кардиомиопатия, ООС и острый инфаркт миокарда. Перечень потенциальных причин кардиогенных ишемических инсультов весьма обширен. Многообразие кардиальных нарушений, выявляемых почти у 70% больных ишемическим инсультом, их разное патогенетическое значение, идентичность патологии сердца, реализующейся через альтернативные механизмы инсульта, – все это определяет спектр основных проблем, решение которых связано с кардионеврологическими аспектами профилактики [6, 10]. Индивидуальный подход к пациенту, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, составляют основу профилактики КЭИ. ■

Список литературы

1. Суслина З.А., Пирадов М.А., редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с. [Suslina Z.A., Piradov M.A., redaktory. Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p.]
2. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke*. 2000; 31 (5): 1062–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.3E5.1062>.
3. Urbinelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001; 23 (4): 309–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/016164101101198668>.
4. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Концепция и принципы кардионеврологии. В кн.: Очерки ангионеврологии. Суслина З.А., редактор. Москва: Атмосфера; 2005. С. 108–21. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Kontseptsiya i printsipy kardionevrologii. V kn.: Ocherki angionevrologii. Suslina Z.A., editor, Moscow: Atmosfera; 2005. P. 108–21.]
5. Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Рыбалко Н.В. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; Спецвыпуск 2: 28–39. [Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I., Rybalko N.V. Current approaches to antithrombotic therapy in patients with cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; Spetsvypusk 2: 28–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2356>.]
6. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2003; (5):47–51. [Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Ishemicheskiy insul't i serdtse: ot patogeneza k profilaktike. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003; (5):47–51.]
7. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. *Неврологический журнал*. 2002; (2):8–11. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Stratifikatsiya prichin kardioembolicheskogo insul'ta. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2002; (2):8–11.]
8. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. *Кардиология*. 2002; (7):4–6. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Sravnitel'naya otsenka postoyannoy i paroksizmal'noy fibrillyatsii predserdiy v patogeneze kardiotserbral'noy embolii. *Kardiologiya*. 2002; (7):4–6.]

9. Сулина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики. Атмосфера. Кардиология. 2001; (1):5–7. [Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. Arterial'naya gipertoniya i insul't: svyaz' i perspektivy profilaktiki. Atmosfera. Kardiologiya. 2001; (1):5–7.]
10. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Сулина З.А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клиническая медицина. 2002; (1):25–8. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslina Z.A. Kardial'naya patologiya pri razlichnykh patogeneticheskikh podtipakh ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskaya meditsina. 2002; (1):25–8.]
11. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва 2012. [Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Moscow, 2012.]
12. Moos Th., Tienen D., Karp K., Eriksson P. Long-term follow-up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. Heart. 1996; 75 (3): 252–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.75.3.252>.
13. Hellerstein H.K., Martin J.W. Incidence of thromboembolic lesions accompanying myocardial infarction. Am Heart J. 1947; 33 (4): 443–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90091-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(47)90091-4).
14. Fukuda Y., Nakamura K. The incidence of thromboembolism and hemocoagulative background in patients with rheumatic heart disease. Jpn Circ J. 1984; 48 (1): 599–604.
15. Moos Th., Eriksson P., Stegmayer B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. Stroke. 1997; 28 (4): 762–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28A762>.
16. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Латышева Е.В., Ганкова Е.В. Больные с клапанными пороками сердца – лечение у терапевта до и после хирургической коррекции. Журнал сердечная недостаточность. 2002; (6):300–5. [Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Latysheva E.V., Gankova E.V. Bol'nye s klapannymi porokami serdtsa – lechenie u terapevta do i posle khirurgicheskoy korrektsii. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2002; (6):300–5.]
17. Сулина З.А., Фоякин А.В., Четкин А.О. и др. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика больных с открытым овальным окном при уточненном и криптогенном ишемическом инсульте. Кардиология. 2010; 50 (11): 50–4. [Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Chechetkin A.O. et al. Comparative Clinical and Anatomic Characteristic of Patients With Patent Foramen Ovale in Cryptogenic and Noncryptogenic Stroke. Kardiologiya. 2010; 50 (11): 50–4.]
18. Meister S.G., Grossman W., Dexter L., Dalen J.E. Paradoxical embolism: Diagnosis during life. Am J Med. 1972; 53 (3): 292–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90171-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(72)90171-4).
19. Bassand J.P., Bihl E., Becque O. et al. Cerebral emboli of cardiac origin. J Neuroradiol. 1979; 6 (2): 117–26.
20. Caplan L.R. Brain embolism, revisited. Neurology. 1993; 43 (7): 1281–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.7.1281>.
21. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology. 2000; 55 (8): 1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
22. Drighil A., Moslami H., Elbadaoui N. et al. Patent foramen ovale: a new disease? Int J Cardiol. 2007; 122 (1): 1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.028>. Epub 2007 Mar 28.
23. Bogousslavsky J., Garazi S., Jeanrenaud X. et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Neurology. 1996; 46 (5): 1301–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1301>.
24. Сулина З.А., Фоякин А.В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемических инсультов. Креативная кардиология. 2007; (1–2): 220–30. [Suslina Z.A., Fonyakin A.V. Kardial'nye aspekty patogeneza i profilaktiki ishemicheskikh insul'tov. Kreativnaya kardiologiya. 2007; (1–2): 220–30.]
25. Kaste M. Statins in threatened stroke. Stroke. 2003; 34 (2): 351–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000054260.05136.7D>.
26. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355 (6): 549–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
27. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline. Stroke. 2011; 42 (1): 227–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>.
28. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008; 25 (5): 457–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000131083>.
29. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. Arch Intern Med. 2000; 160 (7): 967–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.7.967>.
30. Baker W., Cios D., Sander S., Coleman C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. J Manag Care Pharm. 2009; 15 (3): 244–52.
31. Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. Клиническая фармакология и терапия. 2012; (1):42–7. [Gavrisyuk E.V., Ignat'ev I.V., Sychev D.A., Marinin V.F. Analiz primeneniya nepryamogo antikoagulyanta varfarina u patsientov s postoyannoy formoy fibrillyatsii predserdiy v poliklinicheskikh usloviyakh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2012; (1):42–7.]
32. Bereznicki L.R.E., Peterson G.M. New Antithrombotics for atrial fibrillation. Cardiovascular therapeutics. 2010; 28 (5): 278–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00209.x>.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 4/2013, стр. 60–65.



Витамины группы В в неврологической практике



Камчатнов П.Р.¹, Абусуева Б.А.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

² Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

На примере препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум рассматриваются возможности применения в патогенетической терапии широкого спектра заболеваний периферической и центральной нервной системы витаминов группы В. Хорошо изучена эффективность витаминов группы В при диабетической и алкогольной полиневропатиях, скелетно-мышечных синдромах, когнитивных нарушениях и деменции, некоторых метаболических расстройствах, а также в качестве средств профилактики острой церебральной ишемии на фоне повышенного уровня гомоцистеина.

Витамины группы В: роль в организме человека

Витамины группы В исключительно важны для нормального функционирования нервной ткани. Данные большого количества исследований продемонстрировали их роль в многочисленных биохимических реакциях в нейронных клетках.

Тиамин (витамин В₁) является коферментом в реакциях окислительного декарбоксилирования альфа-кетоглутаровой и пировиноградной кислот, участвует в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани. Указанные свойства тиамин обеспечивают его способность замедлять прогрессирование поражения сосудистого русла при различных патологических процессах. Тиамин улучшает метаболизм глюкозы с инициацией пентозофосфатного пути, вследствие чего повышается выработка энергии в нервных клетках. Введение в организм тиамин позволяет снизить концентрацию в тканях конечных продуктов гликирования при нарушениях углеводного обмена, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции и поражения сосудистой стенки [1]. Пиридоксин (витамин В₆) участвует в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в

различных тканях, в том числе в периферической нервной системе. Получены хорошие результаты его применения у пациентов с различными поражениями периферической нервной системы: полиневропатиями различного генеза, спондилогенными дорсопатиями, дискогенными радикулопатиями. Цианокобаламин (витамин В₁₂) выполняет важную роль в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования.

Поражения периферической нервной системы

Витамины группы В на протяжении длительного времени используются при заболеваниях периферической нервной системы. Подробно изучена возможность их применения при диабетической полиневропатии. Крупное рандомизированное двойное слепое исследование позволило определить достоверное снижение интенсивности боли, уменьшение выраженности нарушений чувствительности, восстановление вибрационной чувствительности и скорости проведения импульса по нервным волокнам на фоне одновременного приема цианокобаламина, пиридоксина и бенфотиамина у пациентов с

болевым дистальной диабетической полиневропатией [2]. В последующем изучалась эффективность применения бенфотиамина у пациентов с диабетической полиневропатией (исследование BENDIP) [3]. Было установлено достоверное уменьшение невропатического болевого синдрома и интенсивности других его проявлений. Результат терапии не зависел от качества контроля гликемии (уровень гликированного гемоглобина не отличался в группах лечения и контроле). Эффективность дозы бенфотиамина 600 мг/сут. оказалась выше по сравнению с таковой у 300 мг/сут. Вне зависимости от суточной дозы препарата наблюдалась хорошая переносимость лечения. Следует отметить: концентрация тиамин в плазме крови больных сахарным диабетом, в особенности пожилого и старческого возраста, снижена, что требует его дополнительного введения в организм.

Учитывая нарушение состояния эндотелия у больных диабетом, изучалось влияние препаратов тиамин (бенфотиамина) на вазомоторную регуляцию и эндотелиальную функцию. Оказалось, что восстановление потокзависимой вазодилатации, нарушенной после приема пищи, имело место только у части больных. Следовательно, необходимо тщательно



отбирать пациентов с возможным значительным эффектом от использования бенфотиамина. Принимая во внимание негативное влияние гипергликемии на состояние нейронов и эндотелия, систематическое назначение тиамин (бенфотиамина) способно замедлить прогрессирование патологического процесса.

Имеются данные и о роли дефицита цианкобаламина в развитии поражения периферической нервной системы при диабете, при этом дополнительный прием этого витамина приводит к уменьшению клинических проявлений полиневропатии. Применение препаратов цианкобаламина и липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией на протяжении двух-четырех недель привело к уменьшению интенсивности болевого синдрома, ослаблению выраженности невропатических симптомов (дисестезии, аллодинии), увеличению скорости проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам верхних и нижних конечностей [4]. Установлен факт снижения обеспеченности организма цианкобаламином при систематическом приеме метформина [5]. При наблюдении за группой из 235 больных сахарным диабетом 2 типа, получавших метформин по 2050 мг/сут. на протяжении более пяти лет, оказалось, что у 12% из них развилась анемия, а у 14% – полиневропатия. При этом большинство пациентов, принимавших метформин на протяжении десяти лет и дольше, никогда не определяли содержание цианкобаламина в крови [6]. Основной причиной этих расстройств явилось нарушение обмена цианкобаламина вследствие проводимой терапии. Полученные результаты позволили обосновать необходимость контроля концентрации цианкобаламина в крови на фоне лечения метформином и устранения его дефицита. Кроме того, у 5–15% лиц пожилого и старческого возраста имеется дефицит цианкобаламина, обусловленный другими, не связанными с приемом метформина причинами, способный привести к развитию неврологической симптоматики. Подтверждена целесообразность использования витаминов

группы В и при других поражениях периферической нервной системы – например, у пациентов с алкогольной полиневропатией, протекающей как с поражением миелиновой оболочки, так и по типу аксонопатии. Меньше оснований ожидать позитивных результатов приема витаминов группы В при алкогольной болевой полиневропатии, вызванной поражением тонких нервных волокон, поскольку у таких пациентов часто определяется нормальное содержание тиамин в организме и поражение нервной системы, вероятно, обусловлено непосредственным нейротоксическим действием алкоголя и продуктов его метаболизма [7].

Эффективен тиамин при полиневропатиях, обусловленных его дефицитом в организме при нарушении всасывания, патологии желудочно-кишечного тракта, нехватке витаминов в пищевом рационе. Восполнение тиамин способно уменьшить выраженность невропатического синдрома у пациентов с тропической сенсорной атактической полиневропатией. Такая полиневропатия проявляется поражением чувствительных волокон, атаксией, двусторонней невропатией зрительных и слуховых нервов, распространена в странах Африки и Центральной Америки и обусловлена нарушением витаминного обмена вследствие избыточного приема в пищу маниока – растения семейства молочаев [8].

Системное применение витаминов группы В, прежде всего пиридоксина, показано пациентам с локальным компрессионным поражением периферических нервов, в частности синдромом карпального канала. Этот метод лечения продемонстрировал свою эффективность в сочетании с локальным введением кортикостероидов, противоотечных препаратов, а также хирургической декомпрессией.

Цианкобаламин также может быть рекомендован пациентам с невропатическим болевым синдромом, обусловленным полиневропатиями диабетической и другой этиологии. Подтверждена целесообразность одновременного использования витаминов группы В и противоэпилепти-

ческих средств с целью купирования невропатической боли. Клинические испытания показали эффективность и хорошую переносимость терапии прегабалином (75 или 150 мг) и метилкобаламином (1500 мкг) у пациентов с невропатическим болевым синдромом. Значительные положительные результаты и отсутствие взаимодействия между препаратами позволили авторам рекомендовать указанную комбинацию для клинического применения.

Несомненный интерес представляет возможность назначения витаминов группы В пациентам со скелетно-мышечными синдромами, в частности спондилогенной дорсопатией. Витамины обладают собственной противоболевой активностью, способствуют активации репаративных процессов в поврежденных нервных стволах, потенцируют действие противоболевых средств. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования позволили установить, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в комбинации с тиамин, пиридоксин и цианкобаламином оказывали значительно более выраженное обезболивающее действие по сравнению с монотерапией НПВП у пациентов с остеоартрозом коленных суставов [9]. Кроме того, сокращалась длительность периода обострения, сроки лечения и уменьшалась потребность в дополнительном обезболивании. Проведение комбинированной терапии позволяло пролонгировать период ремиссии у некоторых пациентов как с изолированной дорсопатией, так и с компрессионной радикулопатией [10]. Указанные преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией препаратами НПВП были зафиксированы в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с хронической неспецифической мышечно-скелетной поясничной болью [11]. Кроме того, комбинация НПВП и тиамин, пиридоксина и цианкобаламина оказалась эффективной при купировании болевых синдромов другой этиологии, в частности при костно-скелетной травме.



Цереброваскулярная патология

В настоящее время в качестве самостоятельного значимого фактора риска развития ишемического инсульта рассматривается повышенное содержание в крови гомоцистеина, которое ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки. У пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта, в первую очередь кардиоэмболического. В этой связи в качестве одного из средств профилактики острой церебральной ишемии рассматривается возможность использования витаминов группы В, принимающих участие в метаболизме гомоцистеина [12].

В одно из первых рандомизированных исследований, посвященных применению цианокобаламина, пиридоксина и фолиевой кислоты (VISP), было включено 3680 пациентов, перенесших острый ишемический инсульт [12]. Указанную комбинацию препаратов в различных дозировках пациенты получали на протяжении 24 месяцев. Авторы не смогли установить снижение числа случаев ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на фоне более активной терапии. Однако было убедительно продемонстрировано: чем выше исходная концентрация гомоцистеина, тем выше риск развития сосудистых заболеваний, что, по мнению авторов, потребовало проведения дальнейших исследований. Последующее исследование VITATOPS позволило установить, что назначение пациентам, перенесшим ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, цианокобаламина (0,5 мг), пиридоксина (25 мг) и фолиевой кислоты (2 мг) на протяжении шести месяцев привело к достоверному снижению концентрации в крови гомоцистеина [13]. Одновременно в группе больных, получавших лечение, наблюдалось достоверно меньшее количество

транзиторных ишемических атак. Несмотря на это, существенных отличий содержания в крови маркеров воспаления (С-реактивного белка, молекул клеточной адгезии, фактора фон Виллебранда, селективных) на фоне лечения зарегистрировано не было. Такая диссоциация, по мнению авторов, обусловлена тем, что механизмы повышения сердечно-сосудистого риска при гипергомоцистеинемии реализуются вне зависимости от содержания в крови маркеров воспаления. Рассматривается возможность применения витаминов группы В для предупреждения ишемического инсульта у больных с гипергомоцистеинемией, вероятно, в комбинации с другими препаратами. Кроме того, имеются данные о том, что цианокобаламин уменьшает выраженность когнитивных нарушений и депрессии у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт [14].

Когнитивные нарушения и деменция

Значительное число исследований посвящено изучению эффективности применения витаминов группы В с целью предупреждения прогрессирования когнитивных нарушений. Предпосылками для их назначения стали нарушение содержания витаминов в крови у пожилых людей, особенности пищевого рациона (преобладание растительной пищи), наличие заболеваний, связанных с нарушением усвоения витаминов, цереброваскулярные заболевания, обусловленные гипергомоцистеинемией. Была продемонстрирована связь между гипергомоцистеинемией и риском развития деменции [15]. Следует иметь в виду связь между снижением содержания в крови цианокобаламина у пожилых людей и неврологическими (в первую очередь когнитивными) и соматическими расстройствами. Предполагается роль генетических факторов, с которыми связаны особенности усвоения витаминов в организме, их распределение в тканях и метаболизм, в частности, цианокобаламина. Рандомизированные клинические исследования, в которых изучалась возможность за-

медления когнитивного снижения вследствие уменьшения концентрации в крови гомоцистеина, продемонстрировали противоречивые результаты. Ряд исследований подтвердил наличие положительного эффекта применения цианокобаламина вместе с фолиевой кислотой [16]. На фоне лечения было отмечено улучшение памяти и замедление прогрессирования снижения скорости обработки информации. Неоднородность результатов может быть обусловлена различной исходной концентрацией гомоцистеина и цианокобаламина в сыворотке крови, особенностями метаболизма препаратов в организме, различиями их суточных дозировок и, вероятно, неоднородностью причин когнитивных нарушений у наблюдавшихся больных.

Исходя из сведений о том, что гипергомоцистеинемия является фактором риска не только цереброваскулярных заболеваний, но и болезни Альцгеймера, предпринимались попытки лечения таких пациентов комбинацией цианокобаламина и пиридоксина. После терапии, проводимой на протяжении 24 месяцев, было отмечено не только улучшение эпизодической и семантической памяти и результатов по Краткой шкале оценки психического статуса, но и замедление процессов атрофии мозгового вещества (по результатам анализа магнитно-резонансной томограммы). Наиболее выраженного результата достигли пациенты с исходно высокой концентрацией гомоцистеина. Следует отметить, что в исследование были включены больные с умеренными когнитивными нарушениями. Важным является своевременное начало терапии, поскольку прием цианокобаламина по 1 мг/сут. у пациентов с умеренно тяжелой сосудистой или альцгеймеровской деменцией положительного эффекта не продемонстрировал [17]. Интересно, что цианокобаламин не только замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у многих пациентов, но и предотвращает атрофию серого вещества, в частности, при болезни Альцгеймера на стадии мягких когнитивных нарушений. Важна также клиническая и

прогностическая значимость такого нейропротективного действия витамина.

Результаты анализа 43 исследований показали эффективность цианкобаламина в дозе 1 мг/сут. при различных видах когнитивных расстройств и деменции (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистой деменции, метаболических расстройствах), в первую очередь у больных с исходным снижением его концентрации в сыворотке крови менее 150 пмоль/л [18]. Следует отметить методологическую сложность выявления когнитивных нарушений, обусловленных дефицитом цианкобаламина. Концентрация витамина в сыворотке крови может быть в норме, что создает ложное впечатление об отсутствии нарушений его метаболизма, тогда как содержание в эритроцитах оказывается значительно ниже нормы (это, в частности, характерно для сахарного диабета). Учитывая связь между гипергомоцистеинемией и риском развития деменции, а также способность цианкобаламина и пиридоксина нормализовать его концентрацию в крови, требуются дополнительные исследования для определения контингента пациентов, у которых можно ожидать хороших результатов применения витаминов группы В.

Метаболические расстройства

Дефицит витаминов группы В может возникать в силу широкого спектра причин: алиментарных (злоупотребление алкоголем, вегетарианство, нарушения пищевого поведения у пациентов с деменцией, психическими заболеваниями, в частности нейрогенной анорексией), нарушения всасывания (состояние после резекции желудка или тонкого кишечника, атрофический гастрит, болезнь Крона), лекарственных взаимодействий (прием метформина, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-рецепторов, колхицина, некоторых антибиотиков и противосудорожных препаратов), врожденных нарушений метаболизма, повышенной потребности (беременность).

Назначение Мильгаммы пациентам с диабетической полиневропатией сроком на шесть недель приводило к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, улучшению состояния поверхностной и глубокой чувствительности

Тяжелая форма поражения центральной нервной системы – понтинный миелолиз, морфологическим субстратом которого является осмотическая демиелинизация центрально расположенных волокон основания моста мозга. В большинстве случаев понтинный миелолиз возникает на фоне систематического употребления алкоголя, однако возможно его развитие у пациентов с поражением печени, нарушениями питания, не страдающих алкоголизмом. У таких пациентов к миелолизу приводит слишком быстрая коррекция имеющейся гипонатриемии, которая может быть обусловлена разнообразными причинами. Вместе с тем в настоящее время определяющая роль в патогенезе отводится дефициту тиамина и дисфункции клеточных мембран, обеспечивающих регуляцию осмотического давления. Определенное значение имеют нарушение всасываемости тиамина, его ускоренный метаболизм, печеночная дисфункция. В клинической картине понтинного миелолиза наблюдаются признаки поражения мозгового ствола (глазодвигательные, бульбарные), двигательные расстройства (акинетико-ригидный синдром, кататония, тремор, мышечная дистония) и угнетение сознания, хотя симптоматика может быть выражена минимально или отсутствовать вовсе. В некоторых случаях поражается головной и спинной мозг вне области мозгового ствола (экстрапонтинный миелолиз), выявляемый при проведении магнитно-резонансной томографии без контрастного усиления [19]. Возможна генерализация демиелинизирующего процесса с вовлечением волокон периферической и центральной нервной системы, что, вероятно, обусловлено в числе прочих причин аутоиммунным процессом [20].

Одновременное применение Мильгаммы с НПВП у пациентов с поясничной болью позволяло купировать болевой синдром в более короткие сроки, чем монотерапия противоболевыми средствами

Лечение включает постепенную коррекцию гипонатриемии, причем темпы восстановления концентрации натрия в крови не должны превышать 20 мЭк/л в сутки. При необходимости корректируются другие показатели кислотно-основного равновесия и парентерально вводится тиамин по 200 мг три раза в сутки, допустимо его применение одновременно с другими витаминными препаратами (цианкобаламином, пиридоксином, аскорбиновой кислотой). В случае аутоиммунной природы демиелинизации положительный эффект достигается проведением иммуносупрессивной терапии с одновременным назначением витаминов группы В.

Одной из наиболее тяжело протекающих форм осложнений дефицита тиамина является энцефалопатия Гайе-Вернике – тяжелое, но потенциально курабельное состояние, которое наблюдается у 30–40% пациентов с понтинным миелолизом. Традиционно считалось, что дефицит тиамина, лежащий в его основе, патогномоничен для систематического злоупотребления алкоголем [21]. В настоящее время установлено, что причиной могут быть разнообразные перечисленные выше состояния. Диагноз устанавливается на основании анамнестических сведений, клинической картины (глазодвигательные, мозжечковые нарушения, когнитивные расстройства и характерные нарушения памяти) и подтверждается снижением концентрации тиамина в сыворотке крови. Характерно поражение дорсомедиальных ядер таламуса, в половине случаев наблюдается вовлечение в патологический процесс медиальных отделов таламуса, периакведуктального серого вещества, мамиллярных тел, реже – червя мозжечка. Поражение и последующая гибель нейронов обусловлены митохондри-



альной дисфункцией, резким угнетением энергопродукции вследствие нарушения биохимических реакций, в которых тиамин принимает участие в качестве кофактора.

Патогенетическая терапия подразумевает парентеральное применение тиамина по 200 мг три раза в сутки, предшествующее введению раствора глюкозы, коррекцию водного и электролитного (в первую очередь магния) баланса. Учитывая возможность дефицита и других витаминов группы В, обусловленного основным заболеванием, целесообразно назначение цианкобаламина и пиридоксина [22]. Прием витаминов продолжается на протяжении трех-пяти суток, при необходимости курс терапии может быть продлен. Лицам, злоупотребляющим алкоголем, с несбалансированной диетой, другими факторами риска развития дефицита витаминов группы В, целесообразно превентивно вводить эти микронутриенты в пищевой рацион.

Тяжелые метаболические расстройства возникают у длительно голодавших пациентов, которым неадекватно быстро в организм вводят значительное количество калорийных продуктов питания. Такой переход от голодания к насыщению сопровождается массивным поступлением в клетки различного количества глюкозы и электролитов (калия, фосфатов, магния), при этом их концентрация в крови резко уменьшается. Вследствие активации процессов анаболизма возрастает потребность в тиаминах и концентрация его в сыворотке крови также значительно снижается [23]. Из-за нарушения функций многих органов и систем организма, в том числе центральной нервной системы, развивается тяжелое, жизнеугрожающее состояние с развитием синдрома Вернике-Корсакова. Соответственно, при лечении таких пациентов требуется постепенное увеличение калорийности рациона, строгая коррекция электролитного и водного баланса, а также назначение тиамина и, вероятно, других витаминов. Нарушение усвоения витаминов в организме даже в случае их достаточного поступле-

ния извне возможно при приеме некоторых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы. Имеются также данные о снижении концентрации в крови цианкобаламина с последующим развитием полиневропатии у пациентов, получающих заместительную терапию по поводу болезни Паркинсона. Риск развития полиневропатии повышен при применении препарата изониазида, в особенности у пациентов, получающих лечение антиретровирусными препаратами по поводу сопутствующего СПИДа. Считается, что поражение периферической нервной системы в данной ситуации обусловлено нарушением обмена пиридоксина. Дефицит витаминов группы В (прежде всего пиридоксина) наблюдается на фоне приема противоэпилептических препаратов, преимущественно индукторов печеночных ферментов (карбамазепина, фенитоина) [24]. Поражение периферической нервной системы – частое осложнение применения цитостатиков (цисплатина, винкристина) [25]. Риск поражения нервной системы возрастает при длительных сроках терапии, сопутствующих тяжелых соматических и аутоиммунных заболеваниях, нарушении питания. Нередко на протяжении длительного периода времени нарушения витаминного обмена протекают без развернутой клинической картины, что затрудняет своевременную диагностику и раннее начало терапии. Превентивное действие в отношении развития полиневропатии оказывает прием витаминов группы В, в первую очередь пиридоксина.

Препараты витаминов группы В в лечении заболеваний нервной системы

На сегодняшний день оптимальной комбинацией витаминов группы В является препарат Мильгамма, одна ампула которого для парентерального введения содержит 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1 мг цианкобаламина. Комбинация указанных препаратов создана таким образом, что витамины, будучи весьма ак-

тивными в химическом отношении соединениями, не реагируют друг с другом и сохраняют в растворе свои свойства. Одно драже препарата Мильгамма композитум для перорального приема содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина гидрохлорида. Накоплен значительный клинический опыт использования Мильгаммы у пациентов с заболеваниями нервной системы.

Назначение Мильгаммы пациентам с диабетической полиневропатией сроком на шесть недель приводило к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, улучшению состояния поверхностной и глубокой чувствительности [26]. Результаты клинического осмотра больных и полуколичественной оценки интенсивности болевого синдрома подтверждались результатами электромиографии и электронейрографии. Положительный эффект установлен как в отношении болевой формы диабетической полиневропатии, так и имеющихся двигательных нарушений. Практический интерес представляют результаты исследования назначения Мильгаммы композитум пациентам с вегетативной (кардиальной) диабетической полиневропатией [27]. Авторы продемонстрировали значительное улучшение показателей вариабельности сердечного ритма, отражающего состояние вегетативной нервной системы. Одновременно уменьшалась выраженность и других вегетативных нарушений, в частности дисфункции желчевыводящих путей. Мильгамма композитум назначалась на протяжении 12 недель в комбинации с препаратом тиоктовой кислоты.

Установлена клиническая эффективность Мильгаммы при лечении пациентов с поясничной болью, ее одновременное применение с НПВП позволяло купировать болевой синдром в более короткие сроки, чем монотерапия противобольными средствами [28]. Комбинированная терапия давала возможность уменьшить суточные дозы противобольных препаратов, а также сократить длительность их приема. В последующем было установлено, что комбинированная терапия снижает

потребность в применении НПВП, достоверно уменьшает риск развития повторных обострений эпизодов поясничной боли, увеличивает сроки ремиссии [29]. Имеются также сведения об успешной терапии Мильгаммой при других формах полиневропатий, в частности алкогольной, при

невропатических болевых синдромах и иных заболеваниях нервной системы. Мильгамма характеризуется хорошей переносимостью. Так, анафилактическая реакция на тиамин встречается крайне редко. Чаще наблюдаются локальные аллергические реакции в виде крапив-

ницы, кожной сыпи, отека Квинке.

Таким образом, имеющиеся сведения позволяют рассматривать Мильгамму и Мильгамму композитум в качестве средств патогенетической терапии широкого спектра заболеваний периферической и центральной нервной системы. ■

Список литературы

1. Kousar S., Sheikh M., Asghar M. Antiglycation activity of thiamin-HCl and benfotiamine in diabetic condition // J. Pak. Med. Assoc. 2012. Vol. 62. №10. P. 1033–1038.
2. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diab. 1996. Vol. 104. №4. P. 311–316.
3. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. №10. P. 600–605.
4. Xu Q., Pan J., Yu J. et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2013. Vol. 101. №2. P. 99–105.
5. Kos E., Liszek M.J., Emanuele M.A. et al. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus // Endocr. Pract. 2012. Vol. 18. №2. P. 179–184.
6. Pierce S.A., Chung A.H., Black K.K. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy // Ann. Pharmacother. 2012. Vol. 46. №11. P. 1470–1476.
7. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // Ann. Neurol. 2003. Vol. 54. №1. P. 19–29.
8. Adamolekun B. Thiamine deficiency and the etiology of tropical ataxic neuropathy // Int. Health. 2010. Vol. 2. №1. P. 17–21.
9. Chiu C., Low T., Tey Y. et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial // Singapore Med. J. 2011. Vol. 52. №12. P. 868–873.
10. Batysheva T.T., Otcheskaya O.V., Khozova A.A. et al. Efficacy of the combination of Arthrosan and Combilipen in patients with acute lower spinal pain // Neurosci. Behav. Physiol. 2013. Vol. 43. №2. P. 240–243.
11. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–S300.
12. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. №5. P. 565–575.
13. Dusitanond P., Eikelboom J.W., Hankey G.J. et al. Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial // Stroke. 2005. Vol. 36. №1. P. 144–146.
14. Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R. et al. Effects of vitamin B₁₂ supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke // Int. Psychogeriatr. 2013. Vol. 25. №3. P. 508–510.
15. Smith A.D. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? // Food Nutr. Bull. 2008. Vol. 29. Suppl. 2. P. S143–172.
16. Walker J., Batterham P.J., Mackinnon A.J. et al. Oral folic acid and vitamin B₁₂ supplementation to prevent cognitive decline in community dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. №1. P. 194–203.
17. Kwok T., Lee J., Law C.B. et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people // Clin. Nutr. 2011. Vol. 30. №3. P. 297–302.
18. Moore E., Mander A., Ames D. et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review // Int. Psychogeriatr. 2012. Vol. 24. №4. P. 541–556.
19. Hornik A., Rodriguez Porcel C., Agha C. et al. Central and extrapontine myelinolysis affecting the brain and spinal cord. An unusual presentation of pancreatic encephalopathy // Front. Neurol. 2012. Vol. 3. P. 135–141.
20. Menon B., Bedi S.S., Rao G.U. Combined central and peripheral demyelination // J. Neurosci. Rural. Pract. 2014. Vol. 5. №1. P. 78–80.
21. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A. et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. №12. P. 1408–1418.
22. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. Leicester: British Psychological Society, 2011. P. 4–54.
23. Maiorana A., Vergine G., Coletti V. et al. Acute thiamine deficiency and refeeding syndrome: similar findings but different pathogenesis // Nutrition. 2014. Vol. 30. №7–8. P. 948–952.
24. Mintzer S., Skidmore C.T., Sperling M.R. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs // Epilepsy Behav. 2012. Vol. 4. №3. P. 341–344.
25. Talebian A., Goudarzi R.M., Mohammadzadeh M. et al. Vincristine-induced cranial neuropathy // Iran J. Child Neurol. 2014. Vol. 8. №1. P. 66–68.
26. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. №9. С. 30–32.
27. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Ростов И.А. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // Лечащий врач. 2009. №1. С. 23–29.
28. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. №10. С. 30–35.
29. Батышева Т.Т., Отчешская О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов Артрозан и Комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. №9. С. 41–44.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 49/2014, 52–58.

МИЛЬГАММА

НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

B₆

Участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Обеспечивает синаптическую передачу.

B₁₂

Участвует в синтезе миелиновой оболочки. Обладает анальгетическим действием.

B₁ бенфотиамин

Обеспечивает аксональный транспорт. Участвует в синтезе АТФ. Патогенетическая терапия.

СПЕЦИАЛЬНЫЙ СОСТАВ КАЖДОЙ ФОРМЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ И ЗАЩИТЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН!

- Блокирует 4 пути гипергликемического повреждения
- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Предотвращает развитие и прогрессирование диабетической полиневропатии
- Применяется в 27 странах мира

Ампулы с лидокаином

B1 - 100 мг
B6 - 100 мг
B12 - 1000 мкг



PK-LC-5-N-015940 15.02.10

Таблетки

B1 бенфотиамин - 100 мг
B6 - 100 мг



PK-LC-5-N-015507 15.01.10

Таблетки

B1 бенфотиамин - 300 мг



PK-LC-5-N-015403 07.11.11



Вёрваг Фарма
Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ
в Республике Казахстан и Средней Азии
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99

Клинический разбор двух случаев рефрактерного эпилептического статуса генерализованных судорожных припадков



Карлов В.А.¹, Жидкова И.А.¹, Власов П.Н.¹, Гладов Б.П.¹, Подгорная О.А.², Уханова С.В.²
¹ Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва
² Городская клиническая больница №6, г. Москва

Представлен клинический разбор 2 наблюдений рефрактерного эпилептического статуса генерализованных судорожных припадков. Обсуждаются причины неэффективности медицинской помощи на догоспитальном этапе. Проанализированы особенности ведения пациентов с учетом современных стандартов лечения и возможности применения внутривенных форм антиэпилептических препаратов в комбинации с препаратами общей анестезии. Обсуждена тактика дальнейшего лечения.

Введение

В настоящее время эпилептический статус (ЭС) определяется как состояние, при котором следующий припадок наступает тогда, когда еще остаются нарушения, вызванные предшествующим приступом, главным образом подавление сознания. ЭС является качественно новым состоянием, характеризующимся глубокой депрессией системы противоэпилептической защиты [1]. По данным American Epilepsy Society, ЭС

должен определяться как длящаяся 5 мин. или более электрографическая эпилептическая активность и/или повторяющаяся судорожная активность без восстановления между приступами [2].

Тактика ведения пациента зависит от периода ЭС. В раннем периоде ЭС (0–30 мин.) используют производные бензодиазепинов, в период установившегося ЭС (30–90 мин.) – инъекционные формы антиэпилептических препаратов (АЭП), при

рефрактерном ЭС (>90 мин.) – препараты общей анестезии [3].

Большой вклад в изучение патофизиологии, клинических проявлений, терапии и организации помощи при судорожном ЭС был сделан в нашей стране, когда в конце 60-х годов была разработана стратегия ургентной терапии ЭС, которая позволила существенно снизить летальность при данной патологии, – практически в 3 раза (с 20–25 до 5–7%) [1].

По данным разных исследований,

Таблица 1. Комплекс диагностических обследований при ЭС

Для всех пациентов	Для части пациентов (принимая во внимание клиническую картину)
Уровень глюкозы капиллярной крови Мониторирование оксигенации головного мозга Мониторирование жизненно важных функций КТ головного мозга (подходит для большинства случаев) Лабораторные тесты: общий анализ крови, биохимический анализ крови (основные показатели), концентрация АЭП в крови Непрерывный ЭЭГ-мониторинг	МРТ головного мозга Люмбальная пункция Комплексное токсикологическое исследование, включая препараты, которые часто вызывают припадки (изониазид, трициклические антидепрессанты, теофиллин, кокаин, симпатомиметики, алкоголь, органофосфаты и циклоспорин) Другие лабораторные тесты: печеночные пробы, коагулограмма и газовый состав крови, мониторинг показателей мочи и крови

Таблица 2. Основные характеристики АЭП для внутривенного применения, используемых в России

АЭП	Механизм действия	Эффективная доза	Эффективен для купирования	Время достижения C_{max}	Время полувыведения ($T_{1/2}$)	Противопоказания	Ранние нежелательные явления
Вальпроевая кислота	Множественный, преимущественно активизирует ГАМКергическую трансмиссию	Струйно 1000 мг и более (10–30 мг/кг); в/в капельно со скоростью 5–10 мг/кг/ч.	Всех типов приступов	Несколько минут	6–16 ч.	Гепатопатия, острый панкреатит	Тошнота, рвота, абдоминальная боль
Леветирацетам	Через воздействие на SV2A, замедляет прохождение Ca^{++} через каналы N-типа	В/в струйно медленно или в/в капельно 1000–4000 мг/сут.	Парциальных и вторично-генерализованных приступов	15 мин.	7 ± 1 ч.	Возраст до 4 лет	Сонливость, головокружение, утомляемость, тошнота
Лакосамид	Через CRMP-2 осуществляет контроль экспрессии медиаторов синаптической передачи, увеличивает медленную инактивацию натриевых каналов мембраны	В/в струйно медленно 200–400 мг (400 мг/сут.)	Парциальных и вторично-генерализованных приступов	15 мин.	13 ч.	Атрио-вентрикулярная блокада II или III степени	Сонливость, головокружение, утомляемость, тошнота, диплопия

Примечание. В/в – внутривенно.

частота ЭС варьирует от 15 до 20 на 100 тыс. населения [4–6], а все случаи могут быть условно разделены на три группы: ЭС – результат обострения/декомпенсации ранее существовавшей эпилепсии, ЭС – дебют эпилепсии, ЭС – проявление острого поражения ЦНС (острый симптоматический статус). Также много иных экзо- и эндогенных факторов могут способствовать развитию ЭС (пропуск приема АЭП, их резкая смена, депривация сна и др.) [1].

Существуют европейские и американские рекомендации по лечению ЭС [2, 3].

В каждом случае ЭС необходимо провести определенный комплекс диагностических обследований (табл. 1) [7].

На практике терапевтический выбор будет зависеть от ряда факторов, основными из которых являются этиология и семиология ЭС, а также его течение. Именно на них построена практическая классификация ЭС, позволяющая оценить ситуацию с точки зрения диагноза, прогноза и лечения [8].

За последние несколько лет как в России, так и за рубежом существенно увеличилось количество инъекционных форм АЭП: леветирацетам (кепра), лакосамид (вимпат), препараты вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс), которые существенно расширяют возможности терапии urgentных судорожных состояний (табл. 2). Предварительные результаты применения их в России были опубликованы [9, 10], однако требуется дальнейшее накопление данных.



Рисунок 1. КТ головного мозга больной Т., 59 лет. Обширная викарная киста правой лобной доли, сообщающаяся с боковым желудочком. Регионарная наружная гидроцефалия справа. Фокальная корковая дисплазия в правой теменной области

Приводим клинические наблюдения.

Больная Т., 59 лет, диагноз: симптоматическая фокальная эпилепсия с правосторонним лобным очагом. Состояние после удаления менингиомы в 2009 г.

Серия фокальных моторных приступов с вторичной генерализацией от 11.11.2013 г.

Рефрактерный ЭС вторично-генерализованных судорожных приступов от 14.11.2013 г. Фокальная корковая дисплазия правой теменной области (рис. 1).

Хронический алиментарно-токсический гепатит (по данным анамнеза).

Наследственность по эпилепсии не отягощена. В анамнезе хронический алиментарно-токсический гепатит как следствие регулярного приема липримара (аторвастатин) 10 мг на протяжении 8 мес., диагноз установлен в августе 2013 г. В 2009 г. больная была оперирована по поводу менингиомы правой лобной доли (радикальная операция). Дебют эпилепсии – с фокальных приступов в январе 2013 г. Припадки характеризовались поворотом головы и глазных яблок влево, тонико-клоническими судорогами в левых конечностях, потерей сознания. Был назначен карбамазепин (финлепсин) в дозе 600 мг/сут. Со слов пациентки, через 2–3 нед. появилась сыпь на предплечьях по типу крапивницы. Решив, что это связано с приемом карбамазепина, пациентка в феврале 2013 г. самостоятельно его отменила. На протяжении 9 мес. чувствовала себя хорошо, приступов не было, к врачам не обращалась. В сентябре выезжала на отдых в Грецию.

08.11.2013 г. госпитализирована скорой медицинской помощью в неврологическое отделение городской клинической больницы (ГКБ) №6 Бауманского района Москвы с диагнозом: состояние после серии судорожных приступов. В машине скорой помощи проводилась противосудорожная терапия: в/в струйно 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс), в/в струйно 20 мг раствора диазепема (сибазон). При поступлении в больницу находилась в состоянии медикаментозной седации, в неврологиче-

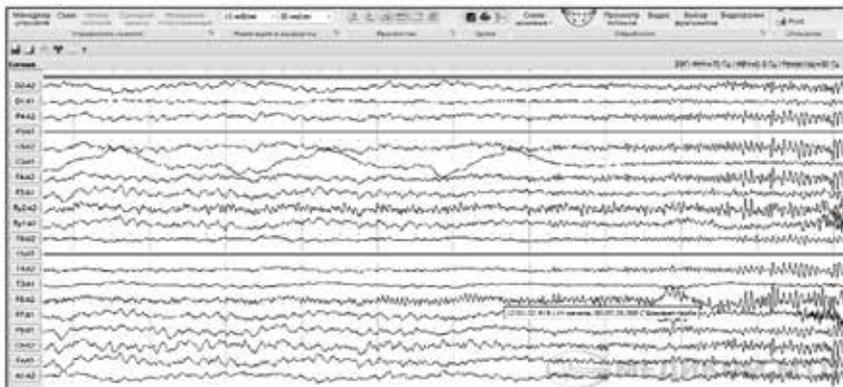


Рисунок 2. ЭЭГ больной Т., 59 лет, 14.11.2013 г. Диффузная медленноволновая активность; во время приступа регистрируется полушарно-латерализованная островолновая активность, исходящая из правой лобной области

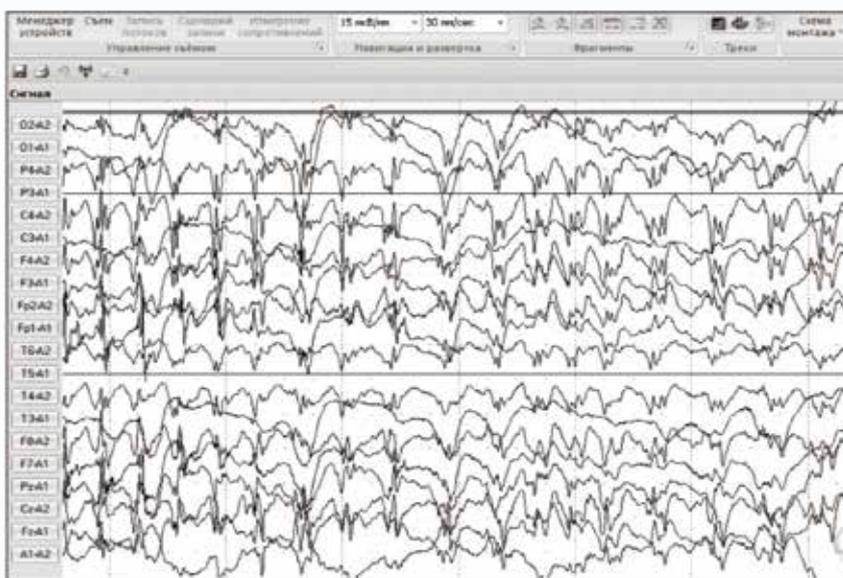


Рисунок 3. ЭЭГ больной Т., 59 лет. Эпизод генерализованной синхронной симметричной спайк-волновой полиспайк-волновой активности 3 в секунду

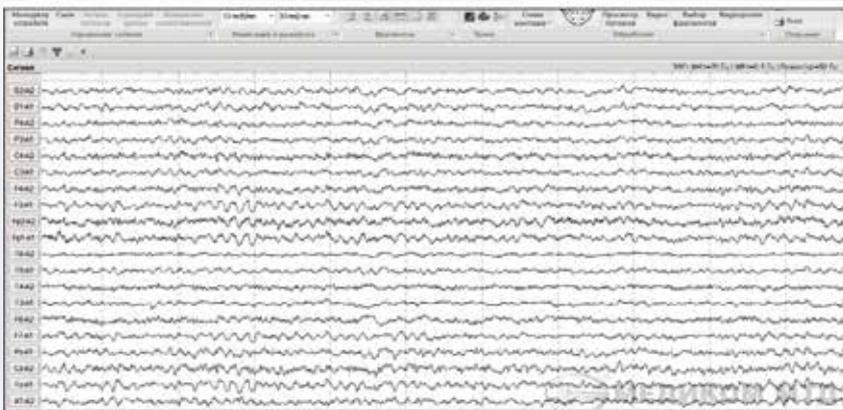


Рисунок 4. ЭЭГ больной Т., 59 лет, 15.11.2013 г. На фоне диффузной дезорганизации ритмов регистрируется доминирующий тета-ритм в лобных отведениях с некоторым преобладанием по амплитуде слева

ском статусе отмечалось повышение глубоких рефлексов слева. В отделении назначена симптоматическая терапия: в/в капельно 2500 мг 25% раствора магния сульфата, первое

введение в/в струйно 8 мг раствора дексаметазона, далее внутримышечно (в/м) по 8 мг 2 раза в сутки.

С 12.11 серии приступов повторялись, наблюдалась тенденция к их

Таблица 3. Динамика состояния больной Т. и терапия

Дата	Терапия	Эффект
08.11	В/в струйно 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс); в/в струйно 20 мг раствора диазепама (сибазон)	Купирование первой серии приступов
09–11.11	В/в капельно 2500 мг 25% раствора магния сульфата; первое введение в/в струйно 8 мг раствора дексаметазона, далее в/м по 8 мг 2 раза в сутки	Состояние без динамики
12.11	В/в капельно 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс) 2 раза в сутки; депакин хроно 500 мг 2 раза в сутки	Серии приступов повторяются с тенденцией к учащению
13.11	В/в капельно 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс) 2 раза в сутки, в/в струйно 20 мг раствора диазепама (реланиум) однократно, <i>per os</i> депакин хроно 500 мг 2 раза в сутки	Промежутки между приступами уменьшились, больная переведена в отделение нейрореанимации
14.11, 10 ч. 15 мин.	В/в капельно 3000 мг раствора вальпроата (конвулекс) в течение суток; в/м 8 мг раствора дексаметазона 3 раза в сутки; через <i>назогастральный зонд</i> 60 мл 50% раствора глицерола 3 раза в сутки; депакин хроно 500 мг 3 раза в сутки	Ранний ЭС. Каждые 5–7 мин. регистрировались фокальные приступы с вторичной генерализацией
14.11, 13 ч. 20 мин.	Больная интубирована, подключена к аппарату ИВЛ; в/в капельно 3000 мг раствора вальпроата (конвулекс) в течение суток; в/в капельно 1000 мг раствора тиопентала натрия	Рефрактерный ЭС. Время между приступами сократилось до 2–5 мин., длительность приступов возросла до 30–45 с.
14.11, 13 ч. 50 мин.	Продолжалось введение раствора тиопентала натрия	ЭС купирован
15.11	<i>Per os</i> депакин хроно 750 мг 2 раза в сутки; топамакс (таблетки) 100 мг 2 раза в сутки	В сознании. ЭС купирован. Приступы не повторялись. Экстубирована
18.11	<i>Per os</i> депакин хроно 750 мг 2 раза в сутки; топамакс (таблетки) 50 мг 2 раза в сутки	Приступов не было. Самостоятельное дыхание адекватное, гемодинамика стабильная

учащению. К лечению добавлен депакин хроно *per os* 500 мг 2 раза в сутки. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись фокальные приступы, длительностью до 10 с., с вторичной генерализацией, которые рецидивировали каждые 3–4 ч.

13.11 – в связи с уменьшением межприступного периода больная переведена в отделение нейрореанимации, где проводилась терапия в/в капельно 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс) 2 раза в сутки, в/в струйно 20 мг раствора диазепама (реланиум) однократно, продолжалось введение депакин хроно *per os* 500 мг 2 раза в сутки.

14.11, 10 ч. 15 мин. – каждые 5–7 мин. регистрировались фокальные моторные приступы с поворотом головы и глаз влево, тоническим напряжением преимущественно левых конечностей, длительностью до 10 с. Между приступами больная не приходила в сознание, в неврологическом статусе мышечный тонус снижен, глубокие рефлексы угнетены, S₂D, патологических стопных знаков нет. Диагностирован ЭС вторично-генерализованных судорожных приступов

лизованных судорожных приступов (рис. 2, 3). Лечение скорректировано: в/в капельно 3000 мг раствора вальпроата (конвулекс) в течение суток; в/м 8 мг раствора дексаметазона 3 раза в сутки; через *назогастральный зонд* депакин хроно 500 мг 3 раза в сутки; через *назогастральный зонд* 60 мл 50% раствора глицерола 3 раза в сутки.

14.11, 13 ч. 20 мин. – промежутки между приступами сократились до 2–5 мин., длительность приступов возросла до 30–45 с. ЭС квалифицируется как рефрактерный. Проведена интубация трахеи, пациентка подключена к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ введено в/в струйно 4 мг раствора ардуана однократно. Назначено в/в капельно 1000 мг раствора тиопентала натрия. В течение 30 мин. после терапии ЭС был купирован (рис. 4).

15.11 – проведена экстубация, после чего больная отключена от аппарата ИВЛ. Самостоятельное дыхание ровное, адекватное. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 76 в минуту. Учитывая наличие хронического алиментарно-

токсического гепатита, было решено использовать комбинацию препаратов топирамата с более низкими дозами вальпроевой кислоты. Назначено *per os*: депакин хроно 750 мг 2 раза в сутки; топамакс 100 мг 2 раза в сутки.

18.11 – состояние больной средней степени тяжести. Приступов нет. Сознание ясное, контактна, ориентирована полностью, хотя несколько заторможена. Отмечалось снижение корнеальных рефлексов. Бульбарных нарушений нет. Легкий левосторонний пирамидный синдром. В клинических и биохимических анализах крови – клинически приемлемые показатели, не более чем в 2,5 раза повышение уровня АСТ и АЛТ. Доза топамакса *per os* снижена до 50 мг 2 раза в сутки. Динамика состояния больной и терапия представлены в табл. 3.

Больная П., 21 года, диагноз: фармакорезистентная эпилепсия, формально криптогенная, фактически сочетающаяся в себе черты как идиопатической, так и симптоматической эпилепсии. Рефрактерный ЭС генерализованных судорожных присту-

пов от 20 и 21.11.2013 г.

На идиопатический характер эпилепсии указывали наследственность (брат отца больной страдает эпилепсией), а также наличие первично-генерализованных (атонических) припадков, на симптоматический – структурное поражение правого полушария (киста затылочной доли), эпигастральная аура и вторично-генерализованные приступы (рис. 5, 6).

Студентка двух вузов, инвалидности нет. Со слов матери, беременность и роды протекали без особенностей, росла и развивалась соответственно возрасту, фебрильные судороги, снохождение и сноговорение отрицает. Однако в раннем детстве наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. Видимо, в связи с этим в 2–3-летнем возрасте проводилась ЭЭГ.

Сама девочка рассказывала отцу, что в 10 лет у нее были эпизоды «отключения» сознания. К врачу не обращались. Первый генерализованный судорожный припадок развился в 15 лет в школе. Кроме того, были приступы в виде ощущения «удара по коленям», падала на колени, были также бессудорожные приступы в виде субъективных ощущений «помутнений», «наплывов», эпигастральной ауры. Частота приступов – до нескольких раз в месяц.

Последовательно принимала левитирацетам, препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, топирамат, ламотриджин, которые были не-

достаточно эффективны или же вызывали «нежелательные явления» (со слов больной). Однако больная часто самостоятельно прекращала прием препаратов, меняла дозы, режим приема, что объясняла появлением «побочных эффектов на все препараты». Официально у epileптолога на учете не состоит. Эмоционально лабильна, нередко приступы развиваются на фоне психоэмоциональных стрессовых факторов.

13.11.2013 г. на фоне самостоятельной внезапной отмены АЭП развился ЭС генерализованных судорожных припадков, по поводу которого госпитализирована в реанимационное отделение одного из неврологических стационаров Москвы, где была проведена терапия (выписка не

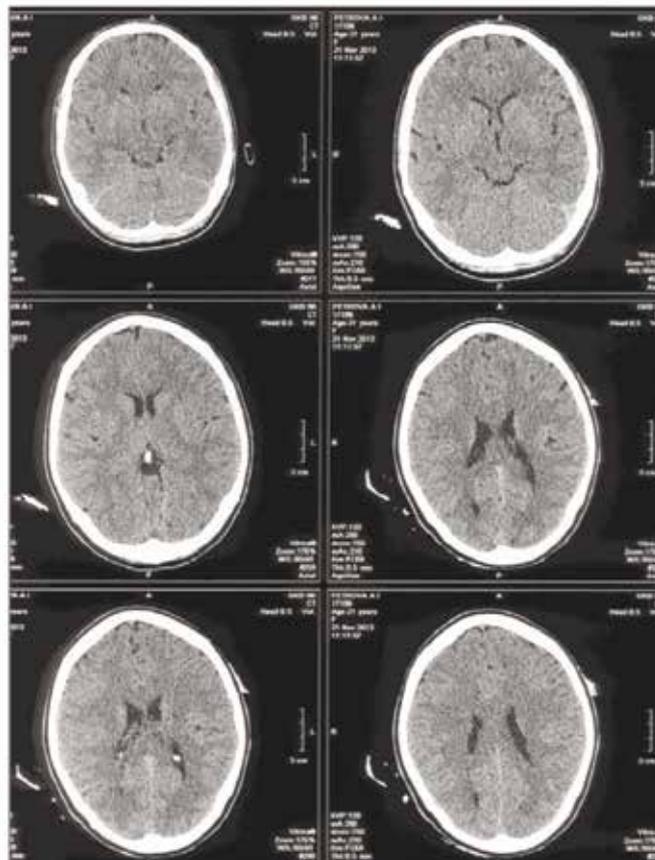


Рисунок 5. КТ головного мозга больной П., 21 года. Киста правого полушария: в затылочной доле справа – гиподенсивный очаг 4,7–8,6 мм, плотностью 8 ед. Н, с четким контуром

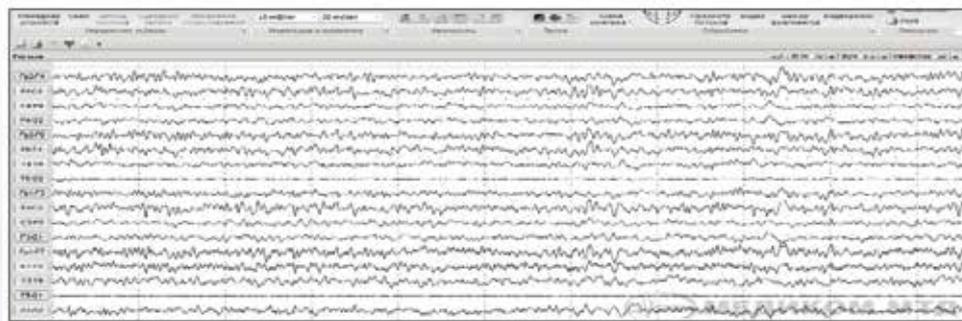


Рисунок 6. ЭЭГ больной П., 21 года. На фоне введения раствора тиопентала 1000 мг в/в капельно отмечается четкое устойчивое замедление в лобных отведениях с двух сторон с незначительным преобладанием по амплитуде слева

предоставлена), находилась на ИВЛ. В тот же день после купирования ЭС больная покинула отделение и самостоятельно стала принимать кепруру по 1000 мг 2 раза в сутки.

20.11 – во время занятий в институте развилась серия генерализованных судорожных приступов. С целью купирования приступа в медпункте вуза было введено в/в струйно 40 мг раствора диазепама (реланиум). В машине скорой медицинской помощи в/в струйно введено 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс) и повторно в/в струйно 40 мг раствора диазепама (реланиум).

20.11, 12 ч. 20 мин. – в связи с развившимся ЭС вторично-генерализованных судорожных припадков доставлена в отделение нейрореанимации ГКБ №6 Москвы, минуя приемное отделение.

20.11, 13 ч. – судорожные приступы, длительностью по 40–60 с., каждые 3–4 мин. Состояние было расценено как рефрактерный статус вторично-генерализованных судорожных приступов. Назначено в/в капельно 1000 мг раствора

Таблица 4. Динамика состояния больной П. и терапия

Дата	Терапия	Эффект
20.11, на догоспитальном этапе	В/в струйно введено 1000 мг раствора вальпроата (конвулекс); в/в струйно 80 мг раствора диазепама (реланиум)	ЭС
20.11, 13 ч. 00 мин., в стационаре	В/в капельно 1000 мг раствора тиопентала натрия; кеппра (таблетки) 1000 мг 2 раза в сутки	ЭС купирован. Сохранились единичные приступы
21.11, 21 ч. 30 мин.	Кеппра (таблетки) 1000 мг 2 раза в сутки; в/в капельно 40 мг раствора диазепама (реланиум)	Развился ЭС. Введение реланиума не дало эффекта
21.11, 22 ч.	В/в капельно 1000 мг раствора тиопентала натрия	ЭС купирован. Приступы не повторялись
22–25.11	Кеппра (таблетки) 1000 мг 2 раза в сутки	Приступов не было

тиопентала натрия. В течение часа ЭС купирован. Перорально через назогастральный зонд продолжалось введение кеппры 1000 мг 2 раза в сутки.

20.11, 22 ч. 40 мин. – зарегистрирован однократный вторично-генерализованный судорожный приступ.

21.11, 21 ч. 30 мин. – на фоне терапии кепрой 1000 мг 2 раза в сутки у больной вновь развилась серия вторично-генерализованных судорожных припадков, перешедших в ЭС. С целью купирования ЭС назначено введение в/в капельно 40 мг раствора диазепама (реланиум) в течение 30 мин., однако эффекта не получено.

21.11, 22 ч. – продолжались генерализованные судорожные припадки. Назначено в/в капельно 1000 мг раствора тиопентала натрия. В течение 30 мин. ЭС купирован.

22.11 – утром приступы не повторялись. Неврологический статус: сознание ясное, пациентка вялая, заторможенная. Менингеальных знаков нет. Горизонтальный среднеразмашистый нистагм в крайних отведениях, слабость конвергенции за счет OS. Девиация языка вправо. Акрогипергидроз. Продолжено применение per os кеппры 1000 мг 2 раза в сутки.

25.11 – на фоне терапии судороги не повторялись. Больная отказалась от дальнейшего лечения. Неврологический статус: сознание ясное, контактна, ориентирована, эмоционально лабильна, активна. Менингеальных знаков нет. Очаговой симптоматики не выявлено. Клинические и биохимические анализы крови без отклонений от нормы (табл. 4).

Обсуждение

Лечение рефрактерного ЭС генерализованных судорожных приступов у представленных 2 пациенток проводилось с использованием бензодиазепинов, вальпроатов и тиопентала натрия. Также в качестве дополнительного АЭП в первом случае был применен топирамат, а во втором – леветирацетам. После купирования ЭС и выписки из стационара первой пациентке рекомендована терапия 2 АЭП – вальпроатами и топираматом, а второй – монотерапия кепрой.

Эти 2 случая имеют общие черты: множественное фокальное поражение в первом наблюдении и сочетание черт идиопатической и симптоматической эпилепсии во втором; нарушение режима лечения; рефрактерность, благоприятный исход лечения достигнут только при сочетании вальпроатов и тиопентала.

В то же время каждый случай ЭС уникален. Первое наблюдение ввиду сопутствующей гепатопатии потребовало проведения дальнейшей терапии 2 АЭП (со снижением доз вальпроата и добавлением топирамата). Второе наблюдение не исключает истинную фармакорезистентность, судить о которой трудно из-за низкой приверженности терапии у пациентки. В дальнейшем может потребоваться углубленное хирургическое обследование.

То, что еще на этапе скорой медицинской помощи для купирования серии генерализованных судорожных приступов в первом случае было применено сочетание диазепама и

вальпроата, свидетельствует об определенной резистентности состояния, и прекращение припадков именно на фоне сочетания 2 АЭП может являться предиктором развития в последующем ЭС. После купирования серии/ЭС чрезвычайно важным является четкое использование подобранных доз АЭП.

Наличие конвулекса для внутривенного введения в укладке бригады скорой медицинской помощи позволяет начать патогенетическую терапию (серии/ЭС) еще на догоспитальном этапе. Такие свойства препарата, как высокая эффективность при всех типах приступов, хорошая переносимость, в частности отсутствие седативного эффекта, влияния на проводящую систему сердца, показатели гемодинамики и функции внешнего дыхания, позволяют считать его средством выбора на догоспитальном этапе при терапии серии/ЭС. Большое значение имеет также форма выпуска конвулекса в виде готового раствора для применения, что удобно в ургентной ситуации [10].

В то же время неэффективность 2 препаратов (бензодиазепинов и вальпроатов) на этапе скорой медицинской помощи в значительной степени свидетельствует о резистентности патологического состояния. Поэтому все пациенты с некупированным ЭС на догоспитальном этапе при поступлении в стационар фактически уже являются резистентными к терапии. ■

Список литературы находится в редакции

Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах



Ковров Г.В., Лебедев М.А.,
Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И.
Лаборатория патологии вегетативной нервной системы
I МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

В клинической практике нарушения сна, как правило, сочетаются с тревожно-депрессивными состояниями. Существующие исследования показывают тесную взаимосвязь нарушений сна с тревожными и депрессивными расстройствами [1, 2]. Показана четкая зависимость тяжести течения обеих групп заболеваний от сопутствующих расстройств сна [1]. В общесоматической практике распространенность инсомнии достигает 73% [3], в пограничной психиатрии клинически очерченная инсомния встречается в 65%, а изменения ночного сна по данным полисомнографии отмечаются в 100% случаев [4].

Сочетание нарушений сна и тревожных расстройств

Известно, что взаимосвязь нарушений сна с тревожными расстройствами отмечается, с одной стороны, когда нарушения сна могут провоцировать развитие тревожных расстройств [5], а с другой – когда начало тревожного расстройства предшествует началу нарушений сна. Жалобы на проблемы, связанные со сном, характерны для пациентов со всеми заболеваниями, входящими в группу тревожных расстройств. В случае большого генерализованного расстройства и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) нарушения сна являются одним из критериев, необходимых для постановки диагноза. Для развития нарушений сна в рамках тревожных расстройств существуют объективные причины, а именно: тревога проявляется повышенной корковой активацией, что влечет за собой трудность засыпания и поддержания сна.

В клинике тревога проявляется беспокойством, раздражительностью, двигательным возбужде-

нием, снижением концентрации внимания, повышенной утомляемостью [6].

Наиболее ярким проявлением тревожных расстройств является генерализованное тревожное расстройство (ГТР), которое диагностируется на основании наличия не менее чем 3-х из таких симптомов, как: двигательное беспокойство, повышенная утомляемость, трудность концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение, нарушения сна. Длительность заболевания должна составлять не менее 6 мес., симптомы должны вызывать психосоматический дискомфорт и/или социальную дезадаптацию.

Нарушения сна в данной ситуации являются одним из 6 диагностических критериев ГТР. Основным симптом ГТР – чрезмерная, устойчивая тревога, является главным фактором, предрасполагающим к развитию бессонницы. Бессонница и ГТР – тесно взаимосвязанные, как правило, коморбидные расстройства. Отличим бессонницы при тревожном расстройстве от первичной бессон-

ницы, не связанной с другими заболеваниями, является характер переживаний в процессе засыпания. В случае ГТР пациента беспокоят текущие проблемы [7] (работа, учеба, взаимоотношения), что и препятствует процессу засыпания. В случае первичной инсомнии беспокойство вызывает непосредственно само заболевание.

При полисомнографическом исследовании можно выявить изменения, характерные для инсомнии: увеличенное время засыпания, частые пробуждения, снижение эффективности сна, уменьшение его общей продолжительности.

Другой яркий пример тревожных расстройств – паническое расстройство, которое проявляется периодически возникающими состояниями выраженной тревоги (паники). Приступы сопровождаются явлениями деперсонализации и дереализации, а также выраженными вегетативными расстройствами. В поведении больного отмечается избегание ситуаций, в которых приступ возник впервые. Возможны появление страха одиночества, повтор приступа. Пани-

ческая атака возникает спонтанно, вне формальных ситуаций опасности или угрозы.

Паническое расстройство чаще встречается у женщин и, как правило, начинается в возрасте около 20 лет. Отличительной чертой панического расстройства являются спонтанные эпизоды панических атак, характеризующиеся приступами страха, тревоги и другими вегетативными проявлениями. Около 2/3 пациентов, страдающих этим расстройством, испытывают те или иные нарушения сна. Пациенты предъявляют жалобы на трудность засыпания, не восстанавливающий силы сон, а также на характерные ночные панические атаки. Необходимо отметить, что наличие тех или иных проблем, связанных со сном, может приводить к усугублению тревожных расстройств, в т.ч. и панического расстройства.

При полисомнографическом исследовании можно обнаружить частые пробуждения, снижение эффективности сна и сокращение его общей продолжительности [8]. Нередко можно наблюдать сочетание депрессии с тревожными расстройствами, в связи с чем существует вероятность того, что наличие других изменений структуры сна у пациентов с паническим расстройством связано с коморбидной депрессией, поэтому требуется исключение диагноза депрессии у пациентов с подобными нарушениями сна.

Сонный паралич, характерный для нарколепсии, также может возникать при паническом расстройстве. Он представляет собой двигательный паралич, возникающий при засыпании или пробуждении, во время которого пациенты испытывают страх, чувство сдавления в грудной клетке и другие соматические проявления тревоги. Данный симптом также встречается у пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами.

Ночные панические атаки – распространенное явление при этом заболевании [9]. Они проявляются внезапным пробуждением и всеми характерными для панических атак симптомами. Пробуждение проис-

ходит во время фазы медленного сна, что, вероятнее всего, исключает их связь со сновидениями. Также было установлено, что ночные атаки – показатель более тяжелого течения заболевания. Необходимо помнить, что пациенты, опасаясь повторения подобных эпизодов, лишают себя сна, что приводит к более серьезным расстройствам и в целом снижает качество жизни этих больных.

ПТСР – заболевание из группы тревожных расстройств, при котором нарушения сна являются диагностическим критерием. Нарушения сна при данном заболевании включают 2 основных симптома: ночные кошмары и бессонницу. Другими явлениями, присущими ПТСР и связанными со сном, являются: сомнамбулизм, сноговорение, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации. Выявляемые при полисомнографии изменения не являются специфичными и в некоторых случаях могут отсутствовать. К возможным изменениям относятся: увеличение представленности 1-й стадии сна, уменьшение представленности 4-й стадии сна. Также при ПТСР нередко обнаруживаются расстройства дыхания во сне.

Проявлением тревожных расстройств может быть и агорафобия, которая определяется как тревога, возникающая в ответ на ситуации, выход из которых, по мнению пациента, затруднителен. В клинической картине, как правило, присутствуют устойчивый страх больного оказаться в месте скопления людей, общественных местах (магазины, открытые площади и улицы, театры, кинотеатры, концертные залы, рабочие места), боязнь самостоятельных длительных поездок (на различных видах транспорта). Ситуационная составляющая синдрома агорафобии выражается в приуроченности фобических переживаний к определенным ситуациям и в страхе попадания в ситуации, в которых, по мнению больных, вероятно повторение тягостных ощущений. Часто агорафобическая симптоматика охватывает множество страхов различных

ситуаций, формируя панагорафобию – страх выхода из дома с развитием глубокой социальной дезадаптации. Наблюдаются попытки больного преодолеть собственные переживания, в неблагоприятных случаях происходит ограничение социальной деятельности.

Для специфических фобий характерна связь тревоги с определенными ситуациями (авиаперелеты, контакт с животными, вид крови и т.д.), также сопровождающаяся реакцией избегания. Пациенты критичны к своим переживаниям, тем не менее фобии оказывают значительное влияние на различные сферы деятельности больных. Встречаются следующие формы: кардиофобия, канцерофобия, клаустрофобия и др. Нарушения сна у этих пациентов носят неспецифический характер, а с точки зрения больного являются неосновным проявлением заболевания.

В целом наиболее частыми проявлениями нарушений сна при тревожных состояниях являются пресомнические расстройства. Начальная фаза сна состоит из 2-х компонентов: сонливости, своего рода влечения ко сну и собственно засыпания. Нередко у больных отсутствует желание спать, нет влечения ко сну, не наступает мышечное расслабление, приходится производить различные действия, направленные на то, чтобы уснуть. В других случаях влечение ко сну имеется, но снижена его интенсивность, сонливость приобретает прерывистый, волнообразный характер. Сонливость возникает, происходит расслабление мускулатуры, снижается восприятие окружающего, больной принимает удобную позу для засыпания, и появляется легкое дремотное состояние, но вскоре оно прерывается, в сознании возникают тревожные мысли и представления. В дальнейшем состояние бодрствования вновь сменяется легкой сонливостью и поверхностной дремотой. Подобные смены состояний могут повторяться несколько раз, приводят к эмоциональному дискомфорту, препятствующему наступлению сна.

У ряда больных переживания по поводу нарушенного сна могут приобретать сверхценно-ипохондрическую окраску и по механизмам актуализации выдвигаться на первый план, нередко возникает навязчивый страх бессонницы – агрипнофобия. Она обычно сочетается с тревожно-тягостным ожиданием сна, определенными требованиями к окружающим и созданием отмеченных выше особых условий для сна.

Тревожная депрессия характеризуется постоянным переживанием пациентом тревоги, чувства надвигающейся угрозы и неуверенности. Тревожные переживания меняются: беспокойство о своих близких, опасения по поводу своего состояния, своих действий. В структуру тревожной депрессии, как правило, входят тревожные опасения, переживание своей виновности, моторное беспокойство, суетливость, колебания аффекта с ухудшением в вечерние часы и соматовегетативные симптомы. Тревожный и тоскливый аффекты часто встречаются одновременно, во многих случаях невозможно определить, какой из них является у больного ведущим. Тревожная депрессия чаще всего встречается у лиц инволюционного возраста и протекает по типу затяжных фаз. Кроме того, она фактически является ведущим типом депрессий невротического уровня [10].

У пациента обнаруживаются разнообразные симптомы тревоги и депрессии. Вначале может выявляться 1 или несколько соматических симптомов (например, усталость, боль, нарушения сна). Дальнейший расспрос позволяет констатировать депрессивное настроение и/или тревогу.

Признаки тревожной депрессии:

- пониженное настроение;
- утрата интересов;
- выраженная тревога.

Часто выявляются также следующие симптомы:

- нарушения сна;
- физическая слабость и потеря энергии;

- утомляемость или снижение активности;
- трудности при концентрации, суетливость;
- нарушение концентрации внимания;
- возбуждение или заторможенность движений, или речи;
- расстройства аппетита;
- сухость во рту;
- напряженность и беспокойство;
- раздражительность;
- тремор;
- сердцебиение;
- головокружение;
- суицидальные мысли.

Часто при тревожной депрессии наблюдаются варианты пресомнических нарушений, при которых влечение ко сну выражено, сонливость быстро нарастает, и больной сравнительно легко засыпает, но через 5–10 мин. внезапно просыпается, сонливость полностью исчезает, и в дальнейшем в течение 1–2 ч. он не может заснуть. Этот период без сна характеризуется неприятными представлениями, мыслями, опасениями, отражающими в большей или меньшей степени переживаемую конфликтную ситуацию и реакцию на невозможность уснуть. Также наблюдается гиперестезия к сенсорным раздражителям. Страдающие подобной формой расстройства сна чрезвычайно болезненно реагируют на малейшие сенсорные раздражители, вплоть до вспышек аффекта.

Для нарушенного засыпания характерно удлинение дремотного периода. Это дремотное состояние часто сопровождается двигательными, сенсорными и висцеральными автоматизмами, резкими вздрагиваниями, яркими восприятиями звуков и зрительных образов, сердцебиениями, ощущениями мышечных спазмов. Часто эти явления, пробуждая больного, вызывают различные тягостные представления и страхи, приобретающие иногда навязчивый характер.

Нарушения сна и их полисомнографические проявления среди психических заболеваний наиболее

изучены для депрессивного расстройства. Среди нарушений сна при депрессивном расстройстве наиболее распространенным является инсомния. Тяжесть и длительность бессонницы – проявления более тяжелого депрессивного расстройства, а появление бессонницы в период ремиссии свидетельствует о скором возникновении повторного депрессивного эпизода [1]. Кроме того, расстройства сна при данном заболевании являются наиболее устойчивым симптомом. Тесная взаимосвязь данного расстройства с нарушениями сна объясняется биохимическими процессами, характерными для депрессии. В частности, при депрессивном расстройстве наблюдается снижение уровня серотонина, который играет роль в инициации фазы быстрого сна и организации дельта-сна [11]. Для депрессивного расстройства характерны следующие проявления нарушений сна: трудность засыпания [10], не восстанавливающий силы сон, как правило, уменьшенное общее время сна. Наиболее специфичными для депрессии симптомами являются частые ночные пробуждения и раннее окончательное пробуждение. Жалобы на трудность засыпания чаще наблюдаются у молодых пациентов, а частые пробуждения в большей степени свойственны пожилым [12].

При маскированной депрессии жалобы на нарушения сна могут быть единственным проявлением заболевания. При депрессии в отличие от первичной бессонницы наблюдаются жалобы на нарушения сна, типичные для данного заболевания: частые пробуждения, раннее утреннее пробуждение и др. [12].

При полисомнографическом исследовании наблюдаются следующие изменения: увеличение времени засыпания, снижение эффективности сна. Наиболее распространенными и специфичными для депрессивного расстройства симптомами являются укорочение латентного периода фазы REM-сна и уменьшение представленности дельта-сна. Было установлено, что пациенты с более высокой долей

дельта-сна дольше остаются в состоянии ремиссии по сравнению с пациентами, у которых наблюдается уменьшение доли дельта-сна [13].

Были предприняты попытки выявить возможность использования специфичных для депрессии нарушений сна в качестве маркеров депрессивного расстройства. В связи с неоднородностью проявлений нарушений сна данный вопрос остается не до конца разрешенным.

Также были выделены особенности нарушений сна при различных типах депрессии. Для больных с преобладанием тревожного компонента в большей степени характерны трудность засыпания и ранние пробуждения. При данном типе депрессии сюжеты сновидений связаны с преследованием, угрозами и др. Кроме того, у данных пациентов в целом наблюдался высокий уровень бодрствования перед засыпанием. Для депрессий с ведущим аффектом тоски наиболее свойственны ранние утренние пробуждения и сновидения статичных видов мрачного содержания. Для депрессии с аффектом апатии характерны ранние пробуждения и редкие, ненасыщенные сновидения. Также типичным для депрессий с апатическим аффектом является утрата ощущения границ между сном и бодрствованием. Пациенты с биполярным расстройством имеют схожую полисомнографическую картину [14].

Особенностями нарушения сна при биполярном расстройстве являются значительное уменьшение продолжительности сна в период маниакального эпизода и большая склонность пациентов к гиперсомнии при депрессивных эпизодах по сравнению с монополярным течением расстройства. Жалобы на нарушения сна при маниакальных эпизодах обычно отсутствуют.

Лечение

Для лечения тревожно-депрессивных расстройств применяются препараты различных фармакологических групп: транквилизаторы (в основном препараты бензодиазепинового ряда пролонгирован-

ного или короткого действия), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные стимуляторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты. Все эти препараты в той или иной степени оказывают влияние на сон человека, упрощая засыпание, уменьшая количество и длительность ночных пробуждений, тем самым действуя на процессы восстановления, протекающие во время ночного сна. При построении тактики лечения нарушений сна, сочетающихся с тревожно-депрессивными проявлениями, важно помнить, что инсомния сама по себе может увеличивать тревогу, ухудшать самочувствие, настроение, как правило, в утренние часы после плохого сна [15]. В связи с этим использование в лечении гипнотиков может быть перспективно при наличии в клинической картине преобладания симптомов инсомнии с целью предупреждения обострения тревожно-депрессивных расстройств. В этом отношении наиболее эффективными помощниками могут быть снотворные, влияющие на ГАМК-ергическую (ГАМК – γ -аминоасляная кислота) систему, – блокаторы гистаминовых рецепторов (Валокордин®-Доксиламин) и препарат мелатонина. Наиболее удобным в использовании при лечении инсомнии представляется Валокордин®-Доксиламин, который выпускается в каплях, что позволяет подбирать индивидуальную дозу препарата.

Валокордин®-Доксиламин является уникальным препаратом, применяемым в качестве снотворного средства. Большинство известных снотворных препаратов (бензодиазепины, циклопирролоны, имидазопиридины и др.) воздействуют на ГАМК-ергический комплекс, активируя деятельность сомногенных систем, тогда как блокаторы гистаминовых рецепторов действуют на системы бодрствования, а не сна, уменьшая их активацию. Принципиально другой механизм снотворного действия позволяет более широко использовать Валокордин®-Доксиламин: при

смене одного препарата на другой, уменьшении дозировок «привычных гипнотиков», а также при необходимости отмены снотворных препаратов.

Исследование препарата, проводимое на здоровых лицах, показало, что доксиламина сукцинат приводит к уменьшению продолжительности ночных пробуждений и 1-й стадии сна и увеличению 2-й стадии без существенного влияния на продолжительность 3-й и 4-й стадий сна и фазы быстрого сна. Значимого субъективного влияния на отчеты здоровых добровольцев выявлено не было, однако по сравнению с плацебо на фоне доксиламина увеличивалась глубина сна, улучшалось его качество [16].

В России одно из первых исследований было выполнено под руководством А.М. Вейна [17]. Было показано, что под влиянием доксиламина улучшаются такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность и качество сна, количество ночных пробуждений и качество утреннего пробуждения. Анализ объективных характеристик сна показал, что на фоне приема доксиламина происходит сокращение времени бодрствования во сне, уменьшение длительности засыпания, увеличение длительности сна, времени фазы быстрого сна, индекса качества сна. Также было показано, что доксиламин не снижал эффективность применения у пациентов других препаратов, таких как гипотензивные, вазоактивные и др. Результаты исследования влияния доксиламина на больных инсомнией свидетельствуют об эффективности данного препарата у этих пациентов. Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждаются объективными исследованиями структуры сна, претерпевающей положительные сдвиги, которые затрагивают такие показатели, как длительность сна, длительность засыпания, фазу быстрого сна. Большое значение имеет также отсутствие каких-либо сдвигов в результатах анкетных данных, касающихся сонливости и

синдрома апноэ во сне, что свидетельствует об отсутствии эффекта последствия препарата в отношении ухудшения течения синдрома обструктивного апноэ. Тем не менее при подозрении на синдром обструктивного апноэ во сне назначать доксиламин следует с осторожностью.

Современные клинические исследования не обнаруживают серьезных побочных эффектов при лечении терапевтическими дозами препарата, но всегда необходимо помнить о возможном появлении симптомов, возникающих в силу индивидуальных особенностей организма, и противопоказаниях (глаукома; затрудненное мочеиспускание, обусловленное доброкачественной гиперплазией предстательной железы; возраст до 15 лет; повышенная чувствительность к препарату).

Одновременный прием препарата Валокордин®-Доксиламин

и седативных препаратов, оказывающих влияние на центральную нервную систему (ЦНС): нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, снотворных, анальгетиков, анестетиков, противосудорожных средств, может способствовать усилению их эффекта. Следует с осторожностью совмещать прокарбазины и антигистаминные средства, чтобы минимизировать угнетение ЦНС и возможную потенциацию препаратов. Во время лечения препаратом Валокордин®-Доксиламин следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может непредсказуемым образом повлиять на эффекты доксиламина сукцината.

Во время применения данного препарата рекомендуется исключить вождение автомобиля и работу с механизмами, а также другие действия, сопровождающиеся повышенным риском, хотя бы на первом этапе лечения. Лечащему врачу реко-

мендуется оценивать индивидуальную скорость реакции при выборе дозы. Данные особенности влияния препарата важно учитывать при лечении больных с инсомнией с целью повышения эффективности препарата Валокордин®-Доксиламин и исключения возможных нежелательных эффектов.

Заключение

При диагностике заболевания важно помнить, что, как правило, проблемы засыпания указывают на наличие выраженной тревоги, ранние пробуждения являются проявлением депрессии. При выборе тактики лечения на всех этапах развития тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) назначение современных снотворных препаратов на стадии невыраженного ТДС является перспективным тактическим приемом, направленным на снижение риска дальнейшего нарастания симптомов тревоги и депрессии. ■

Список литературы

1. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // *Sleep*. 2005. Vol. 28 (11). P. 1457–1464.
2. Рассказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: Дисс. ...канд. псих. наук. М., 2008.
3. Вейн А.М., Колобов С.В., Ковров Г.В., Посохов С.И. Нарушения ночного сна, вегетативные и депрессивные расстройства у стационарных больных // *Врач*. 2004. №6. С. 40–41.
4. Посохов С.И. Клинико-физиологический анализ нарушений сна при неврозах: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986.
5. Ramsawh H., Stein M.B., Mellman T.A. Anxiety Disorders. Principles and Practice of Sleep Medicine. Eds. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. 5th ed. St. Louis: Saunders, Elsevier, 2011. P. 1473–1487.
6. Лебедев М.А., Ковров Г.В., Палатов С.Ю. Неврозы (клиника, динамика, терапия) // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2013. №3. С. 165–168.
7. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике // *Русский медицинский журнал*. 2004. №12 (22).
8. Hoge E.A., Marques L., Wechsler R.S., Lasky A.K., Delong H.R., Jacoby R.J., Worthington J.J., Pollack M.H., Simon N.M. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder // *Journal of Anxiety Disorders*. 2011. Vol. 25. P. 536–538.
9. Башмаков М.Ю. Панические атаки в цикле сон – бодрствование (клинико-психофизиологическое исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995.
10. Палатов С.Ю., Ковров Г.В., Лебедев М.А. Депрессия в общей практике // *Российский медицинский журнал*. 2010. №8 (18). С. 504–508.
11. Левин Я.И., Посохов С.И., Ханунов И.Г. Ночной сон при депрессии // *Современная психиатрия им. П.Б. Ганнушкина*. 1998. №3. С. 23–25.
12. Szelenberger W., Soldatos C. Sleep disorders in psychiatric practice // *World Psychiatry*. 2005. Vol. 4 (3). P. 186–190.
13. De Los Reyes V., Guilleminault C. Расстройства сна как ведущие клинические проявления нарушений циркадианных ритмов при депрессии // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2008. №1.
14. Kupfer D.J., Frank E., McEachran A.B., Grochocinski V.J. Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar anxiety disorder // *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Dec. Vol. 47 (12). P. 1100–1105.
15. Hudson J.L., Lipinski J.F., Keck P.E. Jr, Aizley H.G., Lukas S.E., Rothschild A.J., Waternaux C.M., Kupfer D.J. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects // *Arch Gen Psychiatry*. 1992 May. Vol. 49 (5). P. 378–383.
16. Морозова Л.Г., Рассказова Е.И., Посохов С.И., Ковров Г.В. Режим сна в реабилитации у больных с инсомнией // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2012. №1. С. 8–13.
17. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии // *Лечение нервных болезней*. 2005. Т. 6. №2 (16).

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 10/ 2015
www.rmj.ru

Ривароксабан – новые возможности эффективной и безопасной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий



Карпов Ю.А.

ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России, г. Москва

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является одним из наиболее частых нарушений сердечного ритма: по данным исследования ATRIA, распространенность этой аритмии в популяции США составляет около 1% [1]. Фибрилляцией предсердий страдают 2,3–5,1 млн. пациентов в США и не менее 4,5 млн. пациентов в Евросоюзе [2, 3]. В связи со старением популяции ожидается увеличение частоты встречаемости ФП – с 2,3 млн. случаев в 2000 г. до 5,6 млн. в 2050 г. [1].

Фибрилляция предсердий является сильным независимым фактором риска инсульта. Если при ишемической болезни сердца риск развития инсульта в 2,4 раза выше, чем у пациентов без этого заболевания, при артериальной гипертензии – в 3,4 раза, то у пациентов с ФП эта цифра достигает 4,8, т.е. наличие ФП почти в 5 раз повышает вероятность возникновения инсульта [4]. Один из каждых 6 инсультов развивается у пациента с ФП [3].

Распространенность инсульта как в нашей стране, так и в мире остается чрезвычайно высокой. Во всем мире инсульт переносит около 15 млн. пациентов в год, и у 5 млн. из них заболевание заканчивается летальным исходом [5]. В США инсульт ежегодно развивается приблизительно у 795 000 человек и каждая 18-я смерть в популяции обусловлена этим заболеванием [5]. Кроме того, инсульт

является одной из главных причин длительной и тяжелой инвалидизации пациентов, которая может быть связана как с соматическими расстройствами, так и с психоэмоциональными нарушениями. Анализ неврологических нарушений у 108 больных с инсультом из Фремингемского исследования, проводившийся во время госпитализации и через 6 мес. после инсульта, позволил определить основные проблемы, с которыми сталкиваются такие пациенты [6]. Наиболее частыми последствиями инсульта, приводящими к инвалидизации, являются гемипарез (50% случаев), когнитивные нарушения (46%), депрессия (35%), гемианопсия (20%), афазия (19%) [6]. Неспособны самостоятельно ходить 31% пациентов, перенесших инсульт, 26% зависят от посторонней помощи в повседневной жизни, 26% получают помощь в специализированных учреждениях [6]. Кроме того,

30% таких больных испытывают трудности социального плана, 22% страдают недержанием мочи, 40% субъективно оценивают свое самочувствие как плохое. Эти результаты демонстрируют всю серьезность проблемы инсульта. Немаловажную роль играет и экономический аспект: ежегодные затраты, связанные с инсультом, в Евросоюзе оцениваются в 38 млрд. евро [7]. Из этой суммы 49% составляют прямые затраты на здравоохранение, 22% связаны с потерей продуктивности, 29% – с неофициальными затратами на уход за пациентом. В США общие затраты на пациентов с инсультом к 2009 г. достигли 68,9 млрд. долл., а средние затраты в течение жизни больного с ишемическим инсультом составляют 140 048 долл. [7]. В первый год после перенесенного инсульта затраты на стационарное лечение достигают 70% всех расходов, связанных с этим заболеванием [7].

Затраты на лечение инсульта напрямую зависят от его тяжести: J.F. Spieler et al. установили, что при сумме баллов 0–1 по модифицированной шкале Рэнкина средние расходы на пациента в течение 18 мес. составляют 10 530 евро, при сумме баллов 2 – 12 323 евро, при сумме баллов 3 – 18 281 евро, а при сумме баллов 4 достигают 34 809 евро [8]. В этой связи необходимо отметить, что инсульты, связанные с ФП, протекают значительно тяжелее, чем инсульты другой этиологии. По данным Копенгагенского исследования инсульта, сумма баллов по шкале SSS (Scandinavian Stroke Score) у пациентов с инсультом на фоне ФП была статистически значимо ниже, чем у лиц с инсультом на фоне синусового ритма – 30 и 38 соответственно, $p < 0,0001$ (чем меньше значения этой шкалы, тем

больше выражен неврологический дефицит) [9]. Аналогичные результаты были получены и при оценке суммы баллов по шкале ВІ – Barthel Index (меньшим значениям данной шкалы соответствует большая степень инвалидизации): 35 и 52 соответственно ($p < 0,0001$) [9]. Кроме того, при инсультах, ассоциированных с ФП, характерна большая продолжительность госпитализации, чем при инсультах на фоне синусового ритма (50 и 40 койко-дней соответственно, $p < 0,001$), и более высокая госпитальная смертность (33 и 17% соответственно, $p < 0,00001$). Важно отметить, что ФП увеличивает риск повторного инсульта. Так, в итальянском популяционном исследовании было продемонстрировано, что в течение первого года после инсульта повторный инсульт у пациентов

с ФП развивался статистически значимо чаще, чем у пациентов с синусовым ритмом (6,9 и 4,7% соответственно, $p = 0,0398$) [10].

В настоящее время определены факторы риска, увеличивающие вероятность развития инсульта при ФП [11]. Они послужили основой для создания шкал стратификации риска в профилактике инсульта при ФП – CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) [12, 13]. Категория риска инсульта, определяющая тактику профилактических мероприятий, зависит от суммы баллов по данным шкалам. В случае низкого риска (сумма баллов 0) медикаментозная профилактика инсульта не проводится. В том случае, когда имеется 1 «некрупный» фактор риска (средний риск, сумма баллов 1), пациенту нужно назначить аспирин в дозе 75–325 мг/сут. или перораль-

Таблица 1. Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [12]

Факторы риска	Баллы	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Возраст, годы		
65–74	–	1
≥75	–	2
>75	1	–
Хроническая сердечная недостаточность	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака	2	1
Сердечно-сосудистые заболевания*	–	1
Женский пол	–	1
Сумма баллов	0–6	0–9

* Острый инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты.

Таблица 2. Сравнение шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc: исследование Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [14]

Параметр	Категория риска тромбоэмболии*			Предсказательная ценность, C-statistics
	низкий	средний	высокий	
	CHADS ₂			
Количество пациентов, %	20,4	34,9	44,7	0,586
Частота тромбоэмболических событий в год, %	1,4	1,9	3,1	
	CHA ₂ DS ₂ -VASc			
Количество пациентов, %	9,2	15,1	75,7	0,606
Частота тромбоэмболических событий в год, %	0	0,6	3,0	

* Комбинация ишемического инсульта, тромбоэмболии легочной артерии или периферической эмболии.

ный антикоагулянт, причем назначение последнего предпочтительнее. Если имеется 1 «крупный» фактор риска или ≥ 2 «некрупных» факторов (высокий риск, сумма баллов ≥ 2), необходимо применение пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К (АВК) – под контролем международного нормализованного отношения (МНО), целевые значения которого составляют 2,0–3,0 [12, 13].

Необходимо отметить, что число пациентов, относящихся к той или иной категории риска, значительно различается в зависимости от используемой шкалы. В рамках исследования Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation было проведено сравнение шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc (табл. 2) [14]. Как видно из таблицы, при использовании шкалы CHADS₂ 20,4% пациентов попадает в группу низкого риска. В соответствии с представленными выше рекомендациями профилактика инсульта этим пациентам не показана, однако риск развития тромбоэмболических событий у них достаточно высок (1,4% в год). Более 1/3 пациентов относится к группе среднего риска по шкале CHADS₂, и тактика профилактических мероприятий у них остается неопределенной: таким пациентам может быть назначен как АВК, так и аспирин. В связи с невысокой приверженностью к лечению АВК пациенты и врачи зачастую делают выбор в пользу аспирина, хотя во многих исследованиях было установлено, что АВК существенно превосходят его по эффективности [15, 16].

Использование в шкале CHA₂DS₂-VASc дополнительных факторов риска приводит к тому, что в группу высокого риска попадает значительно большее число пациентов, чем при применении шкалы CHADS₂ (75 и 46% соответственно). Таким образом, шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет выявить пациентов с недооцененным по шкале CHADS₂ риском инсульта, у которых применение АВК абсолютно необходимо, и умень-

Таблица 3. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED [17]

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушение функции почек (постоянный гемодиализ, трансплантация почки, креатинин сыворотки >200 мкмоль/л). Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени или повышение уровня билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня АЛТ, АСТ, ЩФ в 3 раза выше верхней границы нормы)	1+1
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе, геморрагический диатез или анемия	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Употребление алкоголя или препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВП)	1+1
Сумма баллов	0–9

Обозначения: АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

шить количество больных группы среднего риска, для которых рекомендации довольно неопределенны. В этой связи Европейским обществом кардиологов рекомендовано первоначальное использование шкалы CHADS₂, если же сумма баллов по ней составляет 0–1, необходимо воспользоваться шкалой CHA₂DS₂-VASc для оценки дополнительных факторов риска [13].

Наиболее серьезным осложнением антикоагулянтной терапии является кровотечение. Для оценки риска кровотечения была разработана шкала HAS-BLED; как и в шкалах стратификации риска инсульта, каждому фактору риска соответствует определенная сумма баллов (табл. 3) [17]. Сумма баллов по этой шкале ≥ 3 соответствует высокому риску кровотечения.

Анализируя представленные выше шкалы, можно отметить, что ряд используемых в них показателей являются факторами риска как инсульта, так и кровотечения (пожилой возраст, артериальная гипертензия, перенесенный инсульт). Это существенно осложняет оценку соотношения риск-польза и, как следствие, ограничивает применение антикоагулянтов у пациентов с ФП [18].

Профилактика тромбоэмболических осложнений с использованием пероральных антикоагулянтов остается ключевой позицией в лечении ФП. Ее следует проводить вне зависимости от выбранной стратегии в отношении сердечного ритма (удержание синусового ритма или достижение нормосистолии при сохранении ФП) [19].

Наиболее широкое применение на сегодняшний день находят пероральные антикоагулянты из группы АВК – варфарин, фениндион, аценокумарол. Механизм действия АВК заключается в блокировании выработки витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) печенью [20]. Эффективность АВК в профилактике инсульта была подтверждена во множестве исследований. В мета-анализе R.G. Hart et al. выявлено, что АВК предотвращают инсульт более эффективно, чем плацебо, антиагреганты и гипотензивные средства, причем снижение риска инсульта особенно велико при вторичной профилактике [21].

Тем не менее АВК имеют ряд недостатков, существенно затрудняющих их практическое применение. Это прежде всего узкое терапевтическое окно: АВК эф-

фективны только в диапазоне МНО 2,0–3,0. В случае снижения МНО менее 2,0 значительно повышается риск ишемического инсульта, тогда как повышение МНО более 3,0 приводит к увеличению риска кровотечения, в том числе и геморрагического инсульта [22]. Геморрагические осложнения терапии АВК – ведущая причина ятрогенных госпитализаций, они составляют 13% всех случаев стационарного лечения, связанного с побочными действиями лекарств [22].

Поддержание МНО в терапевтическом диапазоне является довольно сложной задачей, поскольку для АВК характерны многочисленные взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Список препаратов, которые потенцируют действие АВК и, как следствие, увеличивают МНО, насчитывает более 130 наименований [20]. В эту группу входят многие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, гиполипидемические препараты, антидепрессанты, противогрибковые препараты и т.д. Наряду с этим существует около 50 препаратов, снижающих эффективность АВК (глюкокортикостероиды, барбитураты, цитостатики и др.) [20]. Пищевые продукты, содержащие витамин К (салат, шпинат, зеленый чай, капуста, бобовые, соя, оливковое масло), также существенно ослабляют эффект АВК.

Еще одним фактором, ограничивающим применение АВК, является сложность регулярного контроля МНО. У пациентов, перенесших инсульт, зачастую характерны когнитивный дефицит и снижение мнестических функций, в связи с чем они неспособны самостоятельно осуществлять титрование дозы АВК в зависимости от уровня МНО. Обычно врачи неохотно назначают АВК таким больным, опасаясь геморрагических осложнений, хотя в современных исследованиях показано, что польза АВК в

профилактике инсульта превосходит риск кровотечения [23]. Недостаточная осведомленность практикующих врачей о современных клинических рекомендациях и испытаниях является еще одним фактором, приводящим к неназначению АВК. Кроме того, применение АВК на амбулаторном этапе требует наблюдения кардиолога, что далеко не всегда осуществимо.

В крупном европейском исследовании, выполненном в 2003–2004 годах и включившем 5333 пациента из 35 стран мира, было выявлено, что в реальной клинической практике многим больным с высоким риском инсульта АВК не назначаются [18]. Из пациентов, имеющих сумму баллов по шкале CHADS₂ 2, 3 и 4 (высокий риск инсульта), АВК получали только 59, 64 и 61% соответственно. Даже среди пациентов с самым высоким риском инсульта (6 баллов по шкале CHADS₂) у 15% антикоагулянтная терапия не проводилась.

Таким образом, ясно, что трудности поддержания МНО в терапевтическом диапазоне приводят к снижению приверженности как врачей, так и пациентов к терапии АВК. Вместе с тем на сегодняшний день синтезированы новые пероральные антикоагулянты, которые имеют ряд преимуществ перед традиционно применяемыми АВК. Точка их приложения ограничена одним фактором свертывания, что обеспечивает более предсказуемое действие. Несомненными достоинствами новых пероральных антикоагулянтов являются небольшое количество взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей, широкий терапевтический диапазон, возможность использования в фиксированных дозах, улучшенное соотношение риска и ожидаемой пользы [24].

Одним из современных пероральных антикоагулянтов является ривароксабан – прямой ингибитор фактора Ха, ключевого

фактора каскада свертывания, который способствует превращению протромбина (фактора II) в тромбин (фактор IIa) [25]. Преимущества ривароксабана перед АВК определяются прежде всего особенностями его фармакокинетики. Абсолютная биодоступность препарата достаточно высока: при дозе 10 мг/сут. она составляет 80–100% независимо от приема пищи, при 20 мг – 60% при приеме натощак и повышается до 80% при приеме с едой [25]. Ривароксабан быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что определяет раннее начало его действия. Период достижения пиковой концентрации препарата в плазме составляет 2–4 ч., конечный период полувыведения колеблется от 7 до 11 ч. Результаты исследований II фазы по определению максимальной дозировки препарата свидетельствуют о том, что ривароксабан имеет широкое терапевтическое окно с большим интервалом доз между возникновением антикоагулянтного эффекта и развитием кровотечения [26]. Ривароксабан минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами при их совместном назначении, включая ацетилсалициловую кислоту (500 мг), клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг с последующей поддерживающей дозой 75 мг/сут.), напроксен (500 мг) [27–29]. Одна треть препарата выводится почками в неизменном виде, 2/3 метаболизируются в печени с образованием неактивных продуктов [26]. Значимых активных циркулирующих метаболитов ривароксабана не образуется. На абсорбцию препарата не влияет pH желудка, в связи с чем ривароксабан может применяться вне зависимости от приема пищи. Несомненным преимуществом ривароксабана является также отсутствие значительной вариабельности в фармакокинетике в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, массы тела. На фоне терапии ривароксабаном не требуется мо-

нитинга показателей свертывающей системы крови и количества тромбоцитов.

В настоящее время завершено крупное исследование, в котором оценивалась эффективность ривароксабана в профилактике инсульта у пациентов с ФП, – ROCKET AF [30]. Это исследование III фазы, спланированное по «золотому стандарту» клинических исследований (двойное слепое с двойным маскированием). В нем приняли участие 14 269 пациентов с клапанной ФП. Помимо данного нарушения ритма критериями включения в исследование являлись:

- инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия вне центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе;
- два или более других факторов риска инсульта: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет.

Критериями исключения из исследования были клапанная патология, преходящая ФП, вызванная обратимым нарушением, высокий риск кровотечений, планируемая кардиоверсия.

Пациентов рандомизировали в группу приема ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки либо варфарина в дозе, необходимой для достижения МНО 2,5 (2,0–3,0). Доза ривароксабана 20 мг/сут. была выбрана на основании исследований II фазы, посвященных лечению тромбоза глубоких вен [31, 32]. Результаты этих исследований показали, что эффективность ривароксабана не повышается с увеличением дневной дозы (20, 30, 40 мг в Einstein-DVT; 20, 40, 60 мг в ODIxa-DVT) [31, 32]. Основанием для назначения ривароксабана 1 раз в сутки послужили результаты ранних фармакокинетических исследований, свидетельствующие о том, что способность ривароксабана ингибировать образование тромбина сохраняется в течение 24 ч. после приема препарата [26].

Следует особо отметить, что пациенты с умеренно выраженной

почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.) получали ривароксабан в сниженной дозе – 15 мг 1 раз в сутки [33].

Контингент пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, был более тяжелым, чем в исследованиях по изучению других новых пероральных антикоагулянтов. Это объясняется особенностью дизайна исследования: по окончании набора 10% пациентов с двумя факторами риска оставшиеся пациенты должны были иметь не менее 3 факторов риска или инсульт/ТИА/системную эмболию вне ЦНС. Иначе говоря, большинство обследуемых пациентов имело ≥ 3 баллов по шкале CHADS₂, и им было абсолютно показано применение пероральных антикоагулянтов. Продолжительность терапии у всех пациентов была различной, поскольку исследование ограничивалось развитием событий; его суммарная длительность составила 42 мес.

Первичная конечная точка исследования была комбинированной и включала в себя инсульт и системную эмболию вне ЦНС. Первичная конечная точка безопасности также являлась комбинированной и представляла собой совокупность «больших» и клинически значимых «небольших» кровотечений. «Большими» в исследовании ROCKET AF считались кровотечения, повлекшие за собой летальный исход, кровотечения из жизненно важного органа, а также кровотечения, вызвавшие снижение уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл. либо потребовавшие переливания ≥ 2 доз цельной крови или эритроцитарной массы. К «небольшим» относились явные кровотечения, не удовлетворяющие условиям «больших», но приводящие к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом, временному прекращению приема изучаемого препарата, возникновению боли или снижению повседневной активности [34].

В исследовании выделялось несколько популяций пациентов:

- популяция ИТТ (intention-to-treat – «намерение лечить») – все рандомизированные пациенты (n=14 171);
- популяция оценки безопасности: все пациенты ИТТ, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (n=14 143);
- популяция РР (per protocol – «лечение по протоколу») – все пациенты ИТТ без грубых отклонений от протокола (n=13 962).

Ривароксабан не уступал варфарину по снижению частоты событий первичной конечной точки эффективности, что было продемонстрировано при анализе популяции РР. Более того, у пациентов, регулярно принимавших препарат в продолжение всего курса лечения, ривароксабан оказался эффективнее варфарина (относительный риск инсульта составил 1,70 и 2,15 соответственно, отношение рисков 0,79, $p=0,015$). В популяции ИТТ ривароксабан не уступал варфарину по эффективности, однако не достиг критерия «превосходит».

При анализе событий комбинированной вторичной конечной точки эффективности (сосудистая смерть, инсульт, эмболия) риск развития данных событий оказался значимо ниже в группе ривароксабана. Частота событий на 100 пациентов-лет составила 3,11 в группе ривароксабана и 3,63 в группе варфарина ($p=0,034$). В группе ривароксабана в сравнении с варфарином был статистически значимо ниже риск развития геморрагического инсульта (0,26 и 0,44, $p=0,024$) и внемозговой эмболии (0,04 и 0,19, $p=0,003$).

Ривароксабан не уступал варфарину по показателям безопасности (частота событий первичной конечной точки безопасности составила 14,91 в группе ривароксабана и 14,52 в группе варфарина, $p=0,442$). При отдельном анализе «больших» и клинически значимых «небольших» кровотечений также не было выявлено статистически значимых различий. Тем

не менее ривароксабан статистически достоверно реже вызывал кровотечения, повлекшие за собой летальный исход, кровотечения из жизненно важных органов и внутричерепные кровоизлияния. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (верхние отделы, нижние отделы, прямая кишка) чаще развивались в группе ривароксабана (3,2 и 2,2%, $p < 0,001$), что объясняет более высокую частоту кровотечений со снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл. и кровотечений, потребовавших ≥ 2 гемотрансфузий, в группе ривароксабана.

Важно упомянуть об эффективности ривароксабана в рамках вторичной профилактики инсульта (т.е. у пациентов, ранее перенесших инсульт или ТИА). Такие пациенты составили 51% всего обследованного контингента ROCKET AF ($n=7468$). По данным W. Hacke et al., показатели эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе соответствовали показателям всей популяции ROCKET AF [35]. Анализ эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью также показал отсутствие различий между этой группой пациентов и всеми обследо-

дованными больными [33].

Таким образом, можно говорить о том, что ривароксабан является доказанной альтернативой АВК в профилактике инсульта у пациентов с ФП. К его несомненным достоинствам относятся:

- широкое терапевтическое окно;
- отсутствие необходимости в мониторинге показателей гемостаза на фоне лечения;
- минимальные взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами;
- возможность применения 1 раз в сутки в фиксированной дозе, вне зависимости от приема пищи;
- возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью.

Указанные преимущества, без сомнения, позволяют существенно повысить приверженность пациентов к терапии. Удобство практического применения ривароксабана оправдывает его назначение даже пациентам с невысокой комплаентностью, обусловленной снижением когнитивных функций или мнестическими расстройствами. Минимальный риск кровотечения и отсутствие необходимости в

лабораторном контроле являются факторами, способствующими повышению приверженности к терапии ривароксабаном практикующих врачей. Это позволит выйти на новый уровень профилактических мероприятий у пациентов с ФП и значительно снизить частоту развития инсульта.

Как уже упоминалось выше, инсульты, ассоциированные с ФП, протекают тяжелее, чем инсульты другой этиологии, и требуют значительно больших затрат на лечение. Можно ожидать, что внедрение ривароксабана в клиническую практику позволит значительно снизить частоту госпитализаций пациентов с ФП по поводу первичного или повторного инсульта. Поскольку основная часть расходов, связанных с инсультом, приходится на стационарное лечение, фармакоэкономические преимущества ривароксабана перед АВК очевидны.

На сегодняшний день ривароксабан получил одобрение Европейской комиссии как средство профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП. Не вызывает сомнений, что в скором времени ривароксабан займет ведущие позиции среди используемых в клинической практике пероральных антикоагулянтов. ■

Список литературы

1. Go A.S. et al. // JAMA. 2001. V. 285. №18. P. 2370.
2. Miyasaka Y. et al. // Circulation. 2006. V. 114. №2. P. 119.
3. Fuster V. et al. // Circulation. 2006. V. 114. №7. P. e257.
4. Wolf P.A. et al. // Stroke. 1991. V. 22. №8. P. 983.
5. Lloyd-Jones D. et al. // Circulation. 2009. V. 119. №3. P. 480.
6. Kelly-Hayes M. et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2003. V. 12. P. 119.
7. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. Chapter 12: Economic costs // <http://www.ehnheart.org/files/statistics%202008%20web-161229A.pdf> (accessed November 2009).
8. Spieler J.F. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2002. V. 13. P. 132.
9. Jorgensen H.S. et al. // Stroke. 1996. V. 27. №10. P. 1765.
10. Marini C. et al. // Stroke. 2005. V. 36. №6. P. 1115.
11. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group // Neurology. 2007. V. 69. №6. P. 546.
12. Lip G.Y. et al. // Chest. 2010. V. 137. №2. P. 263.
13. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm A.J. et al. // Eur. Heart J. 2010. V. 31. №19. P. 2369.
14. Lip G.Y. et al. // Chest. 2010. V. 137. №2. P. 263.
15. Hart R.G. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 857.
16. Lip G.Y., Edwards S.J. // Thromb. Res. 2006. V. 118. P. 321.
17. Pisters R. et al. // Chest. 2010. V. 138. №5. P. 1093.
18. Nieuwlaar R. et al.; Euro Heart Survey Investigators // Eur. Heart J. 2006. V. 27. №24. P. 3018.
19. Lip G.Y., Tse H.F. // Lancet. 2007. V. 370. P. 604.

20. Ansell J. et al.; American College of Chest Physicians // Chest. 2008. V. 133. Suppl. 6. P. 160.
21. Hart R.G. et al. // Ann. Intern. Med. 1999. V. 131. P. 492.
22. Amouyel P. et al. // Eur. J. Intern. Med. 2009. V. 20. №1. P. 63.
23. Deplanque D. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2006. V. 21. P. 372.
24. Bauer K.A. // Rev. Neurol. Dis. 2010. V. 7. №1. P. 1.
25. Xarelto Summary of Product Characteristics // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
26. Kubitz D. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. V. 78. P. 412.
27. Kubitz D. et al. // J. Clin. Pharmacol. 2006. V. 46. P. 981.
28. Kubitz D. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 63. P. 469.
29. Kubitz D. et al. // Eur. Heart J. 2007. V. 28. Suppl. 1. Abstract 189.
30. Patel M.R. et al.; ROCKET AF Investigators // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. №10. P. 883.
31. Buller H.R. et al.; Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators // Blood. 2008. V. 112. №6. P. 2242.
32. Agnelli G. et al.; ODIXa-DVT Study Investigators // Circulation. 2007. V. 116. №2. P. 180.
33. Fox K.A. et al. // Eur. Heart J. 2011. V. 32. №19. P. 2387.
34. ROCKET AF Study Investigators // Am. Heart J. 2010. V. 159. №3. P. 340.
35. Hacke W., Hankey G.; ROCKET AF Committees. Presented at the European Stroke Conference 2011 (Hamburg), 25 May 2011.

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Новости кардиологии», 2/2012, стр. 18–24.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Торговое название: Ксарелто®

Международное непатентованное название: Ривароксабан

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг

Показания к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. **Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.** Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно.

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50–30 мл/мин) рекомендованная доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска инсульта и системной тромбоэмболии. **Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии.** Рекомендованная первоначальная доза препарата составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в день для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

Побочные действия: анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз, боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, пикнодракка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровотечение, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, обморок, кровотечение из урогенитального тракта, носовое кровотечение, зуд, сыпь, эозиноз, гипотензия, гематома.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; острое кровотечение с клиническими проявлениями (например, внутричерепное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

Лекарственные взаимодействия. Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ. После комбинированного назначения энзаспарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время, АЧТВ). Энзаспарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Способе указания. Беременность и период лактации. Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период беременности не установлена. Применение Ксарелто® противопоказано женщинам в период беременности. Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период кормления не установлена. С учетом этого, Ксарелто® можно применять только после прекращения кормления грудью. **Применение в педиатрии.** Безопасность и эффективность Ксарелто® у детей и подростков младше 18 лет не установлена. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.** Сообщалось о случаях головокружения или обморочного состояния, что может оказывать влияние на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами. Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизма.

Форма выпуска и упаковка. По 14 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Ал/П/П или Ал/ПВХ/ПВДХ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек. По рецепту

Производитель.

Байер Фарма АГ, Германия. D-51368 Лейверкузен, Германия.

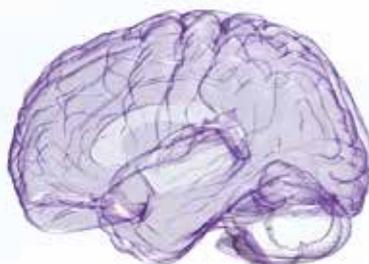
RU-SC-1-1019005 от 07.06.2012

RU-SC-5-1019006 от 07.06.2012

Регистрация № 3860 от 27.12.2012; до 07.06.2017

L6CA5M.2013.01.23.0171

Ксарелто®
ривароксабан



Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

20 мг

1 таблетка 20 мг 1 р/сут для пациентов с фибрилляцией предсердий

15 мг

1 таблетка 15 мг 1 р/сут для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50–30 мл/мин)



Полувековой опыт использования нейролептиков–бензамидов в психиатрии и соматической медицине (на примере сульпирида)



Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Аналитический обзор литературы посвящен описанию возможностей использования нейролептиков–бензамидов (на примере сульпирида) в практике психиатра и интерниста. Приводится историческая справка о появлении сульпирида и других нейролептиков–бензамидов и общая характеристика этой группы лекарственных средств. Обсуждается механизм действия сульпирида и его отличия от механизма действия других нейролептиков. Проводится критический анализ эффективности применения сульпирида (в качестве монотерапии и комбинированной терапии) при различных заболеваниях. Делается вывод о рациональности использования сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств, психосоматических заболеваний и болезней зависимости. Представленные данные вызовут интерес у врачей различных специальностей.

Одним из значимых событий для медицины XX века стало создание психотропных препаратов, а среди них антипсихотических средств (нейролептиков). Значение «нейролептической эры» трудно переоценить. Появление нейролептиков позволило кардинально изменить судьбу больных, традиционно находящихся под патронажем психиатров (шизофрения, аффективные психозы, органические психозы и др.), и пациентов, лечение которых проводят врачи различных специальностей (неврозы, психосоматические заболевания). История нейролептиков наполнена целым рядом переломных событий (создание первых нейролептиков, появление высокопотентных анти-

психотических средств, введение их пролонгированных форм, синтез клозапина и «клозапиноподобных» соединений и др.). Одним из этих событий стало появление нейролептиков группы производных бензамида. Механизм действия и профиль клинической активности некоторых их представителей (сульпирид) столь уникальны, что привлекают большое внимание исследователей до сих пор и заслуживают повторного описания на современном этапе развития психофармакологии и психофармакотерапии.

Первое упоминание о сульпириде появилось в 1967 году во Франции в статье Justin-Besançon L. и соавт. «Химическое строение и

биологические возможности сульпирида» на страницах «Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences». Двумя годами позже в журнале «Semaine des Hôpitaux» Borenstein P. и соавт. описали психотропные эффекты этого нейролептика, а Cornet A. и соавт. представили данные о его эффективности при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта (пептической язве). В последующие десятилетия число исследований, посвященных применению сульпирида в медицине, стремительно увеличивалось. В базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI)

Таблица 1. Фармакологические группы производных бензамида и их представители¹

Антипсихотические средства ²	Прокинетики/противорвотные средства
Амисульприд	Метоклопрамид
Сульприд	Итоприд
Тиаприд	Цизаприд
<i>Вералиприд</i> ^{3,4}	<i>Ализаприд</i>
<i>Левосульприд</i>	<i>Бромоприд</i>
<i>Немонаприд</i>	<i>Триметобензамид</i>
<i>Раклоприд</i>	<i>Цинитприд</i>
<i>Ремоксиприд</i> ⁵	
<i>Сультоприд</i>	

Примечание. ¹ – разделение бензамидов на антипсихотические и прокинетики несколько условно. Например, нейролептики сульприд или левосульприд обладают выраженным прокинети́ческим действием и используются в гастроэнтерологии, а некоторые прокинети́ческие средства (метоклопрамид) обладают слабой психотропной активностью.

² – нейролептики сульприд и левосульприд имеют одинаковую химическую структуру, но различную оптическую изомерию. Сульприд состоит из рацемической смеси D- (правовращающийся) и L- (левовращающийся) стереоизомеров. Левосульприд представляет собой L-изомер сульприда и обладает большей психотропной активностью. Другие нейролептики – производные бензамида имеют различное химическое строение.

³ – курсивом выделены международные названия нейролептиков, не зарегистрированных в России.

⁴ – вералиприд широко использовался в некоторых европейских странах для лечения вазомоторных нарушений, возникающих в период менопаузы. В 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало снять этот нейролептик с производства из-за невысокой эффективности и ряда побочных эффектов (неврологические расстройства, гиперпролактинемия и замедление сердечной проводимости). Несмотря на это, вералиприд до сих пор успешно применяется в Мексике [54].

⁵ – ремоксиприд использовался для лечения шизофрении в ряде европейских стран в 90 гг. XX в. и был снят с производства из-за описания редких случаев (1/10000) развития апластической анемии [50].

США представлено около 1050 исследований, в которых изучались химические, нейрохимические или клинические характеристики сульприда. Интерес к этому нейролептику не ослабевает и в настоящее время. Это находит отражение в регулярной публикации данных оригинальных исследований, обобщающих или аналитических обзоров [6, 10, 14, 21, 26, 27, 45, 71, 81, 83]. За последнее десятилетие в российской периодической печати было опубликовано более 30 работ, посвященных применению сульприда в клинической практике при лечении психических и соматических заболеваний.

Создание сульприда стало заметным этапом в развитии психофармакологии и психофармакотерапии. Уже первые исследования показали его выгодные отличия от нейролептиков, доступных для применения в 60 гг. XX века (фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены). Было высказано мнение, что сульприд обладает двойным механизмом действия (активирующий эффект в низких дозах и антипсихотический эффект в высоких дозах) и тимоаналептической активностью (антидепрессивный и психостимулирующий эффекты). Эти свойства позволили выделить сульприд

среди других антипсихотических средств и обозначить его как средство «биполярного действия» и «тимонейролептик». Столь же примечательным отличием от нейролептиков, известных в 60 гг. XX в., стало отсутствие у сульприда выраженного влияния на неврологическую сферу. Поэтому вскоре сульприд был отнесен к группе атипичных антипсихотических средств¹ (наряду с клозапином и тиоридазином²). Перечисленные особенности позволили сульприду выдержать испытание временем. Он до сих пор широко используется в Европе, Японии и ЮАР³ при лечении различных психических расстройств и некоторых соматических заболеваний, тогда как многие нейролептики – «ровес-

ники» сульприда – стали применяться ограниченно или полностью перестали использоваться.

Появление сульприда стало одним из первых шагов в создании лекарственных средств – производных бензамида. Хотя некоторые авторы называют сульприд «первым бензамидом» [19, 21], история введения в клиническую практику этой группы препаратов началась несколькими годами ранее. В 1964 году появился метоклопрамид, который стал применяться в общей медицине в качестве прокинети́ческого⁴ и противорвотного средства. В наши дни группа бензамидов многочисленна и представлена различными нейролептиками и прокинети́ческими/противорвотными средствами (табл. 1). Некоторые соединения, структурно сходные с бензамидами, обладают выраженным анальгезирующим эффектом (салициламид, этензамид) или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов (энтиностат). Российскими психиатрами накоплен большой опыт применения нейролептиков-бензамидов: сульприда, тиаприда и сультопри-

¹ В настоящее время «атипичность» сульприда является предметом дискуссии из-за отсутствия неопровержимых доказательств его влияния на дефицитарную симптоматику при шизофрении [19]. Однако известно, что эти доказательства отсутствуют в отношении многих других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.).

² В 60–70 гг. XX в. также тиоридазин причислялся к атипичным нейролептикам из-за редкости развития при его применении неврологических нарушений.

³ Сульприд не был разрешен для применения в странах Северной Америки. Таким образом, он разделит судьбу некоторых других психотропных средств, созданных преимущественно во Франции (амисульприда, тианептина, флувоксамина).

⁴ Прокинети́ческое действие – способность координировать моторику желудочно-кишечного тракта.

да⁵. В 2004 г. на отечественном рынке появился новый нейролептик амисульприд (применяется в Европе с 1987 г.), схожий по клиническому и нейрохимическому действию с родоначальником всей группы – сульпиридом. За рубежом для применения доступен левосульприд, представляющий собой L- (леворащущийся) стереоизомер сульпирида, и немонаприд (в Японии).

Механизм действия сульпирида, подобно нейрохимической активности других нейролептиков, связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Однако считается, что сульпириду присущи некоторые выдающиеся отличия: 1) избирательное сродство к рецепторам дофамина и отсутствие влияния на рецепторы других нейромедиаторных систем (серотонинергической, холинергической, адренергической и др.); 2) стимуляция дофаминергической передачи при использовании низких доз и ее подавление при применении высоких доз (двухкомпонентный механизм действия); 3) сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте. Эти особенности определяют уникальность психотропной и соматотропной активности сульпирида.

Сродство сульпирида к дофаминовым рецепторам (D-рецепторам) головного мозга зависит от величины применяемой дозы. В высоких дозах (выше 600–800 мг/сут.) сульприд блокирует постсинаптические D₂Long-рецепторы и снижает активность дофаминергической системы. Это явление и последующие нейрохимические адаптационные перестройки клинически проявляются ослаблением продуктивной психопатологической симптоматики. По силе аффинитета к D₂Long-рецепторам сульприд приближается к мощным инцизивным нейролептикам (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), что косвенно свидетельствует о его высокой антипсихотической

⁵ В настоящее время в России не используется.

активности. Применение сульпирида в низких и средних дозах (ниже 600–800 мг/сут.⁶) приводит к преимущественной блокаде пресинаптических D-ауторецепторов⁷ (D₂Short- и D₃-рецепторы [51]), усилению выброса дофамина в синаптическую щель и активации дофаминергической передачи. Клинически это проявляется антинегативным и дезингибирующим (ослабление тяжести негативной симптоматики у больных шизофренией), стимулирующим (активизация больных с астенией и депрессией) и антидепрессивным [58, 84] действием. Наличие этих эффектов приближает сульприд к другим дезингибирующим нейролептикам (пимозид, пипотиазин), за тем исключением, что последние не обладают антидепрессивной активностью.

Наряду с представленными данными необходимо отметить, что механизм действия сульпирида изучен недостаточно. Например, до конца не ясна причина столь редкого развития при его приеме неврологических расстройств (около 13%⁸ [47]), несмотря на высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам (схожий с галоперидолом) и отсутствие холинолитической активности⁹. Низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на структуры мозга (незначительное влияние на дофаминергическую систему нигростриального тракта [88]), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов, и плохим проникновением сульпирида через гематоэнцефалический

⁶ Реже в качестве «пороговой» дозы сульпирида, разделяющей стимулирующее и антипсихотическое действие, называется доза величиной 150 мг/сут. [21] или 300 мг/сут. [16].

⁷ В высоких дозах (выше 800 мг/сут.) сульприд также блокирует D-ауторецепторы, однако стимуляция дофаминергической системы в этом случае полностью компенсируется блокадой постсинаптических D₂-рецепторов.

⁸ При повышении дозы сульпирида до 2000 мг/сут. и выше или при наличии органического поражения головного мозга частота неврологических нарушений резко увеличивается.

⁹ Холинолитическая активность некоторых нейролептиков, например, хлорпромазина, корригирует дефицит дофамина в нигростриальном тракте и ослабляет нейролептические неврологические нарушения.

барьер. Несмотря на распространенное мнение об избирательном влиянии сульпирида на структуры мозга (сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте), причина подобной селективности действия неясна. До конца не изучено значение блокады сульпиридом D₄-рецепторов [53], его влияния на γ-гидроксibuтиратные рецепторы (GHB-рецепторы) [70, 80] и модулирующего действия на ГАМКергическую систему (за счет блокады пресинаптических D-рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах) [63]. Возможно, эти нейрохимические эффекты вносят вклад в антипсихотическое или антинегативное действие терапии.

Одновременно с центральным дофаминергическим действием большое значение в развитии клинических эффектов имеет способность сульпирида блокировать дофаминовые D₂-рецепторы вегетативной нервной системы (преимущественно в желудочно-кишечном тракте). Такое периферическое нейрохимическое действие проявляется нормализацией моторики желудка, кишечника и желчного пузыря (прокинети́ческий эффект). Прокинети́ческий эффект сульпирида выгодно дополняется его центральным противорвотным действием (вследствие блокады дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра головного мозга) и протективным влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Эти свойства позволяют применять сульприд в гастроэнтерологии.

В отличие от многих нейролептиков сульприд не взаимодействует с центральными и периферическими серотониновыми (НТ)¹⁰,

¹⁰ В отличие от сульпирида производные бензамиды с избирательным прокинети́ческим действием (метоклопрамид, цизаприд) обладают периферической серотонинергической активностью. Метоклопрамид отличается смешанным действием, блокируя дофаминовые и стимулируя серотониновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Цизаприд обладает избирательным серотонинергическим действием, стимулируя 5HT₃- и 5HT₄-рецепторы желудка и кишечника.

мускариновыми (М), гистаминовыми (Н) и адренергическими (α) рецепторами. Эта особенность объясняет редкость возникновения при приеме сульпирида некоторых побочных эффектов, столь характерных для терапии другими нейролептиками (ортостатическая гипотензия, аритмии, сухость слизистых, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации, усиление аппетита и др.). По этой же причине сульпирид лишен седативного и снотворного действия, что, однако, ограничивает его применение при возбуждении и выраженной тревоге у психически больных.

Большой интерес представляет сопоставление профилей нейрохимической активности сульпирида и одного из последних нейролептиков из группы бензамидов – амисульприда. Оно свидетельствует об идентичном влиянии обоих средств на различные нейромедиаторные системы головного мозга (табл. 2). Этот факт косвенно доказывает схожесть спектров и силы их клинических эффектов (т.е. их взаимозаменяемость). Вероятно, поэтому, некоторые авторы при планировании исследований клинической активности различных нейролептиков объединяют больных, принимающих сульпирид и амисульприд в одну группу [56, 60]. Справедливости ради необходимо отметить, что психиатры-практики иногда высказывают мнение о большей антипсихотической активности амисульприда (по сравнению с сульпиридом). Однако эта точка зрения пока не имеет доказательного подкрепления из-за отсутствия данных клинических исследований сравнения сульпирида и амисульприда (в т.ч. проведенных с учетом принципов доказательной медицины). Сложившаяся ситуация парадоксальна с учетом наличия множества сравнительных исследований амисульприда и других нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). Нельзя исключить, что отсутствие сравнительных исследований терапевтических эффектов ами-

Таблица 2. Сравнение нейрохимической активности сульпирида и амисульприда (обобщение данных [12, 91–93])

Рецептор	Препарат	
	Сульпирид	Амисульприд
D ₁	–	–
D ₂	+++	+++
D ₃	++	+++
D ₄	++	++
D ₅	–	–
5-НТ	–	–
M ₁	–	–
α	–	–
H ₁	–	–

Примечание. «–» – очень низкая активность или ее отсутствие; «+» – низкая активность; «++» – умеренная активность; «+++» – высокая активность.

сульприда и сульпирида объясняется проблемой конфликта интересов в фармацевтической отрасли. Таким образом, остается актуальным мнение, высказанное почти 10 лет назад: «материалов сравнительных исследований сульпирида и амисульприда в литературе обнаружить не удалось, а реальные различия между ними (кроме 8-кратной разницы в стоимости курсового лечения средними терапевтическими дозами¹¹) представляются минимальными» [39]. С момента опубликования этих данных было проведено лишь несколько сравнительных исследований эффективности сульпирида и амисульприда. Результаты одного из них свидетельствуют о неопределенности различия эффективности обоих нейролептиков при лечении синдрома Жиль де ля Туретта [74]. Данные, полученные в другом исследовании, показывают равенство эффективности и переносимости комбинированной терапии амисульпридом (400 мг/сут.) и сульпиридом (800 мг/сут.) и монотерапии амисульпридом (800 мг/сут.) у больных шизофренией в период острых приступов [68].

¹¹ В настоящее время эта «разница» характеризуется другими величинами, поскольку в последнее десятилетие для применения стали доступны несколько генериков амисульприда и многие генерики сульпирида.

Сочетание в спектре клинической активности сульпирида антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов определяет возможность его применения для лечения широкого круга психических заболеваний (шизофрения, аффективная патология, неврозы, болезни зависимости, тики и пр.). «Мягкость» психотропного действия и благоприятное соматотропное влияние (хорошая переносимость, лечебное воздействие на некоторые соматические функции, отсутствие печеночного метаболизма) позволяют использовать сульпирид в общесоматической сети (гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, дерматология, неврология) для лечения психосоматических расстройств и психопатологической симптоматики, возникающей вследствие соматической патологии.

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при лечении шизофрении. Терапия высокими дозами сульпирида (выше 1000 мг/сут.) сопровождается развитием выраженного антипсихотического действия (сопоставимого с силой инцизивного действия при применении трифлуоперазина, галоперидола и

зуклопентиксола [55, 59, 61, 69, 75]). Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие при лечении высокими дозами сульпирида направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [2, 45, 55, 73]. Эти свойства определяют возможность применения сульпирида при шизофрении, проявляющейся расстройствами психотического уровня (шубообразная и рекуррентная формы, типичная форма непрерывной параноидной шизофрении). С другой стороны, слабая выраженность седативного, антикататонического и антигемибетрического эффектов не позволяют широко использовать препарат при непрерывной шизофрении с выраженным прогрессивным течением и в случаях резкого психомоторного возбуждения. Также приходится признать недостаточность силы инцизивного действия сульпирида при лечении этих форм шизофрении.

В низких (менее 400 мг/сут.) и средних (400–800 мг/сут.) дозах сульпирид эффективен при лечении продуктивной симптоматики невротического регистра и негативных расстройств. Такой спектр психотропной активности определяет возможность применения сульпирида при вялотекущей и простой шизофрении, в период ремиссий шизофрении, протекающей приступообразно. При лечении этих форм заболевания сульпирид значительно ослабляет тяжесть obsessions и фобий, небредовой ипохондрии, соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (в сочетании с антидепрессантами) и псевдоастенической симптоматики [12, 20, 34, 77]. Применение сульпирида также приводит к ослаблению тревоги в рамках различных симптомокомплексов в структуре шизофрении [34, 73], хотя с этим мнением соглашаются не все авторы. Некоторые расценивают «анксиолитический» эффект сульпирида как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы [45].

Особого обсуждения требует способность сульпирида ослаблять проявления депрессии у

больных шизофренией. Наличие сульпирида тимоаналептического действия было отмечено сразу после его введения в клиническую практику. В этой связи он выделяется в отдельную группу антипсихотических средств, обозначаемых как «тимонейролептики». Среди показаний к применению сульпирида называются депрессивно-параноидный синдром при приступообразных формах шизофрении и субдепрессия при вялотекущей шизофрении [2]. В этих случаях терапия приводит к гармоничному ослаблению аффективной и иной продуктивной симптоматики. Однако наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. Точилон В.А. и соавт. (1998) указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома, т.е. является вторичным эффектом. Также предполагается возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

Многие исследования демонстрируют высокую эффективность сульпирида при лечении негативных расстройств в структуре шизофрении. Особенно это относится к симптомам эмоционально-волевого снижения (пассивность, эмоциональная отгороженность). Показано, что терапия сульпиридом приводит к большему их ослаблению, чем лечение типичными нейролептиками [48, 62], а низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз [48, 79, 87]. Однако до сих пор не ясно, эффективен ли сульпирид в отношении первичных негативных (дефицитарных) расстройств, или активизация больных связана с ослаблением тяжести вторичной негативной симптоматики (ослабление депрессии или неврологических расстройств, вызванных предшествующим приемом других нейролептиков).

Сульпирид применяется для

преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией. Общеизвестно, что традиционно для этого используется нейролептик клозапин, однако, его эффективность небеспредельна. Наблюдаются случаи, при которых даже длительная терапия высокими дозами клозапина не приносит ожидаемого эффекта. В ряде исследований показано, что применение у таких пациентов комбинации клозапина и производных бензамидов (сульпирид или амисульприд) более эффективно, чем монотерапия клозапином [49, 85, 90]. Высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что слабое влияние на дофаминовую систему клозапина восполняется мощной антидофаминергической активностью сульпирида [66]. Одновременно сочетание сульпирида (или амисульприда) и клозапина ослабляет гиперсаливацию, вызванную приемом клозапина.

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности сульпирида при лечении шизофрении, необходимо остановиться на спорности некоторых вопросов. Важно отметить немногочисленность слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности сульпирида. Otagi I. и соавт. (2009) обнаружили всего 2 строго спланированных исследования [78]. Обобщение их результатов не позволяет определенно судить о превосходстве сульпирида над плацебо. Данные систематического Кокрейновского обзора, проведенного с учетом принципов доказательной медицины, свидетельствуют об отсутствии неоспоримых доказательств различия эффективности сульпирида и других нейролептиков при лечении продуктивных и негативных расстройств [86]. Часть исследований демонстрируют равное ослабление продуктивных расстройств при применении сульпирида и высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин) [55, 59, 61, 75]. В других исследованиях, напротив, показана равная эффективность сульпири-

да и низкопотентных типичных антипсихотических средств (хлорпромазин) [48, 62, 92].

Наличие у сульпирида тимоаналептического эффекта определяет возможность его использования для лечения аффективных расстройств. Сочетание в спектре активности сульпирида тимоаналептических и антипсихотических свойств позволяет одновременно ослабить проявления классической депрессивной триады и «дополнительных» продуктивных расстройств, сопровождающих пониженное настроение (навязчивости, ипохондрия, деперсонализация, тревога и др.).

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при терапии эндогенных и реактивных депрессий. Отмечается даже, что его эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Однако более широко распространено мнение, что антидепрессивный эффект сульпирида не столь выражен. Его применение наиболее полезно при депрессиях легкой и средней тяжести: маскированных депрессиях, субдепрессиях при биполярном расстройстве, дистимиях, инволюционных и сосудистых субдепрессиях [10, 45, 82]. Сульпирид малоэффективен при тяжелых депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза (биполярное аффективное расстройство). В этих случаях ослабление психопатологических расстройств наблюдается в меньшей степени, чем при лечении amitриптином [89], хотя комбинация антидепрессантов с сульпиридом может способствовать преодолению терапевтической резистентности [45].

Накопленные данные свидетельствуют о различии эффективности сульпирида при различных вариантах депрессивного синдрома. Наибольшее улучшение состояния наблюдается у больных с апатическими, астеническими и тревожными депрессиями [26, 45]. В этих случаях эффективность терапии определяется выгодным

сочетанием в спектре действия сульпирида антидепрессивного, активирующего и анксиолитического эффектов. По мнению Смулевича А.Б. (2001) сульпирид эффективен при депрессии с идеаторным возбуждением (в комбинации с антидепрессантами) [32, 33]. Двухкомпонентность действия сульпирида имеет значение при дифференцированной терапии апатических (адинамических, астенических) или тревожных депрессий.

Традиции отечественной психиатрии не предполагают применение сульпирида в качестве монотерапии депрессий. Обычно он используется в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности. По некоторым данным комбинация селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин) и сульпирида способствует более быстрому наступлению терапевтического эффекта, гармонизации антидепрессивного и усилению вегетостабилизирующего действия, уменьшению тяжести «серотониновых» побочных эффектов, предотвращению развития терапевтической резистентности [42, 93]. Есть сообщения о пользе сочетания тианептина и сульпирида при лечении легких эндогенных депрессий, субдепрессий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, соматизированной депрессии [30, 36]. Смулевич А.Б. (2001) рекомендует использовать комбинацию антидепрессантов и сульпирида при депрессии с ипохондрическими идеями, бредом ревности. Сульпирид также применяется для коррекции патологических нарушений, развивающихся при длительном течении некоторых реактивных депрессий (сверхценные образования в виде идеализации объекта утраты, «одержимости скорбью», «борьбы за справедливое наказание виновников несчастья») [11].

Уже вскоре после введения сульпирида в клиническую практику появились данные об эф-

фективности его применения при пограничных психических расстройствах. В наши дни сульпирид широко используется для лечения психосоматических заболеваний и психических расстройств невротического регистра, сопровождающих соматическую патологию. По мнению Снедкова Е.В. (2006) «безошибочными предикторами высокой эффективности» сульпирида и других замещенных бензамидов являются «астенический фон, анергическая депрессия, адинамия, картины растерянности и астенической спутанности, бледность лица, «мраморные» ладони, тенденция к брадикардии, аритмии и гипотонии». Несмотря на то что представленное описание довольно размыто, лишено нозологической принадлежности и неполно, оно подчеркивает направленность действия сульпирида на расстройства невротического уровня и связанные с ними вегетативные нарушения. Некоторые авторы называют сульпирид «непревзойденным препаратом» при лечении патологии этого круга [41]. Показано, что эффективность сульпирида у таких больных сопоставима или даже превосходит эффективность транквилизаторов и некоторых других нейрорептиков [72, 76, 91].

Механизм действия сульпирида при лечении различных психосоматических заболеваний является предметом дискуссии. Вероятно, такая терапия влияет на патогенез этих расстройств благодаря психотропной активности (ослабление тревоги, улучшение настроения, снижение восприимчивости к стрессам) и лечебным периферическим эффектам на внутренние органы. Также высказано мнение, что эффективность сульпирида связана с улучшением взаимодействия между полушариями головного мозга и ослаблением алекситимии¹² [19].

¹² Некоторые авторы рассматривают алекситимию в качестве фактора риска развития психосоматических заболеваний. Одна из гипотез формирования алекситимии предполагает наличие у алекситимиков «функциональной комиссуротомии», т.е. нарушения взаимосвязи между полушариями головного мозга [65]. Другие исследователи называют это предположение «спекулятивным» [4].

Наиболее часто сульпирид применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции желудочно-кишечного тракта. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используется выгодное сочетание психотропных и прокинетических свойств препарата. Центральным механизмом действия сульпирида считается ослабление восприимчивости к внешним стрессовым факторам [8], играющим важную роль в развитии язвенной болезни. Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на желудочно-кишечный тракт. Терапия способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет явление гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса [44, 95, 96]. Высказано предположение (нуждающееся, однако, в подтверждении), что эффективность сульпирида при язвенной болезни связана с усилением выработки соматотропного гормона в гипофизе, который усиливает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие анаболических свойств [41]. Эффективность сульпирида при язвенной болезни подтверждена в целом ряде открытых и слепых исследований (обычно в комплексной терапии с антацидами, блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов и другими средствами).

Сульпирид широко используется для лечения синдрома раздраженной толстой кишки. По оценкам психиатров, его эффективность высока и превосходит эффективность стандартной терапии, назначаемой интернистами. Благодаря психотропному, прокинетическому и противорвотному эффектам применение сульпирида снижает тяжесть психопатологической симптоматики, являющейся причиной или следствием соматической дисфункции (неврозы, расстройства личности, в т.ч. ипохондрическое развитие, депрессия, вялотекущая шизофрения), улучшает функцию желудочно-кишеч-

ного тракта, ослабляет болевые ощущения [13, 17, 37]. Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных (без дополнительного назначения лекарственных средств) [18]. Гастроэнтерологи, придающие большое значение в развитии синдрома раздраженной толстой кишки соматическим и бактериальным факторам, активно используют сульпирид в составе комплексной терапии (в сочетании со спазмолитиками, анальгетиками, антибактериальными средствами, пробиотиками и другими препаратами) [7, 23].

Сульпирид используется для лечения психических расстройств невротического регистра, развивающихся вследствие соматических заболеваний. Продемонстрирована его высокая эффективность (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии у больных ишемической болезнью сердца (в т.ч. инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, кожными¹³ заболеваниями [1, 9, 22, 35, 38, 43, 57]. В неврологии сульпирид используется для коррекции психических расстройств невротического уровня коморбидных неврологическим заболеваниям. Вейном А.М. и соавт. показана эффективность сульпирида при лечении мигрени, сочетающейся с тревогой и депрессией [5]. Сульпирид эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохондрия), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у больных, перенесших операцию на сердце [31]. Неоспоримым преимуществом сульпирида у таких больных является отсутствие влияния на уровень артериального давления и сердечную проводимость.

При классических формах неврозов сульпирид применяется не столь часто, как при психосоматической патологии, поскольку в этих случаях используются методы

большой патогенетической направленности (психотерапия, транквилизаторы, серотонинергические антидепрессанты). Обычно сульпирид применяется для ослабления тревоги, например, при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [46]. Однако, по мнению Точилова В.А. и соавт. (1998) сульпирид эффективен лишь при тревоге в структуре астенического симптомокомплекса и малоэффективен при тревожно-обсессивных расстройствах. «Тропность» сульпирида к астеническому симптомокомплексу позволяет применять его в низких дозах при астенической психопатии [26]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [94] и некоторых форм импотенции у мужчин, сопровождающихся «неврозом ожидания» [26].

Особый интерес вызывает эффективность сульпирида при лечении детей с синдромом Жиль де ля Туретта и хроническими моторными или голосовыми тиками [64]. Некоторые авторы относят сульпирид (наряду с метоклопрамидом, тиапридом, пимозидом и пипотиазином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения этих расстройств [28]. Монотерапия сульпиридом приводит к ослаблению тиков примерно в 50% случаев. К преимуществам сульпирида при применении у детей относится низкий риск развития побочных эффектов.

Широкий спектр психотропной активности и хорошая переносимость сульпирида позволяют применять его при болезнях зависимости. Сульпирид назначается в период абстиненции при алкоголизме и опийной наркомании (в сочетании с другими лекарственными средствами) [3, 16]. В этом случае используется его способность ослаблять патологическое влечение к психоактивному веществу, поведенческие, аффективные, вегетативные и болевые проявления синдрома отмены. Активирующее и антидепрессивное

¹³ В литературе есть единичные наблюдения эффективности сульпирида при дерматозной форме бреда [67].

Таблица 3. Наиболее значимые периоды истории антипсихотических средств

Дата	Событие
700 г. до н.э. – начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной (<i>Rauwolfia Serpentina</i>) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств индийскими психиатрами G. Sen и K.C. Bose в 1931 г.
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра A. Bernthsen в Европе.
1930–1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диэтазин) средств.
1940–1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки P. Guiraud, G. Daumezon и L. Cassan использования прометазина для ослабления возбуждения у психически больных во Франции.
1950–1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции P. Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах во Франции J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl, в Канаде H.E. Lehman, G. Hanrahan, в США N.W. Winkelman и в СССР М.Д. Машковским, А.С. Тигановым, М.Я. Серейским, Е.А. Поповым, Т.А. Невзоровой и другим исследователями.
1955 г.	Использование термина «нейролептик» J. Delay и P. Deniker применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США используется термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства».
1958–1960 гг.	Создание галоперидола в Бельгии P. Janssen в лаборатории компании «Janssen Pharmaceutica» и введение в практику бутирофенонов – нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность в сочетании с выраженными острыми неврологическими расстройствами) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновыми шоками» и «электрошоковой терапией»).
1960 г.	Проведенное J.F. Casey, I.F. Bennett, C.J. Lindley и соавт. в США первое двойное слепое сравнительное исследование доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазином, фенobarбиталом и плацебо).
1962–1963 гг.	Установление влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина A. Carlsson и M. Lindqvist в Швеции и зарождение дофаминергической теории шизофрении.
Начало 60 гг. XX в.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные – антигаллюцинаторные – дезингибирующие; седативные – инцизивные).
Вторая половина 60 гг. XX в.	Разработка и введение в практику первых представителей парентеральных пролонгированных форм нейролептиков с целью оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканоат, флуфеназин-энантат, перфеназин-энантат, флупентиксол-деканоат, флуспирилен).
1966–1970 гг.	Первые описания использования клозапина для лечения психических заболеваний в Австрии H. Gross и E. Langner в Германии Bente D. и соавт. Выявление отсутствия в спектре действия клозапина влияния на неврологическую сферу. Разрушение представления об обязательном наличии в профиле активности нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых их представителей. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином).
1967–1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введение в практику сульпирида во Франции (лаборатория «Delagrangé»). Первые описания L. Justin-Besançon, P. Borenstein, A. Cornet его психотропной и соматотропной активности. Появление представления о двухфазном действии (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких дозах) сульпирида и некоторых других нейролептиков (пимозид, пипотиазин).
1971–1975 г.	Использование термина атипичный нейролептик применительно к клозапину J. Angst и A. Hippus и последующее объединение в группу атипичных нейролептиков клозапина, сульпирида и тиоридазина в работах В. Costall и других авторов.
1975 г.	Ограничение широкого применения клозапина из-за описания J. Idanpaan-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии).
1988 г.	Публикация J. Kane в США данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 90 гг.
Конец 80 гг. XX в. – настоящее время	Поиск «клозапиноподобных» атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона в 1988–1993 гг., оланзапина в 1992–1996 гг., кветиапина в 1992–1997 гг., сертиндола в 1990–1997 гг., zipрасидона в 1993–2000 гг., азенапина в 2006–2009 гг. и других атипичных нейролептиков. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более осторожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости).
2002–2015 гг.	Введение в практику частичных агонистов дофаминовых рецепторов (арипипразол, карипразин).

действие определяет возможность применения сульпирида при апатических депрессиях в структуре абстинентного синдрома эфедрон-первитиновой наркомании [15, 29]. Сульпирид используется для ослабления тревоги и дисфории в постабстинентном периоде и в период ремиссии опийной наркомании и наркомании, вызванной сочетанным злоупотреблением опиатов и психостимуляторов [15, 40]. Важными свойствами сульпирида при лечении болезней зависимости является отсутствие холинолитического и адренолитического действия (низкий риск декомпенсации сердечно-сосудистой патологии и развития фармакогенных психозов) и незначительное влияние на печеночный метаболизм (безопасность применения при патологии печени).

Представленные данные свидетельствуют об уникальности

нейрохимической и клинической активности сульпирида, его значительных преимуществах перед большинством других антипсихотических средств. Отличия сульпирида от других нейролептиков заключаются в особом профиле нейрохимического действия, широким спектре психотропных эффектов и благоприятной соматотропной активности. Перечисленные особенности определяют возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств психотического и невротического регистров (шизофрения, эндогенные и реактивные депрессии, психосоматические заболевания, неврозы, расстройства личности, психические расстройства при соматических заболеваниях, болезни зависимости, тики) и некоторых соматических заболеваний (прежде всего, желудочно-кишечного

тракта). Безусловно, терапию сульпиридом нельзя воспринимать как панацею при лечении психической или соматической патологии. Его назначение должно проводиться строго дифференцированно с учетом клинических особенностей состояния больного. Важная роль сульпирида в терапии психической и психосоматической патологии доказывается его полувекковым использованием в клинической практике психиатрами, неврологами, гастроэнтерологами, дерматологами и стремлением фармакологов и фармацевтов к созданию новых средств с «сульпиридоподобной» нейрохимической и терапевтической активностью (амисульприд). Представленный аналитический обзор свидетельствует, что создание сульпирида можно отнести к одному из важных этапов развития психофармакологии и психофармакотерапии (табл. 3). ■

Список литературы

1. Абсеитова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 4: 26–29.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1988, 528 с.
3. Агишев В.Г., Шаламайко Г.М., Кондратьева Н.А. и др. Клиническая эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) при лечении психических расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (5): 284–286.
4. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Краткий учебник. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 1999, 376 с.
5. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина. 1997, 280 с.
6. Вельтищев Д.Ю. Многоликий эглонил. Русский медицинский журнал. 2001; 9 (25): 1197–1201.
7. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом. Consilium Medicum. 2000; 2 (7): 305–307.
8. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др. Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения (обзор литературы и собственные исследования). Сучасна гастроентерологія. 2002; 3: 69–76.
9. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения эглека (сульпирид). Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (3): 152–154.
10. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (4): 173–179.
11. Дубницкая Э.Б. К вопросу адекватной терапии затяжных реактивных депрессий (введение в проблему). Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (4): 102–104.
12. Дубницкая Э.Б., Андрущенко А.В. Психотропная активность эглонила при терапии вялотекущей ипохондрической шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (ред. Смулевича А.Б.). М.: МЗ РФ – НЦПЗ РАМН. 1999: 261–263.
13. Есаулов В.И. О пограничных психических расстройствах у больных с синдромом раздраженной толстой кишки и методах их лечения. Современные клинические проблемы в неврологии и психоневрологии (сборник научных трудов). Ставрополь: СГМА. 2007: 148–152.
14. Завьялова Н.Е. Возможности сульпирида в лечении шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (2): 26–29.
15. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Рохлина М.Л. Терапия зависимости от опиоидов. В кн.: Руководство по наркологии (ред. Иванец Н.Н.). М.: Медицинское информационное агентство. 2008: 557–566.
16. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И. и др. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (3): 91–93.

17. Иванов С.В. Лечение органических неврозов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4 (5): 24–27.
18. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (2): 45–49.
19. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (6): 207–209.
20. Колюцкая Е.В., Стась С.Ю. Отчет о клиническом исследовании препарата Эглек (сульпирид) в комплексной терапии обсессивно-компульсивных расстройств. В кн.: Эглек (сульпирид). М.: Мастерлек. 2005: 1–4.
21. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Социальная и клиническая психиатрия. 2001; 11 (2): 97–101.
22. Львов А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2001, 25 с.
23. Маев И.В., Черемушкин С.В. Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии. Consilium Medicum. 2006; 8 (7): 34–42.
24. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). London, New York.: Taylor & Francis. 2004: 14–49.
25. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (3) (Приложение): 3–6.
26. Овсянников С.А. Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (2): 72–73.
27. Парпара М.А., Бобров А.Е. Шизотипическое расстройство с сенесто-ипохондрическим синдромом (место сульпирида в терапии). Медицинский совет. 2014; 5: 64–69.
28. Пушков В.В., Кравченко И.В. Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2007; 3: 17–18.
29. Пятницкая И.П. Наркомании. М.: Медицина. 1994, 544 с.
30. Ромасенко Л.В., Артюхова М.Г., Абрамова И.В. и др. Применение Коаксила при лечении депрессивных расстройств в общей медицинской практике. Российский психиатрический журнал. 2008; 4: 85–89.
31. Самушия М.А., Вечерина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия). Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (4): 214–217.
32. Смудевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство. 2001, 256 с.
33. Смудевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (3) (Приложение): 3–7.
34. Смудевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М. Медицина. 1987, 240 с.
35. Смудевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике. Психические расстройства в общей медицине. 2006; 1 (1): 4–9.
36. Смудевич А.Б., Иванов С.В. Коаксил (тианептин) в терапии непсихотических депрессий у пациентов психиатрического стационара. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (3): 10–15.
37. Смудевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида). Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (3): 112–114.
38. Смудевич А.Б., Ильина Н.А., Батулин К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата «Просульпин». Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (3): 128–130.
39. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4): 45–50.
40. Стрелец Н.В. Клиника и лечение полинаркомании. В кн.: Лекции по наркологии (ред. Иванец Н.Н.). М.: Нолидж. 2000: 271–282.
41. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии. Нейронауки (международный научно-практический журнал). 2005; 1 (1): 12–16.
42. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. Сульпирид как адьювантное средство в лечении больных с депрессией. Архив психіатрії. 2003; 9 (3): 89–92.
43. Терентьева М.А., Фрагина А.В. Психопатологические аспекты патомимии (на модели невротических экскораций). Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4 (4): 160–162.
44. Тополянский В.Д. Дуоденальная язва: психосоматическая природа и психофармакотерапия. Независимый психиатрический журнал. 1998; IV: 44–48.
45. Точилев В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные бензамидов в психиатрической практике. Социальная и клиническая психиатрия. 1998; 8 (3): 137–145.
46. Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (4): 200–206.
47. Alberts J., François F., Josserand F. Study of side-effects reported in patients under Dogmatil (article in French). Semaine des Hopitaux. 1985; 85: 1351–1357.
48. Alfredsson G., Härnryd C., Wiesel F.A. Effects of sulphiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. Psychopharmacology (Berl). 1985; 85 (1): 8–13.

Полный список литературы находится в редакции

Препарат Хондроксид в локальной терапии остеоартроза



Зайцева Е.М., Алексеева Л.И.

ФГБУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

Проблема лечения остеоартроза (ОА) на сегодняшний день остается актуальной. Сохраняющийся интерес к данному вопросу объясняется не только постоянно растущим числом пациентов с ОА и высоким процентом инвалидизации больных, но и появлением новых сведений относительно патогенеза заболевания. В настоящее время ОА рассматривается уже не как дегенеративное заболевание суставного хряща, а как органная патология, при которой поражаются все ткани сустава, включая субхондральную кость, синовиальную оболочку, внутрисуставные связки, а также периартикулярные ткани. В свою очередь, именно это обуславливает многообразие причин и характер боли в суставах как основного симптома заболевания.

Очевидно, что боль в суставах становится основной проблемой пациентов с ОА, т.к. является первым симптомом болезни и сохраняется на протяжении всего ее срока. На начальных этапах болезни именно болевой синдром служит причиной возникновения функциональной недостаточности суставов и снижения качества жизни больных. Это происходит задолго до формирования деформаций суставов, приводящих в итоге к потере трудоспособности. По мере прогрессирования ОА или при развитии таких осложнений, как вторичный синовит и остеонекроз боль может достигать значительной интенсивности, что не только доставляет пациентам физические страдания, но и приводит к их социальной дезадаптации.

Учитывая сложные патогенетические механизмы развития ОА, в настоящее время применяется комплексный подход к лечению

данной нозологии, в котором симптоматическая терапия, направленная на купирование боли и воспаления, является достаточно важным звеном.

Традиционно с этой целью используют «простые» анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и – при их неэффективности – опиоидные анальгетики. Однако существует ряд проблем, с которыми приходится сталкиваться при назначении подобной терапии. Так, большинство пациентов с ОА – это люди пожилого возраста, с множеством сопутствующих заболеваний, которые могут ограничить назначение этих препаратов.

Во-первых, практически все НПВП, как неселективные, так и селективные (хотя и в меньшей степени), повышают риск развития гастропатий и сердечно-сосудистых катастроф даже у людей без сопутствующей патологии.

А при наличии в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы этот риск значительно увеличивается [1].

Во-вторых, пациенты с ОА нуждаются в длительном применении анальгетиков и НПВП, что также способствует ухудшению течения сопутствующих заболеваний и развитию нежелательных явлений. Известно, что риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений у больных, регулярно принимающих НПВП, превышает таковой в популяции более чем в 4 раза [2, 3]. Кроме того, существует проблема лекарственных взаимодействий. Ряд исследований свидетельствует о снижении эффективности β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков при одновременном приеме НПВП [4, 5].

Также следует учитывать тот факт, что многие НПВП отрица-

тельно влияют на метаболизм суставного хряща. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано ингибирующее влияние ряда препаратов (индометацин, напроксен, ибупрофен) на синтез компонентов хрящевого матрикса [6].

В связи с этим препараты для локальной терапии, позволяющие снизить дозу пероральных НПВП, а в некоторых случаях – отказаться от их приема, имеют очень важное значение в клинической практике. Одним из видов локальной терапии является аппликационное нанесение лекарственных средств, к которым относятся местные анестетики, капсаицин, ацетилсалициловая кислота, а также различные формы, содержащие НПВП.

Преимуществами данного вида лекарственных препаратов являются их низкая абсорбция и, следовательно, низкая концентрация в плазме крови, что значительно снижает вероятность нежелательных явлений и опасность лекарственного взаимодействия.

Большинство указанных препаратов используется для купирования невропатической боли. Местные анестетики (лидокаин) в виде мази или пластыря показали хороший анальгетический эффект у больных с диабетической и постгерпетической нейропатией [7]. С этой же целью применяется капсаицин, он используется и при артралгиях, в нескольких исследованиях был продемонстрирован анальгетический эффект капсаицина у больных ОА [8–10]. Оба препарата вызывают десенситизацию гиперчувствительных ноцицепторов, что приводит к достоверному уменьшению интенсивности боли по сравнению с плацебо [11].

Несколько иной механизм действия у крема с ацетилсалициловой кислотой, который оказывает противовоспалительный эффект, основанный на ингибировании синтеза простагландинов и стабилизации клеточных мембран. Однако фармакокинетические исследования показали, что абсорб-

ция препарата достигает 20%, вследствие чего у пациентов были зарегистрированы системные неблагоприятные реакции в виде снижения агрегации тромбоцитов и желудочно-кишечных кровотечений [12, 13].

Значительно чаще при ОА используются аппликации средств, содержащих НПВП. К ним относятся мази, гели, спреи, эмульсии и пластыри. Наиболее часто применяются гели, т.к. их гидрофильная основа обеспечивает более быстрое всасывание активных компонентов препарата в ткани. Перспективной лекарственной формой являются пластыри, т.к. по сравнению с гелем эффективная концентрация НПВП в ткани после их нанесения сохраняется примерно в 2 раза дольше.

Применение наружных средств с НПВП имеет цель создать максимальную концентрацию препарата в месте аппликации и одновременно минимизировать системные нежелательные явления за счет низкой абсорбции препарата и его концентрации в плазме крови. В клинических исследованиях доказана возможность достижения терапевтической концентрации НПВП в синовиальной жидкости и периартикулярных тканях при локальном использовании. При этом, как показывает изучение фармакокинетики, системная абсорбция НПВП, в частности диклофенака, составляет менее 1% [14].

В целом возможности локальной терапии НПВП при ОА достаточно хорошо изучены, накоплен большой клинический материал, обобщающий опыт их использования. Эффективность и безопасность такой терапии подтверждены в 86 рандомизированных клинических исследованиях, включавших 10 160 больных ОА. Однако разработки в области лекарственных средств локальной терапии продолжаются, определенный интерес представляет создание препаратов, которые не только должны обладать аналь-

гетическим и противовоспалительным действием, но и способны влиять на качество хрящевой ткани.

Наиболее перспективным направлением представляется разработка мазей с принципиально другим составом действующих компонентов, а именно мазей на основе хондроитин сульфата и глюкозамин сульфата, поскольку предполагается, что подобно пероральным хондропротекторам они тоже могут обладать структурно-модифицирующими свойствами [15]. Конечно, клинических исследований эффективности таких мазей пока значительно меньше, чем аналогичных исследований локальных форм НПВП. Но интерес к этому вопросу существует, и за последнее 10-летие проведен ряд клинических испытаний подобных препаратов как за рубежом, так и в России. Так, M. Coner et al. провели 8-недельное плацебо-контролируемое исследование крема, в состав которого входили глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат [16]. В исследовании приняли участие 63 больных с ОА коленных суставов. Уменьшение интенсивности боли отмечено уже с первых дней применения крема и достигло статистически значимых величин (по сравнению с плацебо) к 4-й нед. терапии.

Аналогичный препарат – Хондроксид – появился и в России, на сегодняшний день он существует в 2-х формах – мази и геля. В состав Хондроксида входят 2 активных ингредиента: хондроитин сульфат, получаемый из хрящевой ткани крупного рогатого скота (50 мг в 1 г мази), и диметилсульфоксид (100 мг в 1 г мази). Хондроксид обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием, в частности за счет включения в состав диметилсульфоксида, который играет роль «проводника», способствуя более глубокому проникновению хондроитина сульфата в ткани. Механизм действия последнего при наружном применении не до

конца ясен, предполагается, что, как и при пероральном приеме, он способен улучшать регенерацию суставного хряща.

Препарат прошел ряд клинических исследований в России. Так, в 2006 г. в Тульской областной больнице проведено изучение эффективности магнитофореза с мазью Хондроксид у пациентов с ОА крупных суставов (коленные, тазобедренные). В исследовании участвовали 40 больных ОА – по 20 человек в основной и контрольной группах. Длительность наблюдения составила 15 дней, в течение которых больным ОА основной группы проводился магнитофорез с мазью Хондроксид на фоне приема НПВП. Пациенты контрольной группы принимали только НПВП.

Анализ результатов показал достоверное уменьшение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале в основной группе больных. Динамика индекса Лекена была более выраженной в основной группе по сравнению с контрольной, улучшение параметров индекса также было достоверным. Эффективность лечения по мнению больных была выше в основной группе – 95% против 80% в контрольной; при этом в основной группе улучшение наступало в более ранние сроки от начала терапии. Динамика улучшения показателей в сравниваемых группах больных отражена на рисунке 1.

Интересен тот факт, что, помимо субъективной оценки, в группе больных, получавших магнитофорез с мазью Хондроксид, были зафиксированы объективные признаки эффективности терапии. По данным УЗИ, в этой группе больных отмечено уменьшение толщины синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота и выраженности периартикулярных изменений; данные изменения были выявлены у 80% больных против 50% в контрольной группе.

Аналогичное исследование с применением ультрафонофореза с 5% мазью Хондроксид у больных ОА было проведено в Научном центре профилактики и охраны здоровья в Екатеринбурге в 2004 г. Под наблюдением находился 61 пациент с ОА коленных суставов I–III стадий по Келлгрену без признаков вторичного синовита. Пациенты тоже были рандомизированы на 2 группы, в основной группе (31 пациент) проводилось лечение ультрафонофорезом с мазью Хондроксид на область коленных суставов, в контрольной – только ультразвуком с использованием тех же параметров



Рисунок 1. Динамика улучшения показателей в группе магнитофореза с Хондроксидом

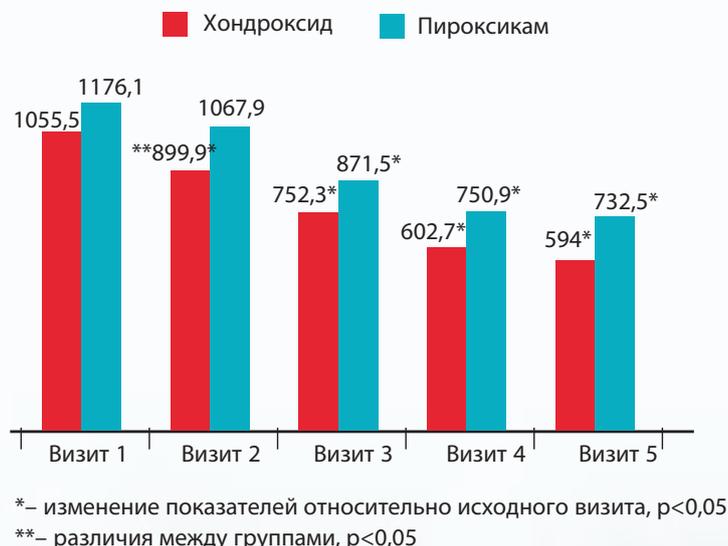


Рисунок 2. Динамика суммарного индекса WOMAC

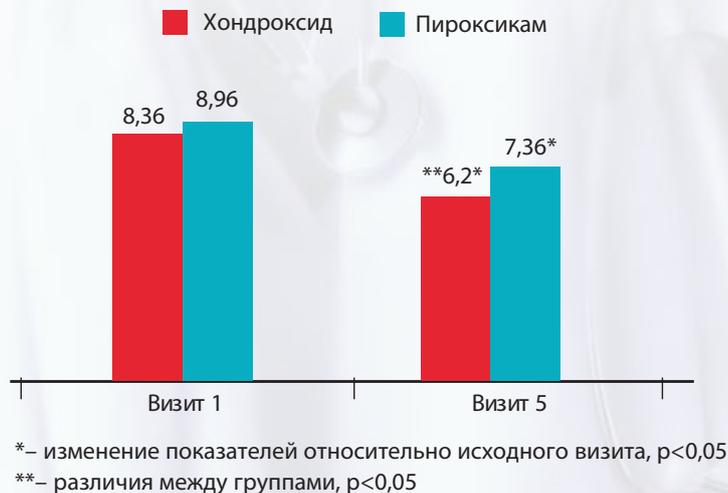


Рисунок 3. Динамика индекса Лекена

воздействия, что и в основной группе. Никаких других препаратов, которые могли бы повлиять на результаты исследования, пациенты не принимали. Терапия с использованием ультрафонофореза с мазью Хондроксид приводила к достоверному уменьшению интенсивности боли и увеличению объема движений в коленных суставах. Эффективность терапии в основной группе оказалась выше по сравнению с эффективностью терапии в контрольной на 16,6%.

В НИИР РАМН тоже имеется опыт использования препарата Хондроксид у больных ОА. Дизайн нашего исследования предполагал открытое сравнение эффективности и безопасности 2-х препаратов, таких как Хондроксид гель и пироксикам. В исследование были вклю-

чены 60 пациентов с ОА коленных суставов, которые были рандомизированы на 2 группы. Длительность лечения составила 6 нед.

По результатам исследования отмечено, что анальгетический эффект оказывали оба препарата, однако достоверное уменьшение интенсивности боли у пациентов, получающих Хондроксид гель, было зафиксировано в более ранние сроки от начала лечения. Аналогичная динамика наблюдалась для суммарного индекса WOMAC (рис. 2) и индекса Лекена (рис. 3).

Быстрота наступления и выраженность обезболивающего действия позволили отменить НПВП у 50% больных, применявших Хондроксид гель, в то время как в группе сравнения этот показатель был значительно ниже – 26,7%.

Данный факт имеет очень важное значение, т.к. уменьшение дозы или отмена приема пероральных НПВП позволяет значительно снизить вероятность опасных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы у больных ОА.

Следует отметить, что во всех описанных исследованиях побочных реакций на применение Хондроксида практически не отмечалось. Таким образом, хорошая переносимость препарата Хондроксид в форме мази и геля наряду с его высокой анальгетической активностью позволяет ему стать хорошей альтернативой локальному использованию НПВП и занять достойное место в ряду лекарственных препаратов для лечения ОА. ■

Список литературы

1. Laine L., White W., Rostom A. et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis // *Semin Arthritis Rheum*, 2008.
2. Singh G. Recent consideration in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Am J Med*, 1998. Vol. 105. P. 31–38.
3. Lipworth L., Friis S., Blot W.J., et al, A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark // *Am J Ter*. 2004. Vol. 11. P. 156–163.
4. Polonia J., Boaventura I., Gama G. et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipin gastrointestinal therapeutic system in hypertension patients // *J Hypertens*, 1995. Vol. 13 (8). P. 925–931.
5. Sowers J., White W., Pitt B., et al. The effect of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory therapy on 24h blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165 (2). P. 161–168.
6. Dingle J.T., Parker M., NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac // *Clin Drug Invest*, 1997. Vol. 14. P. 353–362.
7. Galer B.S., Rowbotham M.C., Perander J., Friedmann E. Topical lidocaine relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: result of an enriched enrollment study // *Pain*. 1999. Vol 80 (3). P. 533–538.
8. Altman R.D., Aven A., Holmburg C.E. et al. Capsaicin Cream 0,025% as monotherapy for osteoarthritis: a double-blind study // *Semin Arthritis Rheum*, 1994. Vol. 23 (3). P. 25–33.
9. McCarthy G.M., McCarthy D.J. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands // *J Rheum*, 1992. Vol. 19. P. 4.
10. Zhang W.X., Li Wan Po A., The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis // *Europ J Clin Pharm*. 1999. Vol. 46. P. 517–522.
11. Dubner R. Topical capsaicin for neuropathic pain-editorial // *Pain*. 1991. Vol. 44. P. 247–248.
12. Kost R.G., Strauss S.E. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment and prevention // *N Engl J Med*. 1996. Vol. 4. P. 32–42.
13. Davis D.A., Kraus A.L., Thompson G.A., et al. Percutaneous absorption of salicylic acid after repeated (14-day) *in vivo* administration to normal, acneogenic or aged human skin // *J Pharm Sci*, 1997. Vol. 86 (8). P. 896–899.
14. Assandri A., Canali S., Giachetti C., Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidone plaster // *Drugs Exp Clin Res*, 1993. Vol. 19. P. 89–95.
15. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., et al. A meta-analysis of chondroitin sulfate in treatment of osteoarthritis // *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 205–211.
16. Coner M., Wolfe R., Mai T., Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate and camphor for osteoarthritis of the knee // *J Rheumatol*, 2003. Vol. 30. P. 523–528.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №26, 2013 г., стр. 1268–1270.

Вариант идиопатической эпилепсии (наблюдение из практики)



Карлов В.А.¹, Иллариошкин С.Н.², Коваленко Г.А.², Абрамычева Н.Ю.²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Г. Москва

² ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

Приведено клиническое наблюдение идиопатической генерализованной эпилепсии с переменным фенотипом, одинаковой формой эпилептиформной активности во второй стадии сна, одинаковым генотипом у брата и сестры.

Дебют приступов в обоих случаях наблюдался после закрытой черепно-мозговой травмы. У сестры отмечались миоклонические приступы, у брата – генерализованные судорожные приступы в позднее вечернее время.

Идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными приступами проявляется генерализованными тонико-клоническими припадками пробуждения. Но в ряде случаев эти приступы могут возникать при отхождении ко сну. Предполагается, что у брата имеется идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами, а у сестры – юношеская миоклоническая эпилепсия, на что указывают возраст, наследственная предрасположенность, провокация приступов на фоне приема фенобарбитала, такой же, как у брата, электрографический паттерн, эффективность кеппры и топамакса.

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, – казалось бы, наиболее изученная проблема, тем не менее она вызывает у клиницистов ряд вопросов. Существует три основные формы идиопатической генерализованной эпилепсии с переменным фенотипом: юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами, которые в Международной классификации эпилептических синдромов (2001) отнесены к рубрике «идиопатическая генерализованная эпилепсия». Однако не установлено, какие факторы обуславливают вариации фенотипов, хотя известно, что в конкретных средовых условиях даже у родственников развитие и течение заболевания могут быть реализацией генетической предрасположенности [1–4].

Приводим клиническое наблюдение двух пациентов, брата и сестры.

Пациент В.В., 37 лет, родился от первой беременности, которая протекала нормально, роды в срок. Раннее и последующее развитие ребенка соответствовало возрасту. Однако, со слов матери, до 9 лет был беспокойным ребенком. У двоюродного брата по линии отца были генерализованные судорожные приступы. В 8 лет в результате ДТП перенес закрытую черепно-мозговую травму (ЧМТ) с потерей сознания. Через год появились генерализованные судорожные приступы. Ауры не было. Назначена смесь Серейского №2; в связи с появлением на фоне лечения головной боли, пациент самостоятельно прекратил прием препарата. Приступы продолжались с частотой 1 раз в 6 мес., как правило, возникали в вечернее вре-

мя, с 23.00 до 01.00. Был назначен финлепсин ретард 2 раза в сутки по 200 мг. В связи с неэффективностью добавлен депакин хроносфера 2000 мг на ночь. Приступы прекратились.

При осмотре на момент обращения со стороны психики отклонений нет. В неврологическом статусе: синдром вегетативной дистонии. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологии не выявлено. Установлен диагноз криптогенной эпилепсии с генерализованными судорожными приступами бодрствования.

Пациентка К.В., 27 лет, до 7 мес. беременность у матери протекала нормально, перенесенный стресс (сын попал в ДТП) спровоцировал преждевременное отхождение вод. Затем проведена стимуляция родовой деятельности. Девочка родилась недоношенной, закричала



сразу. Первый год жизни – без особенностей. Развивалась нормально. В возрасте 13 лет получила ушиб затылочной области. Сознание не теряла. В 14 лет стали замечать кратковременные отключения сознания. Был назначен фенобарбитал, на фоне которого появились миоклонические приступы в виде вздрагивания в мускулатуре плечевого пояса. На момент обращения со стороны психики отклонений нет. В неврологическом статусе: признаки вегетативной дисфункции. При МРТ изменений не обнаружено. Установлен диагноз миоклонической эпилепсии. Форма не уточнена. Назначены кептра 500 мг 2 раза в день, топамакс 25 мг 2 раза в день. Приступов нет.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время ночного сна, во второй стадии сна, у брата и сестры зарегистрирована одинаковая форма эпилептиформной активности (рис. 1, 2).

Проведен генетический анализ полиморфизма SCN1A IVS5N+5 G→A в гене, кодирующем α -субъединицу нейронального натриевого канала, ассоциируемого с эпилепсией. У брата и сестры выявлен GA-генотип. Это наблюдение подтверждает существование определенных общих механизмов эпилепсии в различных популяциях.

В чем интерес данного наблюдения? Дебют приступов в обоих случаях после закрытой ЧМТ. Одинаковая электрографическая форма эпилептической активности на ЭЭГ ночного сна, что подтверждает значение генетического фактора в происхождении заболевания. Однако фенотип у брата и сестры имеет некоторые особенности: у сестры – миоклонические приступы, у брата – генерализованные судорожные приступы в позднее вечернее время.

Известно, что идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными припадками проявляется, как правило, в виде генерализованных тонико-клонических припадков пробуждения. Но в ряде случаев эти приступы могут возникать при отхождении ко сну. На этом основании одним из нас предложен термин «эпилепсия с приступами вокруг сна» [3]. Можно допустить, что все это в известной степени относится и к данному наблюдению и у пациента имеет место идиопатическая генерализованная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами. Что касается сестры, то, учитывая возраст, наследственную предрасположенность, провокацию приступов на фоне приема фенобарбитала, электрографический паттерн, аналогичный таковому у брата, эффективность кептры и топамакса, можно полагать, что пациентка страдает юношеской миоклонической эпилепсией.

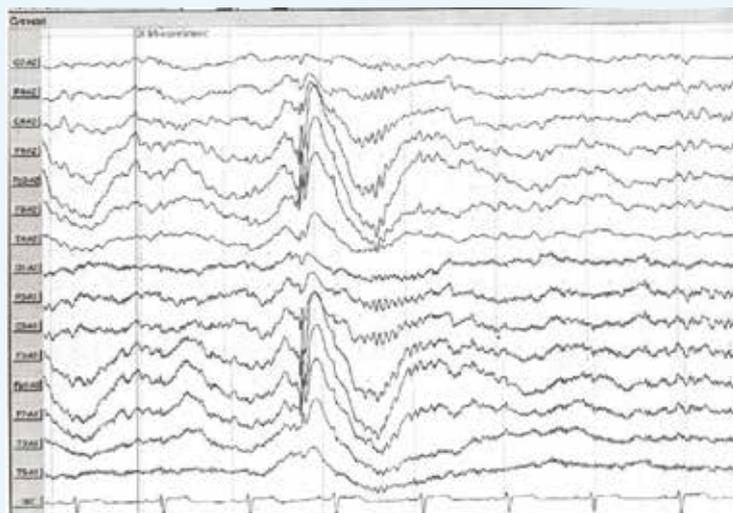


Рисунок 1. Фрагмент ЭЭГ пациента В.В., 37 лет. Эпилептиформная активность во второй стадии сна

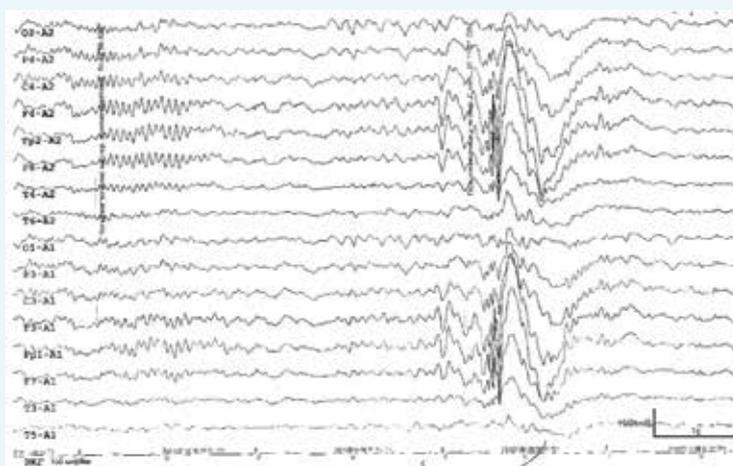


Рисунок 2. Фрагмент ЭЭГ пациентки К.В., 27 лет. Эпилептиформная активность во второй стадии сна

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. Москва: МИА; 2002. 367 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNK-diagnostika i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie v nevrologii [DNA diagnostics and medico-genetic consultation in neurology]. Moscow: MIA; 2002. 367 p.]
2. Карлов В.А. Эпилепсия. Москва: Медицина; 1990. 336 с. [Karlova V.A. Epilepsiya [Epilepsy]. Moscow: Medicine; 1990. 336 p.]
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 126; 411. [Karlova V.A. Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. [Epilepsy at children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. P. 126; 411].
4. Steinlein O.K. Gene defects in idiopathic epilepsy. Rev Neurol (Paris). 1999 Jul; 155 (6-7): 450-3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. ■

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», (спецвыпуск 1), 2014, стр. 60–62.

Тиаприд: терапевтические возможности применения в наркологии, геронтопсихиатрии и при синдроме Туретта



Басов А.Н.

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей», г. Новокузнецк

Обзор литературы посвящен оценке эффективности и безопасности применения тиаприда при лечении алкогольной зависимости и зависимости от психоактивных веществ опиатно-героиновой группы, сосудистой деменции с явлениями острой психической спутанности и синдрома Туретта. Описаны спектр нейрхимической активности и механизм действия тиаприда. Обсуждаются профиль и специфичность действия тиаприда, возможности сочетания его с другими препаратами для повышения терапевтической эффективности при указанных расстройствах.

Тиаприд – атипичный нейролептик из группы замещенных бензамидов, впервые синтезирован в 1972 г. во Франции, после клинических испытаний был разрешен к медицинскому применению в СССР.

По механизму действия тиаприд отличается от многих нейролептиков. Тиаприд обладает снотворным, седативным и анальгезирующим эффектом. Устраняет дискинезии центрального происхождения. Антипсихотическое действие препарата обусловлено блокадой дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы, седативное – блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, противорвотное – блокадой дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны

рвотного центра, гипотермическое – блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса [1–4].

Фармакологическая активность тиаприда определяет возможность его широкого применения в практической медицине. В наркологии тиаприд используется для лечения алкоголизма (купирование абстинентного синдрома, коррекция соматоневрологических, вегетативных, неврозоподобных, психопатоподобных, эмоциональных расстройств) и наркоманий (купирование генерализованного болевого синдрома, психопатоподобных и аффективных нарушений при опийно-героиновом абстинентном синдроме) [5, 6]. В психиатрии он применяется при расстройствах поведения в позднем возрасте, гиперкинезах нейролептического происхождения,

в том числе поздней дискинезии. В неврологии тиаприд используется при хорее, треморе [7, 8]. В общей медицинской практике его назначают при хроническом болевом синдроме, боли у онкологических больных [9, 10].

Эффективность тиаприда в наркологической практике изучалась во многих зарубежных и отечественных исследованиях. Аналитический обзор литературы показал, что важной особенностью международных стандартов лечения зависимости от психоактивных веществ является весьма ограниченный перечень используемых нейролептиков. Основная причина такого ограничения – устойчивая приверженность принципам доказательной медицины, в соответствии с которыми в лечебные стандарты включают лишь те



методы терапии, которые имеют достоверно подтвержденную клиническую эффективность. Препараты допускаются к применению в наркологии лишь после одобрения специальными контролирующими органами: в США – это Управление по контролю качества продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA), а в странах Евросоюза – Европейское агентство по контролю лекарств (European Medicines Agency – EMA). Разрешение на применение препаратов выдается только в тех случаях, когда их эффективность и безопасность подтверждены результатами нескольких двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [11–14].

В настоящее время экспертами FDA и EMA для лечения алкогольной и опиоидной зависимости одобрены лишь немногие нейролептики.

В контролируемых исследованиях при лечении болезней зависимости (когда отсутствовали явные психотические расстройства) не отмечено достоверного положительного эффекта атипичных нейролептиков рисперидона, оланзапина, кветиапина, арипипразола, зипрасидона, палиперидона [15]. Только для пяти препаратов подтверждена эффективность при алкогольной зависимости: тиаприд, акампросат, карбамид кальция, налтрексон, дисульфирам [10]. Тиаприд входит в стандарты лечения алкогольной и опиоидной зависимости в США, Германии, Великобритании, Франции [16–19]. G.K. Shaw и соавт. [18] установили, что 3-месячное применение тиаприда у 100 пациентов с алкогольной зависимостью позволило добиться абсолютной трезвости или уменьшения употребления алкоголя, а также упрочения социального статуса и уменьшения числа случаев обращения в медицинские учреждения по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

По данным О. Айзберга [20], в отечественных и зарубежных исследованиях многих нейролептиков (перфеназин, флуфеназин, перициазин, галоперидол, триф-

луоперазин, хлорпромазин, левомепромазин, хлорпротиксен, тиоридазин, тиаприд) подтверждена эффективность при алкогольной зависимости только тиаприда, галоперидола и хлорпротиксена, а при опиоидной зависимости – тиаприда, хлорпротиксена и левомепромазина.

Ю.П. Сиволап [14] указывает, что перечни показаний к применению нейролептиков не включают алкогольную или наркотическую зависимость, за исключением тиаприда, который показан при синдроме отмены алкоголя, синдроме отмены алкоголя с делирием и алкогольных психозах [21].

В 90-х годах XX в. были проведены широкие клинические испытания тиаприда в Российской Федерации. В 1992 г. в Государственном научном центре наркологии МЗ РФ (Москва) выявлена высокая эффективность тиаприда в отношении алгического синдрома, психопатоподобных и аффективных нарушений, наблюдающихся в структуре опиоидной абстиненции [3, 22]. В 1992 г. НИИ психиатрии МЗ РФ (Москва) тиаприд рекомендован для купирования алкогольного абстинентного синдрома легкой и средней степени тяжести, при острых состояниях алкогольной интоксикации и сосудистой спутанности. Указано также, что в сочетании с другими психотропными средствами он может быть включен в комплексную терапию тяжело протекающего алкогольного абстинентного синдрома [14, 23]. В 1993 г. на кафедре наркологии ЦИУВ (Москва) получены хорошие результаты при назначении тиаприда больным алкоголизмом. Отмечен седативный и нормотимический эффект тиаприда в виде ослабления напряжения, тревоги, нормализации сна в разные периоды развития болезни, благоприятного влияния на абстинентную симптоматику (особенно астеническую, субдепрессивную, ипохондрическую), «снятия» тремора и головной боли [24, 25].

В Национальном руководстве по наркологии [6] указано, что

тиаприд отличается высокой эффективностью при опиоидном (героиновом) абстинентном синдроме (ОГАС), оказывает седативное, противосудорожное, антипсихотическое и антиалгическое действие. Тиаприд назначают в 1–2-й день развития ОГАС, когда уже выражена боль в мышцах, суставах, голове. Первые 2 дня препарат вводят парентерально (внутримышечно) в дозе 200 мг 3–4 раза (иногда 5 раз) в сутки. Эффект появляется через 10–15 мин. после инъекции и длится до 4 ч. Затем переходят на пероральный прием тиаприда в той же дозе, через 1–2 дня дозу снижают до 100 мг 3 раза в день и продолжают лечение еще 1–2 дня. Длительность лечения – 6–8 дней.

В группе больных с героиновой абстиненцией, получавших тиаприд, в 2 раза реже встречались диарея, тревожные, делириозные расстройства, снижение аппетита. Тиаприд предупреждал развитие вторичных депрессий у таких пациентов.

Особое место тиаприда в наркологической практике обусловлено тем, что по сравнению с другими нейролептиками он обладает более выраженным анальгетическим эффектом, что позволяет с успехом использовать его для купирования мучительной генерализованной боли, сопровождающей ОГАС. В нашей стране в структуре наркоманий преобладает опиоидно-героиновая зависимость (86%), при лечении которой необходимо обезболивание (для сравнения: на каннабис приходится 7%, на полинаркоманию – 6%, на стимуляторы – 1%) [26].

Механизм возникновения болевого синдрома при ОГАС двоякий: 1) соматогенный – наркотики нарушают нейротрансмиттерную регуляцию в мышцах и суставах и 2) центральный – по типу сенестопатий. Поэтому при купировании болевого синдрома в рамках ОГАС необходимо назначать совместно ненаркотические анальгетики (анальгин, баралгин, трамадол и др.) и нейролептик тиаприд. Тиаприд способствует выработке

эндорфинов, купирует соматовегетативные и психопатологические расстройства (тревогу, страх, истерические и психомоторные реакции), снижает компульсивное влечение к героину.

Как эффективное анальгетическое и седативное средство тиаприд включен в Стандарт оказания медицинской помощи больным с термическими и химическими ожогами головы, шеи, туловища, плечевого пояса, верхней конечности, запястья и кисти, области тазобедренного сустава и нижней конечности, голеностопного сустава и стопы, термическими и химическими ожогами дыхательных путей [24]. Ориентировочные дозы при ожогах: суточная – 400 мг/сут., курсовая – 4000 мг/сут. Благодаря анальгетической активности, независимо от характера и причин

возникновения боли, тиаприд нашел применение также в клинике внутренних болезней, в первую очередь при хронической боли в суставах, тупой боли у онкологических пациентов [9, 10]. Средние дозы в этом случае составляют 200–400 мг/сут.

Спектр терапевтической активности различных препаратов и тиаприда при купировании алкогольного абстинентного синдрома представлен в таблице.

Обращает на себя внимание широкий сбалансированный спектр терапевтической активности тиаприда. По противотревожному эффекту тиаприд равен диазепаму и афобазолу, уступая лишь феназепаму; по антидепрессивному эффекту сопоставим с миансерином и превосходит миртазапин, пирлиндол, тианептин; по гипногенному

эффекту равен мексидолу, миансерину, миртазапину, превосходит диазепам и пропротен, уступая только феназепаму. Тиаприд характеризуется достаточно выраженным вегетостабилизирующим и антикревлинговым действием. Таким образом, благодаря разносторонней терапевтической активности тиаприд способен быстро и эффективно купировать весь комплекс соматовегетативных, неврологических и психических нарушений, в том числе расстройства сна в структуре алкогольного абстинентного синдрома.

На благоприятный профиль психофармакологического действия тиаприда указывает Ю.Б. Шевцова [28]. Тиаприд не обладает способностью купировать психомоторное возбуждение и острые психозы, однако поло-

Таблица. Спектр терапевтической активности различных препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома [27]

Препарат	Анксиолитическое	Антидепрессивное	Действие антикревлинговое	Вегетостабилизирующее	Гипногенное
Алкогал		+	+	+++	
Аминазин			+		
Афобазол	++			+++	
Биотредин				+	
Галоперидол			++		
Дельтаран		++		++	+
Диазепам	++		+		+
Латран			+	+++	
Мексидол				+++	++
Миансерин	++	++	+	+	++
Миртазапин		+		++	++
Пирлиндол		+		++	
Пирацетам					
Пропротен	+	+	+	++	+
Тианептин	+	+			
Тиаприд	++	++	+	+	++
Феназепам	+++				+++
Фенибут					
Флупентиксол			++	+	



жительно влияет на дисфорию и нарушения поведения в период абстиненции, уменьшает алкогольный тремор и другие психопатологические расстройства. Тиаприд потенцирует действие транквилизаторов, снотворных, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, клонидина. Терапевтической дозой для больных алкоголизмом является 0,1–0,2 г/сут., для больных наркоманией – до 0,6 г/сут. При превышении индивидуальной суточной дозы возможно усиление возбудимости, тревоги и раздражительности.

На эффективность использования тиаприда при алкогольной зависимости указывают также А.Г. Гофман и соавт. [29]. Тиаприд обладает слабым антипсихотическим, выраженными противотревожным, анальгезирующим и противорвотным эффектом и хорошо купирует абстинентную симптоматику, предделириозное и делириозное состояния. Препарат практически не вызывает экстрапирамидных расстройств, не метаболизируется в печени, что позволяет использовать его при алкогольном поражении печени. Тиаприд эффективен при лечении разнообразных гиперкинезов и тиков, а также алкогольного тремора. Он показан и для противорецидивного лечения благодаря ослаблению патологического влечения и нормализации психопатологических проявлений (состояния неустойчивой ремиссии, особенно такие как конфликтность, раздражительность, плохо контролируемая агрессивность).

Опубликованы результаты исследования эффективности, безопасности и пользы от применения комбинации тиаприда и карбамазепина ретарда при лечении синдрома отмены у больных алкоголизмом [19]. В исследовании участвовало 540 пациентов, страдающих тяжелой алкогольной зависимостью, значительное число из них имели в анамнезе делирий (103) и судорожные припадки (151) в состоянии отмены алкоголя, причем у некоторых пациентов (у 8 и 5

соответственно) эти состояния наблюдались в ходе лечения. Средняя доза в 1-й день составляла 796 мг для тиаприда и 543 мг для карбамазепина. Анализ результатов свидетельствовал в целом о хорошей переносимости терапии. Авторы делают вывод, что при состоянии отмены алкоголя комбинированная терапия сочетанием тиаприда и карбамазепина более эффективна и безопасна, что можно объяснить расширением профиля нейрхимической активности в этом случае.

Имеются данные [30, 31] об эффективности тиаприда при сосудистой деменции с явлениями острой психической спутанности. Хотя распространенность острой психической спутанности в целом у пожилых относительно невелика (от 0,4 до 2%), значительно более высокие показатели ее выявляются у лиц позднего возраста, госпитализированных в медицинские учреждения [32]. Так, за время госпитализации состояние острой спутанности переносят до 56% пожилых больных, причем еще чаще это наблюдается в отделениях интенсивной терапии – до 87%, а на момент поступления пожилых лиц в общесоматические стационары этот показатель варьирует от 11 до 42% [33].

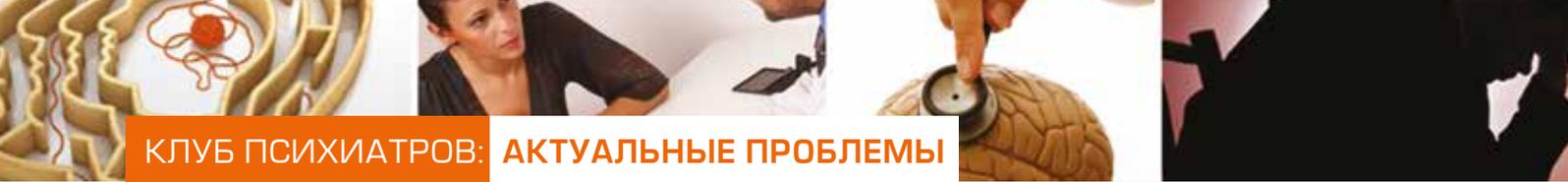
В развитии состояний острой психической спутанности в старости участвуют многие патогенетические механизмы. Так, собственно старческий делирий основывается на мнестико-интеллектуальных нарушениях, способствующих дезориентации по типу сдвига в прошлое [34]. Этому также способствуют накопление к пожилому возрасту различных соматических болезней, снижение сопротивляемости организма и наличие в той или иной степени выраженных органических мозговых изменений.

В нейрхимическом патогенезе состояний острой психической спутанности существенное значение придается холинергической блокаде и активизации дофаминовой нейромедиации [35]. Эти патологические изменения могут провоцироваться широким спектром

метаболических или ишемических нарушений [36]. Большое значение имеет и нарушение гематоэнцефалического барьера, которое делает мозг более чувствительным к влиянию системных изменений [37]. Актуален вопрос о разработке стратегий терапии острой психической спутанности. Общеизвестной является необходимость коррекции соматических нарушений и устранения соответствующих провоцирующих факторов. Дискуссионным остается вопрос о выборе оптимальных вариантов психотропных средств для купирования психотических проявлений у таких больных [38].

В мета-анализах показано, что применение у пациентов с острой спутанностью широко внедряемых в настоящее время атипичных антипсихотиков не имеет значительных преимуществ перед малыми дозами эталонного традиционного нейролептика галоперидола как по результативности лечения, так и в плане профилактики нежелательного действия [39–41]. Вместе с тем при проведении психофармакотерапии у пожилых больных с церебрально-органическими изменениями сосудистого генеза лечение галоперидолом может сопровождаться риском увеличения частоты побочных эффектов, необходимостью использования антипаркинсонических холинолитических средств, например, тригексифенидила (циклодол), и поэтому может быть нецелесообразным [37].

Л.С. Круглов и соавт. [31] обследовали 59 пациенток 75–80 лет, страдавших сосудистой деменцией с явлениями острой психической спутанности. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование психотропных средств при состояниях острой психической спутанности у пожилых больных с сосудистой деменцией оказывается, как правило, неизбежным, причем тиаприд достаточно эффективен и более безопасен, чем галоперидол. Результаты исследования [31] указывают также на большую предпочтительность у



пожилых больных с церебрально-органическими нарушениями нейролептической терапии тиапридом из-за снижения риска побочных эффектов при равной с галоперидолом эффективности лечения.

Ряд исследований посвящен оценке эффективности тиаприда по сравнению с атипичными антипсихотиками при лечении тикозных расстройств и синдрома Туретта [25, 42–45].

Основным патогенетическим механизмом синдрома Туретта является повышенный уровень нейротрансмиссии дофамина в моторных трактах. Это обуславливает аффиность моторных нарушений при синдроме Туретта к нейролептикам, воздействующим на дофаминовые рецепторы стриопаллидарной системы. При принятии решения о фармакотерапии синдрома Туретта всегда следует взвесить, что в большей степени будет нарушать качество жизни больного – тик или побочные эффекты, связанные с длительным приемом нейролептиков.

При транзиторных тиках назначения нейролептиков у детей следует избегать. В этом случае заболевание протекает волнообразно, периоды обострения тикозной симптоматики сменяются периодами смягчения моторных нарушений и ремиссиями. Продолжительность расстройства обычно не превышает 12 мес. Однако если тики носят множественный характер, усиливаются с возрастом, сопровождаются эхопраксией, которая у некоторых пациентов может носить непристойный характер, показана нейролептическая терапия.

В 2011 г. опубликованы клинические рекомендации для фармакологического лечения синдрома Туретта [46]. Позитивную оценку экспертов получили рисперидон, арипипразол, пимозид, сульпирид, тиаприд и галоперидол. Из-за экстрапирамидных побочных эффектов и риска развития поздних дискинезий невозможно длительное применение гало-

перидола и пимозиды в детской практике. Кветиапин, оланзапин и zipразидон также не относятся к препаратам выбора при лечении хронического тикозного расстройства. Тиаприд, сульпирид имеют наибольшую доказательную базу, лучше переносятся и являются препаратами первого выбора при этом расстройстве. В ряде стран тиаприд включен в клинические протоколы лечения синдрома Туретта. При синдроме Туретта нейролептик следует назначать в дозах, купирующих у детей моторные нарушения, но не вызывающих неприемлемые побочные эффекты. После достижения клинического эффекта и терапии в течение 4–6 мес. антипсихотик очень медленно, в течение 6–12 мес., отменяют.

Многие отечественные авторы [25, 42–44] относят тиаприд (наряду с метоклопрамидом, сульпиридом, пимозидом и пипотиазином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения тикозных расстройств.

В.П. Зыков [43] разработал протоколы лечения синдрома Туретта у детей, которые включали курсовое применение тиаприда сроком до 12 мес. в суточной дозе 200–300 мг. Отмену тиаприда автор рекомендует проводить в течение 1 мес. с еженедельным снижением дозы на 1/4.

Помимо анализа терапевтической эффективности тиаприда, важной представляется оценка его переносимости. Терапия тиапридом является безопасной. В отличие от многих нейролептиков он редко вызывает экстрапирамидные расстройства. Более того, препарат показан при неврологических нарушениях, вызванных другими антипсихотическими средствами. Лечение тиапридом редко приводит к увеличению массы тела, что часто наблюдается при лечении широким кругом типичных и атипичных нейролептиков. В некоторых случаях лечение тиапридом способствует даже снижению массы тела. Отсутствие у тиаприда хо-

линолитического и выраженно-го адренолитического эффекта обуславливает редкость возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, повышения внутриглазного давления, задержки мочи. Хорошая переносимость определяет возможность широкого применения тиаприда при лечении психических нарушений, сочетающихся с соматической патологией [9, 10]. Благоприятный профиль побочных эффектов тиаприда способствует улучшению качества жизни больных. Важным преимуществом препарата перед другими нейролептиками является относительно слабое взаимодействие с другими лекарственными средствами, поэтому его можно применять в различных комбинациях при лечении психических, соматопсихических и соматических заболеваний. Противопоказаниями для назначения тиаприда являются одновременный прием леводопы, а также препаратов, содержащих этанол; феохромоцитомы или подозрение на нее; гипертонический криз; декомпенсированная эпилепсия; тяжелые нарушения функции печени и почек; I триместр беременности; детский возраст (для таблеток – до 6 лет, для раствора для внутривенного и внутримышечного введения – до 7 лет).

Таким образом, данные многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и широком спектре действия тиаприда. Тиаприд имеет своеобразный комбинированный механизм действия, большой диапазон показаний для применения. Обращает на себя внимание возможность гибкого подхода к дозированию препарата. Все это позволяет заключить, что тиаприд является уникальным препаратом, который уже более 40 лет успешно используется психиатрами разных стран для лечения многих расстройств не только в наркологии и психиатрии, но и в неврологии и соматической медицине. ■

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. Москва: Медицина; 1988. С. 65–6. [Avrutskiy G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheski bol'nykh. Moscow: Meditsina; 1988. P. 65–6.]
2. Бурдаков А.Н., Бурдакова Е.В., Фесенко Ю.А. Нейролептики в детской психиатрической практике. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2007. С. 58–9. [Burdakov A.N., Burdakova E.V., Fesenko Yu.A. Neyroleptiki v detskoj psikhiatricheskoj praktike. St.-Petersburg: ELBI-SPb; 2007. P. 58–9.]
3. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство. Под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. Москва: Медпрактика-М. 2007. С. 129–32. [Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniey. Klinicheskoe rukovodstvo. Pod red. Krasnova V.N., Gurovicha I.Ya., Mosolova S.N., Shmuklera A.B. Moscow: Medpraktika-M. 2007. P. 129–32.]
4. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России. Под ред. С.Н. Мосолова. Москва: Бином; 2004. С. 46–7. [Spravochnoe rukovodstvo po psikhofarmakologicheskim i protivoepilepticheskim preparatam, razreshennym k primeneniyu v Rossii. Pod red. Mosolova S.N. Moscow: Binom; 2004. P. 46–7.]
5. Луцик А.А., Завьялова Н.Е., Сафонов Е.А. Комплексное лечение опишной наркомании. Новосибирск, 2003. 220 с. [Lutsik A.A., Zav'yalova N.E., Safonov E.A. Kompleksnoe lechenie opiynoy narkomanii. Novosibirsk, 2003. 220 s.]
6. Наркология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 497–8. [Narkologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Ivantsa N.N., Anokhinoy I.P., Vinnikovooy M.A. Moskva: GEOTAR-Media; 2008. P. 497–8.]
7. Мосолов С.Н. Применение тиаприда в психоневрологической практике. Врач. 1995; (11):14–6. [Mosolov S.N. Primenenie tiaprida v psikhonevrologicheskoy praktike. Vrach. 1995; (11):14–6.]
8. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Информационное письмо «Применение отечественных атипичных нейролептиков в психоневрологической практике». 1998. 20 с. [Mosolov S.N., Kalinin V.V., Sulimov G.Yu. Informatsionnoe pis'mo «Primenenie otechestvennykh atipichnykh neyroleptikov v psikhonevrologicheskoy praktike». 1998. 20 p.]
9. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами). Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (2):4. [Drobizhev M. Yu. Psikhofarmakoterapiya v obshchesomaticheskoy seti (somatotropnye efekty, sovmestimost' s somatotropnymi preparatami). Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2000; 2 (2):4.]
10. Лебедев Д.С. Роль нейролептиков в лечении психосоматических расстройств. Medicus Amicus. 2004; 4. Доступ по ссылке <http://www.medicusamicus.com/index.php?acti on=2x517-8b-13gx1>. [Lebedev D.S. Rol' neyroleptikov v lechenii psikhosomaticheskikh rasstroystv. Medicus Amicus. 2004; 4. Available from <http://www.medicusamicus.com/index.php?acti on=2x517-8b-13gx1>.]
11. Басов А.Н. Обоснованность применения тиаприда в наркологии. Сборник тезисов Межрегиональной научно-практической конференции. «Пограничные нервно-психические расстройства в Сибирском регионе». Под ред. В.Я. Семке, Н.А. Бохана, О.И. Салминой-Хвостовой. Томск: Иван Федоров; 2013. С. 27–32. [Basov A.N. Obosnovannost' primeneniya tiaprida v narkologii. Sbornik tezisov Mezhr regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii. «Pogranichnye nervno-psikhicheskie rasstroystva v Sibirskom regione». Pod red. Semke V.Ya., Bokhana N.A., Salminoy-Khvostovoy O.I. Tomsk: Ivan Fedorov; 2013. P. 27–32.]
12. Винникова М.Л., Альтшулер В.Б., Агибалова Т.В. и др. Протокол заседания рабочей группы Национального научного центра наркологии Минздравсоцразвития России по обсуждению стандартов медицинской (специализированной) помощи больным наркологического профиля, опубликованных на сайте <http://minzdravsoc.ru> 21.02.2012. [Vinnikova M.A., Al'tshuler V.B., Agibalova T.V. i dr. Protokol zasedaniya rabochey gruppy Natsional'nogo nauchnogo tsentra narkologii Minzdravsotsrazvitiya Rossii po obsuzhdeniyu standartov meditsinskoy (spetsializirovannoy) pomoshchi bol'nym narkologicheskogo profilya, opublikovannykh na sayte <http://minzdravsoc.ru> 21.02.2012.]
13. Власов В.В. О стандартах оказания помощи в наркологии. 2012. Доступ по ссылке <http://www.narcom.ru/publ/info/956> [Vlasov V.V. O standartakh okazaniya pomoshchi v narkologii. 2012. Dostup po ssylke <http://www.narcom.ru/publ/info/956>.]
14. Сиволап Ю.П. О применении психотропных средств в наркологии. Наркология. 2012; 11 (2): 81–3. [Sivolap Y.P. The use of psychotropic drugs in a treatment of substance dependence. Narkologiya. 2012; 11 (2): 81–3.]
15. Maher A.R., Maglione M., Bagley S. et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011; 306 (12): 1359–69. DOI:10.1001/jama.2011.1360.
16. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs. 2004; 18 (8): 485–504. DOI:10.2165/2F00023210-200418080-00002.
17. Peters D.H., Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of the alcohol dependence syndrome. Drugs 1994; 47 (6): 1010–32. DOI:10.2165/2F00003495-199447060-00009.
18. Shaw G.K., Waller S., Majumdar S.K. et al. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry. 1994; 165 (4): 515–23. DOI:10.1192%2Fbjp.165.4.515.
19. Soyka M., Schmidt P., Franz M. et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006; 256 (7): 395–401. Epub 2006 Aug 17.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Неврология, Психиатрия, Психотерапия», 3/2013, с.64-70.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Тиапросан®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «09» августа 2013 г.
№719

Торговое название

Тиапросан®

Международное непатентованное название

Тиаприд

Лекарственная форма

Таблетки 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – тиаприда гидрохлорида 111,10 мг (эквивалентно тиаприду 100 мг),

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная, повидон 25, натрия крахмала гликолят, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Описание

Таблетки круглые почти белого цвета с разделительной крестообразной насечкой на одной стороне, диаметром 9,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Психотропные препараты. Нейролептики (антипсихотики). Бензамиды. Тиаприд.
Код АТХ N05A103

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального применения 200 мг тиаприда в течение одного часа, достигается пик плазматической концентрации, составляющей 1,3 мкг/мл. Биодоступность тиаприда в форме таблеток или капель составляет 75%. Абсолютная биодоступность увеличивается на 20% при приеме тиаприда перед едой. Поглощение происходит медленнее у пожилых пациентов. Распределение в организме довольно быстрое (менее 1 часа). Тиаприд без накопления проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Быстро (в течение менее 1 часа) распределяется по многим тканям и органам. Не связывается с белками плазмы, слабо связывается с эритроцитами. У людей метаболизируется в незначительной степени. 70% принятой дозы выводится в неизменном виде мочой. Период полувыведения составляет 2,9 часа у женщин и 3,6 часов у мужчин. Препарат выделяется главным образом посредством мочи, почечный клиренс составляет 330 мл/мин. У пациентов с почечной недостаточностью его выделение коррелирует с клиренсом креатинина. Дозировка должна быть подобрана с учетом тяжести почечной недостаточности у пациентов с клиренсом креатинина менее

20 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина 11–20 мл/мин. рекомендуется принимать половину обычной дозы, у пациентов с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин. – четверть обычной дозы.

Фармакодинамика

Тиапросан® – антипсихотическое средство (нейролептик); оказывает снотворное, седативное, анальгезирующее действие. Устраняет дискинезии центрального происхождения. Обладает выраженным анальгетическим эффектом как при интерорецептивной, так и при экстерорецептивной боли. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие – блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса.

Устраняет дискинезии центрального происхождения. Подавляет продуктивную симптоматику, в том числе при органических заболеваниях головного мозга. Улучшает когнитивные функции у пожилых пациентов. Оказывает выраженное анальгезирующее действие при интеро- и экстерорецептивной боли. Потенцирует действие других нейролептиков, не усиливая экстрапирамидной симптоматики. Может понижать порог судорожной активности у больных эпилепсией.

Показания к применению

Взрослые:

кратковременное лечение нарушений поведения в пожилом возрасте или при хроническом злоупотреблении алкоголем
интенсивная, неослабевающая боль
дискинезия и аномальные движения (спонтанная дискинезия, поздняя дискинезия, хорея Гентингтона).

Взрослые и дети старше 6 лет:

хорея, синдром Жиль де ля Туретта

Дети старше 6 лет:

тяжелые нарушения поведения с повышенным возбуждением и агрессивностью.

Способ применения и дозы

Всегда следует вначале ориентироваться на минимально эффективную дозу. Если позволяет состояние пациента, то лечение необходимо начинать с низкой дозы, которую следует постепенно увеличивать.

кратковременное лечение перевозбужденных и агрессивных состояний, особенно в пожилом возрасте или при хроническом злоупотреблении алкоголем:

Обычная доза составляет от 200 до максимум 300 мг в сутки в течение 1–2 месяцев.

У пожилых пациентов, дозы 200–300 мг/сут. должны быть достигнуты постепенно. Лечение следует начинать с применения низкой дозы 50 мг 2 раза в день. Впоследствии дозу рекомендуется постепенно увеличивать по

50–100 мг каждые 2–3 дня. Средняя доза у пожилых пациентов составляет 200 мг/сут. Максимальная рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут.

дискинезия и аномальные движения (спонтанная дискинезия, поздняя дискинезия, хорея Гентингтона Хорея, синдром Жиль де ля Туретта): взрослым: 300–800 мг/сут. Лечение начинать с низкой дозы 25 мг/сут., затем дозу постепенно увеличивать до достижения минимальной эффективной дозы.

детям старше 6 лет: 3–6 мг/кг/сут.

интенсивная, неослабевающая боль:

взрослые: 200–400 мг/сут.

тяжелые расстройства поведения у детей старше 6 лет с перевозбуждением и агрессивностью:

Доза составляет 100–150 мг/сут.

Таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи.

При почечной недостаточности у взрослых пациентов и у детей старше 6 лет с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин. доза должна быть снижена до 75% обычной дозы, у пациентов с клиренсом креатинина в пределах 10–30 мл/мин. – до 50% обычной дозы, у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин. – до 25% от обычной дозы.

При недостаточности функции печени нет необходимости в снижении дозы, так как препарат метаболизируется в незначительной степени.

Длительность лечения индивидуальна, ее определяет врач в зависимости от динамики симптомов.

Побочные действия

Часто (≥1% до <10%)

- головокружение, головная боль
- болезнь Паркинсона и связанные с ней симптомы: тремор, гипертония, гипокинезия и гиперсаливация
- сонливость, сонливость, бессонница, возбуждение, апатия
- слабость, усталость

Нечасто (≥0,1% до <1%)

- возбужденность, дистония (спазм, ригидность затылочных мышц, спастическая кривошея, окулогирный криз, тризм)
- тиаприд приводит к увеличению пролактина в плазме крови, эффект обратим после прекращения приема препарата. Это может приводить к галакторее, аменорее, гинекомастии, увеличение груди, сопровождающиеся болью, расстройствам оргазма, и импотенции
- увеличение массы тела

Редко (≥0,01% до <0,1%)

- острая дискинезия. Этот симптом, как правило, обратим после введения противопаркинсонических препаратов
- гипертермия до 40°

По данным спонтанных сообщений

- спустя три месяца после приема препарата были зарегистрированы случаи поздней дискинезии, характеризующиеся ритмическими непроизвольными

ми движениями, в основном, языка и/или лица

- злокачественный нейролептический синдром
- удлинение интервала QT, желудочковая аритмия
- желудочковая тахикардия

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу и иному из вспомогательных веществ препарата
- одновременная пролактин-зависимая опухоль (например, пролактинома гипофиза) или рак молочной железы
- феохромоцитомы
- комбинация с леводопой
- тяжелая почечно-печеночная недостаточность
- гипертонический криз
- нейролептический злокачественный синдром
- детский возраст до 6 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации:

Леводопа: взаимный антагонизм между эффектами леводопы и нейролептиков.

Нерекомендуемые комбинации:

Сочетание с ниже перечисленными лекарственными препаратами, которые могут вызывать полиморфные желудочковые тахикардии, вследствие удлинения интервала QT:

- лекарства, вызывающие брадикардию, такие как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем и верапамил, клонидин, гуанфацин, дигоксин.
- препараты, которые могут вызвать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию: диуретики, вызывающие гипокалиемию, стимулирующие слабительные, в/в амфотерицин В, глюкокортикоиды, тетракозактид. Гипокалиемию должна быть устранена.
- антиаритмические препараты класса Ia, такие как хинидин, дигопирамид.
- антиаритмические препараты класса III, такие как амиодарон, соталол.
- другие препараты, такие как пимозид, сультоприд, галоперидол, тиоридазин, метадон, имипрамин, антидепрессанты, литий, бепридил, цизаприд, в/в эритромицин, в/в винкамин, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин.

Алкоголь: Алкоголь увеличивает седативный эффект нейролептиков. Следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных средств, содержащих алкоголь.

Особую осторожность следует проявлять при следующих комбинациях:

Усиливает действия препаратов с угнетающим воздействием на ЦНС: производные морфина (анальгетики и противокашлевые средства), большинство антагонистов H₁-рецепторов, барбитураты, бензодиазепины, небензодиазепиновые анксиолитики, клонидин и родственные с ним вещества.

Особые указания

Тиаприд может привести к удлинению интервала QT. Этот эффект увеличивает риск развития серьезных желудочковых аритмий, таких как полиморфные желудочковые тахикардии. Перед применением и, если по-

зволяет состояние больного, в ходе лечения, рекомендуется контролировать факторы, которые могут способствовать появлению нарушенного ритма, таких как:

- брадикардия ниже 55 ударов в минуту
- электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию
- врожденное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT в семейном анамнезе
- сопутствующее лечение препаратами, которые могут вызвать описанную брадикардию (<55 ударов в минуту), электролитный дисбаланс, нарушение внутрисердечного проведения или удлинение интервала QT.

У пациентов с факторами риска, определяющими предрасположенность к удлинению интервала QT, следует с большой осторожностью назначать препарат Тиапросан®; необходимо избегать одновременного применения препарата с другими нейролептиками.

В клинических исследованиях, проводимых у пожилых пациентов с деменцией, при лечении некоторыми атипичными антипсихотическими препаратами наблюдалось трехкратное увеличение риска инсульта. Механизм повышения риска инсульта в этом случае неизвестен. Повышение риска инсульта, в связи с другими антипсихотическими препаратами или у других групп пациентов нельзя исключить. При применении препарата Тиапросан® у пациентов с повышенным риском возникновения инсульта должно быть тщательно взвешено соотношение польза/риск.

Рост смертности у пожилых пациентов с деменцией:

Результаты двух крупных наблюдательных исследований показали, что пожилые пациенты с деменцией, при лечении которых использовались антипсихотические препараты, имели несколько повышенную смертность по сравнению с теми, которые эти антипсихотические препараты не применяли. Однако имеющиеся данные не позволяют достоверно оценить точную степень риска, ее причины также остаются неизвестными.

Препарат Тиапросан® 100 мг не предназначен для лечения поведенческих расстройств, вызванных деменцией.

Риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ):

В связи с применением нейролептиков, было зарегистрировано увеличение числа случаев венозной тромбоземболии (ВТЭ). Учитывая, что у пациентов, леченных нейролептиками часто присутствуют приобретенные факторы для возникновения ВТЭ, необходимо перед и во время лечения препаратом Тиапросан® 100 мг эти факторы распознать и в последующем обеспечить проведение профилактических мероприятий.

Также, как и у иных нейролептиков может проявиться злокачественный нейролептический синдром (не исключены и фатальные осложнения), который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью и автономной дисфункцией. В случае гипертермии неизвестного происхождения лечение должно быть прекращено.

У пациентов с болезнью Паркинсона препарат Тиапросан® используется только в исключительных случаях.

Нейролептики могут уменьшать эпилептический порог, хотя это и не наблюдалось при лечении препаратом Тиапросан®. Таким об-

разом, пациенты с эпилепсией в анамнезе должны, при лечении этим препаратом, находиться под наблюдением врача и принимать с осторожностью.

В случае почечной недостаточности дозу следует уменьшить.

У пожилых пациентов, препарат Тиапросан®, также, как и другие нейролептики, следует применять с осторожностью из-за потенциального риска седации.

Применение в педиатрии

Воздействие препарата Тиапросан® на детский организм в достаточной мере не было изучено. Поэтому при использовании препарата для лечения детей должна проявляться особая осторожность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Тиапросан® оказывает определенное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами, даже при надлежащем его применении препарат может привести к заторможенности реакций

Передозировка

Симптомы: острый или злокачественный нейролептический синдром (экстрапирамидные расстройства, гипертермия), нарушение сознания вплоть до комы.

Лечение: отмена препарата и назначение холинолитических средств, симптоматическая терапия, плазмафорез.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телчска 1, 140 00 Прага 4
Чешская Республика

Владелец регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телчска 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

В 2010 г. в издательстве «Миклош» вышла в свет монография доктора медицинских наук, сотрудника клиники психиатрии им. С.С. Корсакова (Россия, Москва) Данилова Дмитрия Сергеевича «Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)». Монография посвящена вопросу оценки эффективности лечебного процесса у больных шизофренией при применении современных антипсихотических средств, в первую очередь атипичных нейролептиков. Она представляет собой обобщение результатов собственного многолетнего исследования автора, соотнесенных с данными литературы.

Необходимость появления подобной монографии возникла давно. Несмотря на длительную историю применения атипичных нейролептиков, единое понимание роли такой терапии для судьбы больных шизофренией отсутствует, а многие вопросы, касающиеся использования этой группы психотропных средств, остаются неизученными. До сих пор нет представления о зависимости эффективности терапии различными атипичными нейролептиками от клинических особенностей шизофрении (формы и типа течения, длительности и стадии, темпа прогрессирования, ведущего симптомокомплекса). Отсутствуют данные о влиянии лечения атипичными нейролептиками на естественное течение болезни. Хотя спектры побочных эффектов атипичных нейролептиков описаны довольно полно, вопрос их влияния на эффективность лечебного процесса остается малоизученным. Противоречивы, порой диаметрально противоположны, данные о качестве терапевтического сотрудничества (комплаенса) при применении различных атипичных антипсихотических средств. В монографии последовательно и успешно разрешаются эти вопросы.

Монография построена по классическому принципу. Она состоит из предисловия, 6 основных глав (каждая из которых разбита на подглавы), заключения и списка использованной литературы.

Глава 1 представляет собой критический обзор литературы самых последних лет и исследований, ставших уже классическими. В ней анализируется надежность и доказанность результатов исследований эффективности и переносимости



терапии атипичными нейролептиками и качества терапевтического сотрудничества при их применении. Обсуждаются причины, которые могли привести к «искажению» результатов отдельных исследований, представленных в периодической печати. Проводится сопоставление различных данных. Обсуждается вопрос необходимости и обоснованности дифференцированного применения атипичных нейролептиков. Отмечается фактическое отсутствие такого подхода в настоящее время.

Глава 2 посвящена описанию собственного материала автора и использованных методов исследования. Обследован широкий круг больных шизофренией (различные формы и типы течения, различные стадии), лечившихся атипичными и традиционными нейролептиками. Автор справедливо указывает на отсутствие в настоящее время общепринятой позиции в отношении планирования клинических исследований в психиатрии. Им предпринята попытка нивелировки имеющихся разногласий в этом вопросе при помощи совмещения современных принципов доказательной медицины (количественное измерение психопатологических расстройств, использование критериев МКБ-10) и классического клинического подхода (клинико-описательный принцип, использование отечественной классификации шизофрении).

Главы 3 и 4 занимают центральное место в монографии. В них приведены результаты собственного исследования автора. Главы освещают вопрос эффективности купирующей и длительной поддерживающей терапии. Последовательно оценивается и сравнивается эффективность атипичных нейролептиков при лечении непрерывной параноидной, шубообразной и рекуррентной, вялотекущей форм шизофрении в периоды обострений и ремиссий на различных этапах течения болезни (от манифестации до дефекта). Установлено различие мощности антипсихотического эффекта и «специфичности» действия (симптомы-мишени) различных атипичных антипсихотических средств. Выделены клинико-психопатологические предикторы эффективности терапии и проведено их сравнение. Показано, что клозапин обладает наиболее мощным инцизивным действием и наиболее широким спектром психотропной активности. Неожиданными являются данные, что общее антипсихотическое действие рисперидона, оланзапина и кветиапина менее выражено, а специфичность их антипсихотической активности адресуется преимущественно к симптоматике невротического и субпсихотического регистров. Новым является установление некоторых общих закономерностей течения шизофрении при применении атипичных нейролептиков (становление и динамика ремиссии). Доказывается, что окончательное формирование ремиссии происходит не ранее чем через полгода после отзвучания острых проявлений психоза. Абсолютно новой является оценка взаимосвязи переносимости и безопасности применения каждого нейролептика с эффективностью лечебного процесса. Показано, что эффективность лечения снижается из-за изменения схемы терапии врачом (по жизненным показаниям, этическим соображениям или для поддержания терапевтического сотрудничества) или больным (из-за субъективной тягостности побочных эффектов или по настоянию родственников). Интересны данные об исключительных случаях, при которых побочные эффекты повышают эффективность лечения. На основании результатов собственного исследования и тщательного изучения данных литературы уточнен вопрос безопасности терапии клозапином. Доказывается, что его применение более безопасно, чем это предполагалось ранее, что позволяет назначать его широкому кругу больных. Проведено динамическое изучение качества терапевтического сотрудничества при проведении длительной поддерживающей терапии. Определено, что качество терапевтического сотрудничества зависит от комплекса клинических, терапевтических, психологических и микросоциальных факторов, которые могут ухудшать или улучшать его; одни факторы усиливают или нивелируют действие других. Описан феномен «выгорания родственников» больных, который по-

казывает ослабление активности их участия в лечебном процессе в период длительного течения болезни.

Глава 5 представляет собой описание наиболее показательных клинических примеров, подтверждающих выводы автора или демонстрирующих перспективы для дальнейших исследований.

В главе 6 обсуждаются наиболее важные результаты исследования автора, проводится их сопоставление с данными литературы. Большой интерес вызывают схемы профилей специфического антипсихотического эффекта ряда атипичных нейролептиков; классификация побочных эффектов и осложнений, основанная на зависимости эффективности лечебного процесса от переносимости лечения; схема зависимости качества терапевтического сотрудничества от различных факторов с учетом их взаимосвязи. Приводятся обоснования практических рекомендаций и обрисовываются некоторые перспективы для дальнейших исследований, в частности вопрос устойчивости нелекарственных ремиссий и терапевтической резистентности.

В Заключении кратко резюмируется содержание монографии. Здесь содержится перечень рекомендаций дифференцированного применения атипичных и традиционных нейролептиков (в зависимости от особенностей психического состояния больного, формы и типа течения шизофрении, ее длительности, переносимости терапии и качества терапевтического сотрудничества). Некоторые из этих рекомендаций, например, необходимость применения наиболее мощных методов терапии в первые годы течения шизофрении, не совпадают с общепринятой точкой зрения о предпочтительности «щадящего» лечения. Однако автор последовательно доказывает правомерность высказываемой им позиции.

Монография представляет собой обобщение данных фундаментального научного исследования, всесторонне анализирующего вопрос эффективности лечебного процесса у больных шизофренией при применении различных атипичных нейролептиков. Несомненно, она вызовет интерес у широкой аудитории читателей: практикующих психиатров и научных работников. Монографию отличает простота и доступность изложения, она без труда будет воспринята как опытными специалистами, так и врачами, делающими первые шаги в психиатрии.

Познакомиться с электронной версией издания читатель может на сайте российской научной электронной библиотеки – www.elibrary.ru (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23846577>). Печатную версию монографии можно приобрести в специализированных книжных магазинах России.

Приборы для электростимуляции мозга ухудшают память

Использование устройств транскраниальной электростимуляции мозга (ТЭС) – приборов, подающих постоянный ток низкого напряжения через череп на лобные доли мозга – ухудшает память. Это показали психологи Лейденского института мозга и познания (Leiden Institute of Brain and Cognition) в сотрудничестве с исследователями из Института развития человека им. Макса Планка (Max Planck Institute on Human Development). Их работа опубликована в журнале *Experimental Brain Research*.

Лейденские психологи стали первыми, кто проверил эффективность вышедших на рынок и свободно продающихся приборов неинвазивной мозговой стимуляции. Они позиционируются как средство улучшения когнитивного функционирования, в том числе – памяти.

В испытаниях участвовали 24 здоровых добровольца. Они прошли сеансы стимуляции (она осуществляется через электроды, накладываемые поверх головы) с помощью прибора *foc.us v.1*. Лабораторию испытуемые посещали дважды, в случайном порядке получая один раз фальшивую стимуляцию (прибор был отключен) и один раз – токовую, помогающую активировать нейроны в нужной области мозга. Во время или после сеансов (у двух подгрупп были разные условия) испытуемых просили выполнять задания на кратковременную память, в которых нужно было запоминать информацию, а затем обновлять запомненное (задание на узнавание буквы, которая была предъявлена N проб назад).

При сравнении плацебо-сеанса с реальной стимуляцией выяснилось, что во втором случае задания выполнялись хуже.

Авторы считают, что выпуск и бытовое использование таких приборов нуждаются в регламентации и должны быть оценены с точки зрения рисков научным сообществом. Помимо противоречивых предварительных данных (ранее в научных работах показывалась польза транскраниальной стимуляции для памяти) существуют также риски долгосрочных, отложенных влияний процедуры на мозг.

Источник: Commercial brain stimulation device impairs memory

People show impaired memory after receiving low intensity electrical stimulation administered to the frontal part of the brain by a commercial, freely available, device.

Psychologists Laura Steenbergen and Lorenza Colzato, with their colleagues at the Leiden Institute of Brain and Cognition and fellow researchers from the Max Planck Institute on Human Development, published their findings in *Experimental Brain Research*.

Alpha Galileo



Найдены гены, отвечающие за продолжительность сна

Большинству людей нужно в среднем семь-восемь часов для того, чтобы выспаться. Однако, некоторым для этого требуется гораздо меньше времени. Ученые полагают, что различия в продолжительности сна могут быть обусловлены генетическими факторами. Сотрудникам Университета Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson University) в Филадельфии удалось обнаружить гены, которые не только участвуют в регуляции клеточного цикла, но также отвечают за продолжительность сна.

Авторы исследования изучили тысячи линий мух и нашли мутантов *taranis*, которые проводили во сне намного меньше времени, чем остальные мухи. Ученые использовали генетические и биохимические методы исследования для того, чтобы изучить, каким образом найденный у них ген (названный *taranis*) взаимодействует с другими белками. Согласно данным, представленным в журнале *Current Biology*, этот ген связан с известным регулятором сна – белком циклином А (*Cyclin A*).

Полученные данные позволяют предположить, что *taranis* и циклин А создают своеобразную «молекулярную машину», которая блокирует работу *Cdk1*. Известно, что этот белок участвует в регуляции сна и бодрствования. Ранее проведенные исследования показали, что циклин А содержится в определенных нейронах головного мозга. Авторы исследования подтвердили, что аналогичные нейроны встречаются в области мозга мух, которая имеет сходство с гипоталамусом – одним из центров сна в головном мозге человека.

«Мы до сих пор не знаем многих вещей о процессе сна, особенно если это касается молекулярных особенностей. Наше исследование позволило определить некоторые белковые механизмы, участвующие в этом процессе. Кроме того, нам удалось обнаружить область головного мозга, которая связана с регуляцией продолжительности сна», – считает руководитель исследования Кенхи Кох (Kyunghee Koh).

Источник: New sleep genes found

A protein called *Taranis* could hold the key to a good night's sleep, researchers have found. The researchers examined thousands of mutant fly lines and found a mutant, called *taranis*, that slept a lot less than normal flies. Using a series of genetic and biochemical experiments, the researchers tracked how *Taranis* interacted with other proteins and saw that *Taranis* bound to a known sleep regulator protein called *Cyclin A*.

Science Daily

Множественная системная атрофия оказалась прионной болезнью

Множественная системная атрофия (МСА) – давно известное нейродегенеративное заболевание, по симптоматике похожее на болезнь Паркинсона. Однако причины его развития не были ясны.

В двух новых статьях ученые из Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UC San Francisco) сообщают, что МСА вызывается прионом – подобно таким неизлечимым заболеваниям, как болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ).

МСА – сравнительно редкое заболевание, но оно встречается чаще, чем БКЯ. На ранних стадиях оно часто принимается за болезнь Паркинсона, но пациенты с МСА погибают раньше: в среднем они живут 5-10 лет против 10-20 лет для больных с паркинсонизмом.

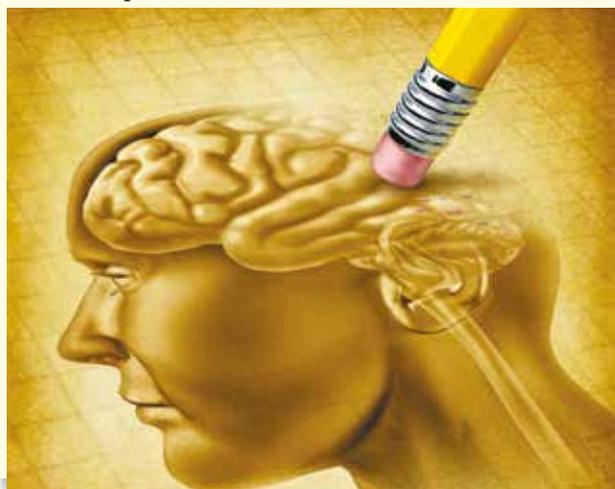
Лечение МСА на настоящий момент симптоматическое, и обнаружение его прионной природы не открывает прямых перспектив лечения. Однако статьи поднимают важные вопросы о мерах предосторожности при контакте врачей и ученых с тканями больных.



Пациенты с болезнью Альцгеймера сохраняют музыкальную память

Сотрудники Университета Амстердама сообщили, что у пациентов, страдающих от болезни Альцгеймера, в течение продолжительного периода времени сохраняется музыкальная память.

Авторы исследования, представленного в журнале *Brain*, предположили, почему функционирование областей, отвечающих за восприятие музыки, нарушается позже, чем работа других регионов головного мозга. Исследование проводилось под руководством Йорна-Хенрика Якобсена (Jörn-Henrik Jacobsen). Предпосылкой к изучению этого вопроса стало личное наблюдение ученого: несмотря на болезнь Альцгеймера, его теща продолжала успешно петь в церковном хоре.



Первым этапом исследования стал поиск областей головного мозга, отвечающих за долговременную музыкальную память. Для этого ученые попросили 32 добровольцев прослушать музыкальные композиции. Некоторые произведения они слышали впервые, другие композиции они услышали за час до начала исследования, а остальная музыка была им хорошо известна. Во время прослушивания всех композиций авторы исследования проводили участникам исследования функциональную магнитно-резонансную томографию головного мозга. Оказалось, что решающую роль в долговременной музыкальной памяти играет область поясной коры, а также передняя часть дополнительной моторной области.

После этого ученые проанализировали данные о наличии трех биомаркеров болезни Альцгеймера в соответствующих областях головного мозга 20 пациентов, страдающих от деменции. Авторы исследования обнаружили, что в отвечающих за музыкальную память областях наблюдалась наименьшая степень атрофии тканей головного мозга, а также минимальное нарушение метаболизма глюкозы. По мнению ученых, именно это позволяет пациентам, страдающим от болезни Альцгеймера, в течение продолжительного времени сохранять музыкальную память.

Источник: Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease

Musical memory is considered to be partly independent from other memory systems. In Alzheimer's disease and different types of dementia, musical memory is surprisingly robust, and likewise for brain lesions affecting other kinds of memory.
Oxford University Press

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Просурьпин

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» февраля 2013 г. №119

Торговое название

Просурьпин

Международное непатентованное название

Сульпирид

Лекарственная форма

Таблетки 50 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – сульпирид 50 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 7 мм (для дозировки 50 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% с разбросом от 10 до 75%, т.е. имеются значительные индивидуальные различия. Максимальные концентрации в плазме достигаются через 3–6 часов. Объем дистрибуции в состоянии равновесия составляет 1,0–1,1 л/кг. Связываемость сульпирида плазматическими белками составляет менее чем 40%, сульпирид проникает в эритроциты посредством пассивной диффузии, его концентрация в плазме и в эритроцитах соизмеримы. В отличие от этого концентрация сульпирида в спинномозговой жидкости низкая и составляет в среднем около 13% (4–29%) сывороточной концентрации. Сульпирид выводится из организма в неизменной форме посредством мочи. Низкая абсорбция сульпирида в ЖКТ способствует тому, что после перорального применения с мочой выделяется только 25–50% дозы, а остаток элиминируется со стулом. Плазменный период полувыведения составляет 7–9 часов. Сульпирид выделяется почками исключительно посредством гломерулярной фильтрации. Общий плазменный клиренс сульпирида достигает у людей с нормальной функцией почек 90–210 мл/мин, после перорального применения. Почечный клиренс сульпирида достигает несколько меньших величин, чем общий плазменный клиренс (Cl_{рен} 80–130 мл/мин). Величины клиренса сульпирида и клиренса креатинина практически одинаковы. 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 внима-

ние, что гемодиализ в значительной мере выводит сульпирид из крови. Уровни концентрации сульпирида в материнском молоке в 2–6 раз превышают его концентрацию в плазме. Суточный прием сульпирида с материнским молоком младенцем оказывается достаточным для того, чтобы значительно повысить его плазматический пролактин.

Фармакодинамика

Сульпирид является наиболее известным представителем нейролептиков бензамидной группы. Механизм воздействия антипсихотических препаратов бензамидового ряда состоит в их специфической центральной и периферической блокаде дофаминовых D₂- и D₃-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 D₂-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 D₂-рецепторам можно объяснить их пространственной селективностью, или доминированием этих рецепторов в лимбической системе. Для большинства бензамидов является характерным бифазическое влияние на дофаминовую нейротрансмитторную систему – при низких дозах они являются антагонистами пресинаптических D₂/D₃-авторепрепторов и вызывают повышение синтеза и высвобождения дофамина в синаптическую область, при высоких дозах препарата происходит блокирование постсинаптических D₂/D₃-рецепторов и снижение трансмиссии дофамина. Повышенное высвобождение дофамина при низких дозах определяет его эффективность при негативных психотических симптомах и депрессивных признаках; блокада постсинаптических D₂/D₃-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 и как антидепрессанта и средства против головокружения при низких дозах.

Показания к применению

кратковременное симптоматическое лечение тревожных состояний у взрослых, когда обычные методы терапии неэффективны

тяжелые нарушения поведения (психомоторная заторможенность, членовредительство, стереотипия, агитация, чрезмерный страх), особенно у детей с аутизмом старше 12 лет (вес более 40 кг).

Способ применения и дозы

Дозировка для взрослых:

Следует применять минимальную эффективную дозу. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую при необходимости можно постепенно увеличивать. Для взрослых пациентов суточная доза препарата Просурьпин составляет от 50 до 150 мг.

Дозы препарата для пожилых пациентов:

пациентам старшего возраста назначается половина доза по сравнению с вышеуказанными дозировками.

Дозировка при нарушении функции почек:

при нарушениях функции почек дозировку Просурьпина 50 мг 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

Дозировка для детей старше 12 лет и подростков:
Рекомендуемая начальная доза составляет 1–2 мг/кг/в сутки, в случае необходимости дозу можно увеличить до 5 мг/кг/в сутки.

Суточная доза разделяется на 2–3 приема.

У детей и подростков принимаемая доза Просурьпина не должна превышать 10 мг/кг/в сутки.

Способ применения

Таблетки проглатываются целиком и запиваются небольшим количеством воды. Препарат принимается независимо от приема пищи.

Побочные действия

Часто (≥1% до <10%)

- тошнота, рвота, запоры, потеря аппетита, сухость во рту, увеличение массы тела
- ортостатическая гипотензия

Нечасто (≥0,1% до <1%)

- тахикардия, дистония
- гиперпролактинемия (транзиторная), галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия, увеличение груди и боли в груди, фригидность, импотенция, гипергликемия

Редко (≥0,01% до <0,1%)

- ранние дискинезии (спастическая кривошея, глазодвигательные нарушения, спазм жевательной мускулатуры), гиперсаливация, акатизия
- головные боли, головокружения
- гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гранулоцитоз
- расплывчатое видение, миopia

Очень редко (<1/10000)

- экстрапиримидный синдром, поздние дискинезии, острая дискинезия и дистония, tardive дискинезия, заторможенность, сонливость
- изменения ЭКГ, изменения интервала QT, аритмия типа torsades de pointes, фибрилляция желудочков, вплоть до остановки сердца
- холестатический гепатит
- импотенция, фригидность
- гиперсенситивные реакции, злокачественный нейролептический синдром – гипертермия, ригидность мышц, автономная нестабильность, расстройства сознания
- экфолиативный дерматит, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь
- повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК)

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 12 лет

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации.

Пациентам, которые применяют Просульпин, запрещается принимать леводопу. Воздействия леводопы и нейролептиков антагонистичны. При необходимости назначения нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, принимающих леводопу, выбирается препарат, оказывающий минимальное экстрапирамидное воздействие.

Не рекомендуемые комбинации

Алкоголь – потенцирует седативное воздействие нейролептиков. 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 гипокалиемию: гипокалиемические 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; цисаприд, тиоридазин, эритромицин в/в, пентамидин.

Комбинация, применяемые в случае особой необходимости.

Одновременный прием с антигипертензивными препаратами: гипотензивный эффект и повышение риска возникновения постуральной гипотензии (аддитивный 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.

Сукральфат, 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 ролитора.

В комбинации с центрально стимулирующими веществами (например, аноректики, некоторые противоастматические препараты) сульпирид может вызывать тревогу, нервозность, обеспокоенность 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), нарушение сердечной деятельности (сердечную недостаточность), злокачественный нейролептический синдром, глаукому, стеноз привратника желудка, ретенцию мочи, гипертрофию простаты, тенденцию к возникновению тромбозов.

Злокачественный нейролептический синдром: при развитии гипертермии невыясненной этиологии Просульпин следует отменить, так как это может быть одним из признаков злокачественного нейролептического синдрома, описанного при применении нейролептиков (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 ранниестораживающие признаки. Хотя такое действие нейролептиков может иметь идиосинкрас-

ическое происхождение, по-видимому, некоторые факторы риска могут предрасполагать к нему, например, дегидратация или органическое повреждение головного мозга.

Увеличение интервала QT: сульпирид удлиняет интервал QT 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 QT (комбинация с препаратом, вызывающим удлинение интервала QT).

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 QT;
- одновременное лечение препаратом, способным вызвать выраженную брадикардию (менее 55 уд./мин.), гипокалиемию, замедление внутрисердечной проводимости или удлинение интервала QT.

За исключением случаев срочного вмешательства, больным, которым требуется лечение нейролептиками, 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 и 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 50 мг не предназначен для лечения поведенческих 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 нейролептиками, 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

Данные двух больших обсервационных исследований показали, что у пожилых пациентов с деменцией лечение нейролептиками имело слегка повышенный риск смертности по сравнению с теми, которые не использовали нейролептики. Основываясь на имеющихся данных, однако, невозможно достоверно оценить точную степень риска, тем более, что и причина этого эффекта пока остается неизвестной.

Данный препарат не предназначен для лечения поведенческих расстройств, вызванных слабоумием.

Риск венозной тромбоэмболии

В связи с применением антипсихотических препаратов было зарегистрировано несколько случаев венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Учитывая, что у пациентов, леченых нейролептиками, часто присутствуют приобретенные факторы риска возникновения ВТЭ, эти факторы должны быть выявлены до или же во время лечения Просульпином 50 мг, а в последующем должны быть приняты профилактические меры предосторожности.

Препарат Просульпин 50 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

Эксперименты на животных не выявили тератогенного действия препарата. У небольшого числа женщин, принимавших во время беременности низкие дозы сульпирида (примерно 200 мг/сутки), тератогенный эффект отсутствовал. В отношении применения более высоких доз препарата, данные отсутствуют. Нет также данных о потенциальном действии нейролептических препаратов, принимаемых во время беременности, на развитие мозга плода. В связи с недостаточностью данных о безопасности, препарат не назначается беременным женщинам.

Период лактации

По причине недостатка клинического опыта, прием препарата Просульпин 50 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

Хранить 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

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

Телска 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

Владелец регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

Телска 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

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

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

тел. 8(727) 260-89-36, факс 8(727) 260-89-36

Email: sekret@prommedik.kz

МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 26.12.2013 г. №1078

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Нет
Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг/10 мг

СОСТАВ

Одна таблетка содержит

активные вещества: магния цитрат безводный 618,43 мг (эквивалентно 100 мг магния), пиридоксина гидрохлорид 10 мг;
вспомогательные вещества: лактоза безводная, макрогол 6000, магния стеарат,
состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6 мПа.С, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк

ОПИСАНИЕ

Таблетки белого цвета, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой
Фармакотерапевтическая группа
Другие минеральные добавки. Препараты магния.
Код АТХ А12СС30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетика

Желудочно-кишечная абсорбция солей магния происходит частично путем пассивного механизма, в котором растворимость соли играет определяющую роль. Степень этой абсорбции не превосходит 50%. Выведение происходит в основном с мочой.

Фармакодинамика

Магний является преимущественно внутриклеточным катионом. Понижает возбудимость нейронов и скорость нервно-мышечной проводимости, принимает участие во многих ферментативных процессах.

Магний является важным компонентом тканей организма: в костях скелета содержится половина от общего количества магния в организме.

Уровни магния в сыворотке:

- между 12 мг/л и 17 мг/л (1,0 – 1,4 мЭкв/л или 0,5 – 0,7 ммоль/л) указывают на умеренный дефицит магния;
- ниже 12 мг/л (1,0 мЭкв/л или 0,5 ммоль/л) указывают на тяжелый дефицит магния.

Дефицит может быть:

- первичным, из-за врожденной аномалии метаболизма (хроническая врожденная гипомagneмия),
- вторичным, из-за неадекватного поступления извне (тяжелое недоедание, алкоголизм, исключительно парентеральное питание), нарушений всасывания (хроническая диарея, желудочно-кишечный свищ, гипопаратиреозидизм) или излишних потерь на почечном уровне (заболевание канальцев, тяжелая полиурия, злоупотребление диуретиками, хронический пиелонефрит, первичный гиперальдостеронизм, лечение цисплатином).

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Противопоказанные комбинации

- следует избегать одновременного назначения с леводопой, активность леводопы ингибируется, если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической допа-декарбоксилазы. Следует избегать приема любых пиридоксин-содержащих препаратов, если одновременно с леводопой не назначены ингибиторы периферической допа-декарбоксилазы.

Нерекомендуемые комбинации

- Фосфатные или кальциевые соли

Эти продукты угнетают всасывание магния в тонком кишечнике.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- Перорально назначаемые тетрациклины

Необходимо соблюдать интервал не менее двух часов между приемом перорального тетрациклина и магния, так как магний снижает желудочно-кишечную абсорбцию тетрациклинов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предупреждения

В связи с присутствием в таблетках лактозы препарат противопоказан при врожденной галактоземии, синдроме нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефиците лактазы.

Меры предосторожности

ТАБЛЕТКИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ТОЛЬКО ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Существуют лекарственные формы, более подходящие для детей моложе 6 лет.

При умеренной почечной недостаточности следует проявлять осторожность в интересах предупреждения риска, связанного с гипермагниемией

Беременность и период лактации

Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача.

Каждый компонент магний или витамин В₆ индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В₆ в период лактации 20 мг/день

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

Не установлено

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к токсическим реакциям при нормальной функции почек. Тем не менее, отравление магнием может развиваться в случае почечной недостаточности.

Токсические эффекты зависят от уровня магния в крови, а симптомы их следующие:

- падение артериального давления
- тошнота, рвота
- угнетение ЦНС, нарушенные рефлексы
- аномалии ЭКГ
- угнетение дыхания, кома, остановка сердца и дыхательный паралич
- анурический синдром

Лечение: регидрация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 4 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

САНОФИ ВИНТРОП ИНДУСТРИА, ФРАНЦИЯ

Адрес местонахождения: 56, Route de Choisy au Bas 60205 COMPIEGNE FRANCE

Владелец регистрационного удостоверения санofi-авентис франс, ФРАНЦИЯ

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

050016 г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б

тел.: 8-727-244-50-96, факс: 8-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi-aventis.com