

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический
протокол диагностики
и лечения депрессии
с психотическими
симптомами**

**Мигрень
и эпилепсия –
трудности
дифференциальной
диагностики**

**Лечение разных типов
деменции у лиц пожилого
возраста**

**Применение новых
пероральных
антикоагулянтов
в профилактике инсульта**

**Инсомнии в общей
врачебной практике**



№3 (64), 2016

**Неврология
Психиатрия**



Спазмекс®

www.spasmex.ru

Троспия хлорид



РЕШЕНИЕ
ДЕЛИКАТНОЙ
ПРОБЛЕМЫ
НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

Показания к применению

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

Способ применения и дозы:

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

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

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

Противопоказания

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

Побочные действия

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

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении тропсия хлорид с амантадином, хинидином трициклическими антидепрессантами, блокаторами гистаминовых H1-рецепторов, дизопирамидом усиливается антихолинергический эффект. При совместном применении с бета-адреномиметиками отмечается усиление тахикардии. При совместном применении с метоклопрамидом отмечается ослабление терапевтического действия последнего.

Особые указания

До начала терапии препаратом Спазмекс® необходимо исключить органические причины поллакиурии и недержания мочи, такие как сердечная или почечная недостаточность, полидиссия, опухоли мочевыводящих путей. При нарушении функции сфинктера уретры или детрузора должно быть обеспечено полное освобождение мочевого пузыря путем катетеризации. Применение в педиатрии. Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 12 лет.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию



Спазмекс®

тропсия хлорид

15 мг

30 таблеток,

покрытых пленочной оболочкой

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

PK-PC-5-N017988

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

Эксклюзивный дистрибьютор

PRO.MED.CS
Praha a.s.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в Р.К. ТОО "PRO.MED.CS"

г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9

Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5-№017988 от 28.06.2011
Разрешение на рекламу № 3445 от 24.05.2012

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусупов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
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 Нуртолкын

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

№ 3 (64), 2016

Неврология. Психиатрия

Уважаемые коллеги!



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

В очередном номере журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященном неврологии и психиатрии, вашему вниманию представлен Клинический протокол диагностики и лечения депрессии с психотическими симптомами.

В Клубе неврологов рассматривается общность симптомов при мигрени и эпилепсии, и возникающие вследствие этого трудности их дифференциальной диагностики.

Как лечить головную боль и нарушения сна? Какие препараты наиболее эффективны при инсульте, остеоартрозе, деменции и других неврологических заболеваниях? Какие из них наиболее безопасны? Все эти вопросы подробно рассматриваются в представленных статьях, основанных на результатах серьезных клинических исследований.

Также детально исследованы случаи из клинической практики по диагностике и лечению мигрени и сфеноидита.

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем вас принять участие в IX Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2016.**

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

16 мая – Кызылорда;

18 мая – Усть-Каменогорск;

20 мая – Павлодар;

23 мая – Уральск;

25 мая – Актобе;

27 мая – Караганда.

**С программой Конгресса можно ознакомиться
на сайте www.chil.kz с 1 мая 2016 г.**

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения депрессии с психотическими симптомами 6

ОБЗОРЫ

Лечение разных типов деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата Актовегин®.
О.Д. Остроумова, Н.В. Вахнина, Т.М. Остроумова..... 12

К вопросу о диагностике и лечении цефалгий (головных болей).
В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко..... 21

Цитиколин: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга.
А.В. Савустьяненко..... 26

Боль в шее при различных цефалгиях. *Е.А. Четет, Г.Р. Табеева* 32

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препарата Бетаспан Депо в лечении остеоартрозов. *Л.Е. Есжанова* 40

Working memory recall precision is a more sensitive index than span.
Nahid Zokaei, Stephanie Burnett Heyes, Nikos Gorgoraptis, Sanjay Budhdeo and Masud Husain 44

ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Эффективность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. *С.В. Моисеев*..... 50

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гетерогенность мигрени (клинический семейный случай). *Е.В. Лукина, О.А. Лукина*..... 57

Клинический случай острого сфеноидита в практике невролога. *С.В. Нестерова, Ж.И. Савинцева* 60

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Мигрень и эпилепсия – трудности дифференциальной диагностики. *Н.В. Юрьева, Н.Н. Маслова* 64

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бренды и генерики – мифы и реальность. *И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая* 70

Инсомнии в общей врачебной практике. *В.В. Скворцов, Д.А. Меднова* 76

Механизмы патогенеза очаговых поражений головного мозга и использование Милдроната в комплексной противоишемической терапии. *Ю.Г. Шанько, А.Ф. Смянович* 80

НОВОСТИ 86



Глубокоуважаемые коллеги!

ОО «Лига неврологов – Научно–практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» выражает Вам свое почтение и приглашает принять участие в работе VI Научно–практической конференции с международным участием «Кайшибаевские чтения», которая состоится 7–8 октября 2016 года в конгресс–холле «Best Western Plus Atakent Park Hotel» по адресу: г. Алматы, ул. Тимирязева, 42.

Темы конференции:

1. Аутоиммунные заболевания центральной и периферической нервной системы.
2. Болевой синдром.
3. Нейрореабилитация.
4. Орфанные заболевания нервной системы.
5. Современная фармакотерапия заболеваний нервной системы. Доказательная база.
6. Соматоневрология.
7. Традиционная медицина в терапии неврологических расстройств.
8. Цереброваскулярные болезни.
9. Эпилепсия и пароксизмальные состояния.

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

Рабочие языки конференции: казахский, русский, английский.

Требования к оформлению работ и форме их представления:

1. Принимаются статьи объемом текста не более 5 страниц, напечатанные через 1,0 интервала без помяток и поправок в электронном виде.
2. Размер страниц предоставляемых статей – формат А4 с соблюдением полей: левое – 30 мм, правое – 10 мм, верхнее – 20 мм, нижнее – 20 мм. Шрифт – 14 Times New Roman.
3. Название статей печатается по центру страницы без переносов через 1 интервал, прописными буквами, затем через 2 интервала строчными литерами также по центру печатаются инициалы и фамилия (и) автора (ов), затем через 1,5 интервала название организации, город. Текст начинают печатать с красной строки через 3 интервала от заголовка. Литература приводится в конце по алфавиту, в тексте цифрами в квадратных скобках [1]. В конце краткое резюме на английском, русском, казахском языках. Название файлу дается по фамилии и инициалам первого автора. На отдельном листе необходимо указать: полностью фамилии, имена и отчества авторов, ученую степень и звание, адрес для переписки и телефон.
4. Срок представления работ – до 1 июля 2016 года!
5. Работы представлять на E-mail: kaishibayevag@gmail.com, kulparam.zhumagulova@mail.ru
Статьи, не соответствующие требованиям, не рассматриваются и не возвращаются (в том числе и для исправлений)!
Предлагаем принять участие в формировании научной программы и представить свои материалы.

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**

Организаторы:

Кайшибаева Гульназ Смагуловна: +7 775 325 3773, e-mail: kaishibayevag@gmail.com
Жумагулова Кульпарам Габидуловна: +7 701 460 1716, e-mail: kulparam.zhumagulova@mail.ru
Жиенбаева Бибигуль Саматовна: +7 777 264 9846, e-mail: bibigul.sam@mail.ru
Нугербекова Ардак Керимбековна (бухгалтер): +7 777 233 7779, e-mail: nugerbekova@mail.ru

Клинический протокол диагностики и лечения депрессии с психотическими симптомами

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 15 сентября 2015 года
Протокол №9

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Депрессии с психотическими симптомами.

2. Код протокола:

3. Код МКБ–10:

F25.1 Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип.

F25.2 Шизоаффективное расстройство, смешанный тип.

F31.5 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами.

F31.6 Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера.

F32.3 Депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами.

F33.3 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВВК – военно-врачебная комиссия

В/м – внутримышечно

В/в – внутривенно

КТ – компьютерная томография

ЛС – лекарственные средства

МЗСР – Министерство здравоохранения и социального развития

МНН – международное непатентованное название (генерическое название)

МСЭК – медико-социальная экспертная комиссия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОКИ – острые кишечные инфекции

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЭГ – реоэнцефалография

РК – Республика Казахстан

Р-р – раствор

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СПЭК – судебно-психиатрическая экспертная комиссия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭПО – экспериментально-психологическое обследование

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ЭхоЭГ – эхоэлектроэнцефалограмма

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые, дети, беременные.

7. Пользователи протокола: врачи-психиатры (детские психиатры, наркологи, психотерапевты)

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+) результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение: Депрессии с психотическими симптомами – состояния патологически сниженного настроения, сочетающегося с психотическими симптомами (бред, галлюцинации и т.п.) [1, 8].

10. Клиническая классификация: нет.

Показания для госпитализации [2, 3]:

10.1 Добровольная (экстренная и плановая) госпитализация:

- психопатологические расстройства психотического и/или непсихотического уровня с десоциализирующими проявлениями, проявления которых не купируются в амбулаторных условиях или
- решение экспертных вопросов (МСЭК, ВВК, СПЭК).

10.2 Принудительная госпитализация без решения суда – наличие психопатологических расстройств и действий, обуславливающих:

- непосредственную опасность для себя и окружающих;
- беспомощность, то есть неспособность самостоятельно удовлетворять основные жизненные потребности при отсутствии надлежащего ухода;
- существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

10.3 Принудительная госпитализация – по определению суда, постановлению следственных органов и/или прокуратуры.

11. Диагностические исследования:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- экспериментально-психологическое обследование.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (печеночные пробы);
- ЭКГ – проводятся с целью мониторинга изменений соматического состояния на фоне основной терапии;
- КТ, МРТ – проводятся с целью исключения сходных по клинике проявлений органического повреждения головного мозга (в случае фармакорезистентности).

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию, согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые в стационаре:

- ОАМ – не реже 1 раза в месяц;
- ОАК – не реже 1 раза в месяц;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин (прямой и непрямой, уровень глюкозы в крови) – не реже 1 раза в месяц;
- ЭКГ – не реже 1 раза в месяц;
- ЭПО (для поступивших впервые в жизни или

впервые в текущем году). ЭПО для иных категорий пациентов – по решению лечащего врача.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые в стационаре:

КТ, МРТ – проводятся с целью исключения сходных по клинике проявлений органического повреждения головного мозга (в случае фармакорезистентности).

12. Диагностические критерии [1, 8–10]:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы: сниженное настроение, тоска, идеи самообвинения, агрессия, самоагрессия.

Анамнез: сниженное настроение и иные жалобы отмечаются в течение не менее 2-х недель.

Клинические признаки:

Общие критерии депрессии:

- депрессивное настроение до уровня, определяемого как явно ненормальное для пациента, представленное почти ежедневно и захватывающее большую часть дня, которое в основном не зависит от ситуации и имеет продолжительность не менее двух недель;
- отчетливое снижение интереса или удовольствия от деятельности, которая обычно приятна для больного;
- снижение энергии и повышение утомляемости.

Не менее 5 симптомов из нижеследующих:

- снижение уверенности и самооценки;
- беспричинное чувство самоосуждения или чрезмерное и неадекватное чувство вины;
- повторяющиеся мысли о смерти или суициде, или суицидальное поведение;
- проявления и жалобы на уменьшение способности обдумывать или концентрироваться, такие как нерешительность или колебания;
- нарушение психомоторной активности с ажитацией или заторможенностью (субъективно или объективно);
- нарушение сна любого типа;
- изменение аппетита (повышение или понижение) с соответствующим изменением веса тела.

Должно присутствовать любое из следующих:

- бред или галлюцинации, кроме перечисленных в качестве типично шизофренических для F20.0–F20.3, (т.е. бреда, иного, нежели полностью невероятного по содержанию или культурально неадекватного и галлюцинаций, которые обсуждают больного в третьем лице или ведут текущий комментарий);
- наиболее частые примеры включают депрессивный бред, бред вины, отнесения к себе, бред ипохондрического, нигилистического или персекуторного содержания;
- депрессивный ступор.

Наиболее часто используемые критерии исключения. Эпизод нельзя приписать употреблению психоактивного вещества (F10–F19) или любому органическому психическому расстройству (F00–F09).

12.2 Физикальное обследование: Диагностически значимых изменений со стороны кожных покровов и

внутренних органов (включая центральной и периферическую нервную систему) нет.

12.3 Лабораторное обследование: диагностически значимых изменений нет.

12.4 Инструментальное обследование: диагностически значимых изменений нет.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта (педиатра) – исключение соматических заболеваний;
- консультация невропатолога – исключение текущих неврологических расстройств;
- консультация гинеколога (для женщин) – исключение гинекологических расстройств;
- консультации иных узких специалистов – сопутствующие соматические заболевания и/или патологические состояния.

12.6 Дифференциальный диагноз [8–10]:

13. Цели лечения: достижение медикаментозной ремиссии, стабилизация состояния пациента.

14. Тактика лечения [3–18]:

При оценке микросоциальных условий как удовлетворительных и/или нетяжелом уровне расстройства рекомендуется преимущественно амбулаторное лечение. В случае усложненной клинической картины (за счет коморбидных состояний) и/или неэффективности вмешательства на амбулаторном этапе решается вопрос о стационарировании.

14.1 Немедикаментозное лечение:

Комплаенс-терапия, различные виды психотерапии, трудотерапия.

Режимы наблюдения (в зависимости от состояния пациента):

- общий режим наблюдения – круглосуточное наблюдение без ограничения передвижения в отделении.
- режим частичной госпитализации – возможность нахождения в отделении в дневное или ночное время с учетом необходимости его адаптации во внебольничных условиях.
- режим лечебных отпусков – возможность нахождения, по решению ВКК, вне отделения от нескольких часов до нескольких суток с целью постепенной адаптации к внебольничным усло-

виям, решения бытовых и социальных вопросов, а также оценки достигнутого лечебного эффекта.

■ усиленный режим наблюдения – круглосуточное наблюдение и ограничение передвижения за пределами отделения.

■ строгий режим наблюдения – круглосуточное непрерывное наблюдение, постоянное сопровождение медицинским персоналом в отделении и за его пределами.

14.2 Медикаментозное лечение:

Основные ЛС (таблица 2 и 4):

Антидепрессанты – предназначены для купирования депрессивных проявлений. Выбрать нужно один из перечисленных препаратов группы СИОЗС (дулоксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, мirtазапин, агомелатин, венлафаксин). В случае неэффективности указанных препаратов или в случае наличия признаков эндогенности депрессивных нарушений рекомендуется применять amitриптилин.

Нормотимические препараты – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат).

Дополнительные медикаменты (таблица 3 и 5):

Транквилизаторы – предназначены для устранения тревожных расстройств (диазепам, феназепам, зопиклон, тофизопам).

Нейролептические препараты – предназначены для купирования психопатологических нарушений (оланзапин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, амисульприд, клозапин, галоперидол, трифлуоперазин, левомепромазин, хлорпромазин, сульпирид). Отдельную подгруппу составляют нейролептики пролонгированного действия, предназначенные для медикаментозного контроля психического состояния в амбулаторных условиях (палиперидон, рисперидон-конста, галоперидол-деканоат, флуфеназин).

Малые нейролептики – предназначены для коррекции поведенческих нарушений либо для терапии психопатологических расстройств в пожилом и старческом возрасте (хлорпротиксен, тиоридазин).

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне [4–7, 9, 12–18]:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

Параметры	Депрессивный эпизод с психотическими симптомами	Шизофрения	Органическое расстройство настроения
Клиническая картина	Клиника депрессии в соответствии с клиническими критериями	Сочетание критериев депрессии и клинических критериев шизофрении и шизоаффективного расстройства	Нередко количественные нарушения сознания, вероятны очаговые или рассеянные неврологические симптомы, отсутствие идеаторных автоматизмов, псевдогаллюцинаций
Инструментальное обследование	Неинформативно		Наличие органических изменений головного мозга
Анамнез	Часто – отягощенная наследственность по психическим заболеваниям		Часто – указания на травму или иное повреждение головного мозга

Таблица 2. Основные медикаменты
В качестве основной рекомендуется комбинированная терапия антидепрессант + нормотимик

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Дулоксетин (УД – А)	60 мг/сутки внутрь	Не менее 3–6 месяцев с момента исчезновения проявлений депрессии
Агомелатин (УД – А)	25–50 мг/сутки внутрь	
Венлафаксин (УД – А)	37,5–150 мг/сутки внутрь	
Амитриптилин (УД – А)	75–150 мг/сутки внутрь	
Сертралин (УД – А)	50–100 мг/сутки внутрь	
Флувоксамин (УД – А)	50–100 мг/сутки внутрь	
Миртазапин (УД – А)	15–30 мг/сутки внутрь	
Флуоксетин (УД – А)	20–60 мг/сутки внутрь	
Топирамат (УД – В)	50–150 мг/сутки внутрь	
Карбамазепин (УД – В)	200–600 мг/сутки внутрь	
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки внутрь	
Ламотриджин (УД – В)	50–100 мг/сутки внутрь	

Таблица 3. Дополнительные медикаменты

Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине коморбидных основным проявлениям заболевания состояний (психотических нарушений, тревоги, поведенческих расстройств)

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Оланзапин (УД – А)	5–10 мг/сутки внутрь	До полного купирования поведенческих расстройств и галотимных нарушений мышления
Кветиапин (УД – А)	200–600 мг/сутки внутрь	
Палиперидон (УД – А)	3–6 мг/сутки внутрь	
Амисульприд (УД – А)	200–600 мг/сутки внутрь	
Рisperидон (УД – А)	1–6 мг/сутки внутрь	
Клозапин (УД – А)	25–150 мг/сутки внутрь	
Сульпирид (УД – А)	200–600 мг/сутки внутрь	
Галоперидол (УД – А)	5–15 мг/сутки внутрь	
Трифлуоперазин (УД – А)	2,5–20 мг/сутки внутрь	
Тригексифенидил (УД – В)	4–8 мг/сутки внутрь	
Хлорпротиксен (УД – В)	50–150 мг/сутки внутрь	
Тиоридазин (УД – В)	50–100 мг/сутки внутрь	
Галоперидол деканоат (УД – А)	50–100 мг/в 4 недели в/м	
Рisperидон-конста (УД – А)	25–50 мг/в 2 недели в/м	
Флуфеназин (УД – А)	25–50 мг/в 4 недели в/м	
Палиперидона пальмитат (УД – А)	50–150 мг/4 недели в/м	До исчезновения проявлений тревоги
Феназепам (УД – А)	0,5–1 мг/сутки внутрь	
Тофизопам (УД – А)	25–100 мг/сутки внутрь	

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [4–7, 9, 12–18].

Таблица 4. Основные медикаменты в отделении.

В качестве основной рекомендуется комбинированная терапия антидепрессант + нормотимик

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Дулоксетин (УД – А)	60–120 мг/сутки	В течение стационарного пребывания
Агомелатин (УД – А)	25–50 мг/сутки	
Венлафаксин (УД – А)	75–200 мг/сутки	
Амитриптилин (УД – А)	75–150 мг/сутки внутрь и до 60мг/сутки в/м	Внутрь – в течение стационарного пребывания; в/м – не более 10–12 дней
Сертралин (УД – А)	50–100 мг/сутки	
Флувоксамин (УД – А)	50–100 мг/сутки	В течение стационарного пребывания
Миртазапин (УД – А)	30–60 мг/сутки	
Флуоксетин (УД – А)	20–60 мг/сутки	
Топирамат (УД – В)	50–150 мг/сутки	
Карбамазепин (УД – В)	200–600 мг/сутки	
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки	
Ламотриджин (УД – В)	75–150 мг/сутки	
Диазепам (УД – А)	10–20 мг/сутки внутрь и в/м	До исчезновения проявлений тревоги
Феназепам (УД – А)	0,5–1 мг/сутки	
Зопиклон (УД – А)	До 15 мг/сутки	

Таблица 5. **Дополнительные медикаменты.**

Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине коморбидных основным проявлениям заболевания состояний (психотических нарушений, тревоги, поведенческих расстройств)

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Оланзапин (УД – А)	10–30 мг/сутки внутрь и в/м	До полного купирования поведенческих расстройств и галотимных нарушений мышления
Кветиапин (УД – А)	400–800 мг/сутки	
Палиперидон (УД – А)	3–12 мг/сутки	
Амисульприд (УД – А)	400–1200 мг/сутки	
Сульпирид (УД – А)	200–600 мг/сутки	
Рисперидон (УД – А)	4–8 мг/сутки	
Клозапин (УД – А)	100–200 мг/сутки	
Галоперидол (УД – А)	10–25мг/сутки в/м и 10–40 мг/сутки внутрь	
Трифлуоперазин (УД – А)	10–40 мг/сутки в/м и внутрь	
Хлорпромазин (УД – В)	50–150 мг/сутки	
Тригексифенидил (УД – В)	4–8 мг/сутки	В стационаре производятся инициальные инъекции с последующим продолжением на амбулаторном этапе
Галоперидол деканоат (УД – А)	50–100 мг/в 4 недели в/м	
Рисперидон-конста (УД – А)	25–50 мг/в 2 недели в/м	
Флуфеназин (УД – А)	25–50 мг/в 4 недели в/м	
Палиперидона пальмитат (УД – А)	50–150 мг/4 недели в/м	

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (таблица 6).

Рекомендуется монотерапия: одно из нижеперечисленных препаратов.

МНН	Терапевтический диапазон
Диазепам (УД – А)	10–20 мг/сутки

14.3 Другие виды лечения: нет.

14.4 Хирургическое лечение: нет.

14.5. Профилактические мероприятия [8–10]:

Первичная профилактика – не проводится.

Вторичная профилактика – обоснованное назначение психофармакопрепаратов.

Третичная профилактика – комплаенс-терапия, психосоциальная реабилитация, реализация психообразовательных программ для членов семей пациентов, назначение препаратов-нейролептиков пролонгированного действия.

14.6 Дальнейшее ведение (после стационара) – формирование и укрепление комплаенса.

15. Индикаторы эффективности лечения:

общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 12;

- непсихотический уровень психопатологических расстройств;
- настроенность больного и/или его семьи на продолжение лечения на амбулаторном этапе;
- отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Разработчики:

1. Джолдыгулов Г.А. – кандидат медицинских наук, сотрудник Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии.
2. Мукушев М.Х. – заместитель главного врача

Восточно-Казахстанского психоневрологического диспансера (Усть-Каменогорск).

3. Нуркатов Е.М. – кандидат медицинских наук, директор Медицинского центра проблем психического здоровья (Астана).
4. Сатбаева Э.М. – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой фармакологии, клинический фармаколог.

17. Конфликта интересов нет.

18. Рецензент:

Толстикова А.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

Семки А.В. – доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья», заместитель директора по научной и лечебной работе, РФ г. Томск.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список литературы находится в редакции

Лечение разных типов деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата Актовегин®



О.Д. Остроумова^{1,2} – д.м.н., проф., Н.В. Вахнина² – к.м.н., Т.М. Остроумова²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

В статье рассмотрены вопросы классификации, распространенности, клинической картины, дифференциальной диагностики деменции и отдельных ее типов (деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой, смешанной и постинсультной деменции). Обсуждаются результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований препарата Актовегин®, свидетельствующие о его эффективности и безопасности в лечении различных типов деменций и постинсультных когнитивных нарушений.

Деменция (от лат. de – утрата, mentos – ум) – это приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные когнитивные нарушения, выраженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Полифункциональный характер когнитивных нарушений подразумевает одновременное и независимое друг от друга нарушение нескольких когнитивных функций, например, памяти и речи или памяти и интеллекта и т.п. При этом нарушение каждой когнитивной функции в отдельности оказывает значимое негативное влияние на повседневную жизнь [1]. При деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность, нередко нуждается в постороннем уходе [1].

Согласно МКБ-10, критерии деменции включают [2]:

- нарушения памяти как вербальной, так и невербальной, которые проявляются в неспособности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях в затруднении воспроизведения ранее

усвоенной информации. Нарушения должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических тестов;

- нарушения других когнитивных функций: способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации своих действий) и переработке информации. Эти нарушения должны быть объективизированы с помощью соответствующих психологических тестов. Необходимым условием диагноза является снижение когнитивных функций по сравнению с их исходным более высоким уровнем;
- нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохраненного сознания;
- наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения.

Для достоверного диагноза деменции перечисленные признаки должны наблюдаться в течение по меньшей мере шести месяцев; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным.

Согласно DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), деменцию диагностируют при нарушении памяти в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих расстройств: афазией, апраксией, агнозией и нарушением регуляторных функций, приводящих к функциональному дефекту [3, 4].

В последние годы эти диагностические критерии нередко подвергаются критике из-за выделения нарушений памяти в качестве самостоятельного и облигатного диагностического критерия деменции: при некоторых формах деменции, например, при некоторых вариантах сосудистой деменции, мнестические нарушения выражены незначительно или даже отсутствуют [1, 5]. Следует особо отметить, что важнейшим критерием диагностики деменции является дезадаптация в повседневной жизни [1, 5].

На основании степени дезадаптации в повседневной жизни выделяют легкую, умеренную и тяжелую деменцию [1]. При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности, такие как работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах сво-

его собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи, они могут быть предоставлены сами себе большую часть дня [1]. Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время [1]. О тяжелой деменции свидетельствует формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1].

Распространенность деменции в европейской популяции составляет в среднем 6,4% (по данным мета-анализа 11 европейских популяционных исследований) [5, 6]. Число пациентов с деменцией, начиная с возраста 65–69 лет, удваивается каждые пять лет и достигает 28,5% в возрасте 90 лет и старше [6]. Заболеваемость деменцией, по данным мета-анализа восьми популяционных исследований в Европе, составляет 19,4 случая на тысячу человек в год, при этом она также варьирует в зависимости от возраста: от 2,4 (в возрасте 65–69 лет) до 70,2 на тысячу человек (в возрасте 90 и более лет) [5, 6].

Деменция – это синдром, который может развиваться при различных заболеваниях головного мозга, всего таких заболеваний около ста [1]. Безусловными лидерами среди причин деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания (сосудистая деменция [СД]), смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Перечисленные заболевания являются основой 75–80% деменций у пожилых лиц [1, 3, 7–9].

БА (синоним: деменция аль-

цгеймеровского типа) – это хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется нарушениями памяти и других когнитивных функций [1]. В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в мозговой ткани τ -белка и β -амилоида [5]. Данное заболевание является причиной не менее 35–40% деменций. Распространенность БА в возрастной группе 65–85 лет составляет 2–10%, а среди лиц старше 85 лет – 25% [10–12]. БА – заболевание с многофакторной этиологией. Согласно современным представлениям, существует генетическая предрасположенность (мутации гена, кодирующей предшественник амилоидного белка, 21 хромосома либо метаболизирующие его ферменты) к БА, однако для ее клинической реализации необходимо также неблагоприятное воздействие внешних средовых факторов [1, 5]. Согласно наиболее обсуждаемой на нынешний день «амилоидной гипотезе», отправной точкой патогенеза БА является нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка [1]. Основным диагностическим признаком БА является характерная клиническая картина деменции: нарушения памяти на недавние события в сочетании с другими когнитивными расстройствами при отсутствии очаговой неврологической симптоматики [1]. Используют диагностические критерии МКБ-10 и диагностические критерии NINCDS-ADRDA (Американского национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Общества болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств) [1, 2, 13].

СД представляет собой комплексное нарушение когнитивных функций, выраженное в значительной степени и существенно влияющее на повседневную деятельность, которое развивается в результате острых нарушений мозгового кровообращения и (или) хрониче-

ской недостаточности мозгового кровоснабжения головного мозга, формирующих синдром дисциркуляторной энцефалопатии [1].

По данным эпидемиологических исследований, сосудистая этиология в чистом виде лежит в основе 10–15% деменций в пожилом возрасте [1, 10]. По данным цитируемого выше мета-анализа 11 европейских исследований, на долю СД приходится 15,8% случаев деменции [6]. Развитие СД может быть связано с различными этиологическими факторами, главными из которых являются наследственная предрасположенность, артериальная гипертония, атеросклероз, заболевания сердца, коагулопатии [5]. СД представляет собой гетерогенную группу состояний, общим для которой является развитие деменции вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга [5]. В основе СД могут лежать различные морфологические изменения: множественные, реже одиночные территориальные корковые инфаркты, вызванные окклюзией крупных мозговых артерий; мелкие инфаркты или микроинфаркты, поражающие субкортикальное белое вещество, базальные ганглии или таламус (лакунарный статус); диффузное поражение белого вещества, отражающее патологию мелких мозговых артерий; а также внутримозговые кровоизлияния [5].

Диагностические критерии СД по МКБ-10 включают [1, 2]:

- наличие синдрома деменции;
- неравномерное поражение высших мозговых функций (более тяжелое поражение одних когнитивных сфер и относительную сохранность других);
- признаки очагового поражения мозга (односторонний спастический парез конечностей, анизорефлексия, симптом Бабинского, псевдобульбарный паралич), по крайней мере один из них;
- признаки сосудистого поражения головного мозга (анамнестические, клинические

и (или) инструментальные).

В отличие от БА, нарушения когнитивных функций сосудистого генеза характеризуются преобладанием в клинической картине нарушений лобных регуляторных функций: снижение активности, концентрации и устойчивости внимания, способности к планированию и организации деятельности, а также при переключении внимания с одной задачи на другую [1]. При этом память на события жизни долго остается относительно сохранной. При БА, напротив, прогрессирующее нарушение памяти на события жизни являются наиболее ранним и выраженным симптомом нарушений когнитивных функций. Важную роль в дифференциальной диагностике имеют методы нейровизуализации. При БА выявляют признаки церебральной атрофии, наиболее выраженные в височно-теменных отделах, в то время как при СД имеются лейкоареоз и (или) множественные мелкоочаговые изменения [1].

Под смешанной деменцией (СмД) понимают деменцию, развивающуюся при сочетании сосудистого и первичного дегенеративного (чаще альцгеймеровского) поражений головного мозга [1]. Данные о распространенности СмД сильно варьируют, однако без сомнений, СмД относится к наиболее распространенным этиопатогенетическим вариантам деменции в пожилом возрасте. Прижизненно 10–15% деменций диагностируются как СмД, по данным же морфологических методов исследования, ее распространенность гораздо выше, до 77% [1]. Такое частое сочетание объясняют общностью факторов риска (пожилой или старческий возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, носительство гена АпоЕ4, атеросклероз, ожирение, курение и др.) и некоторых патогенетических механизмов БА и СД [14, 15].

В клинической картине СмД имеются симптомы и БА, и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Обычно она фор-

мируется у больных после 65–70 лет, длительно страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Диагностика СмД базируется на наличии у пациента деменции и одновременном присутствии клинических, инструментальных и морфологических признаков БА и СД [1, 2]. В отличие от БА, СмД уже на стадии легкой деменции характеризуется сочетанием нейропсихологических симптомов патологии передних и задних отделов коры головного мозга. При БА лобная дисфункция развивается относительно поздно, в то время как на начальных стадиях БА присутствуют в основном нарушения памяти, пространственного гнозиса, праксиса и речи. При СмД определяются также различной степени выраженности нарушения походки, псевдобульбарные расстройства, другая очаговая неврологическая патология, что нехарактерно для БА. В отличие от СД, СмД характеризуется выраженными прогрессирующими нарушениями памяти первичного характера. При смешанной деменции также часто развивается несоответствие между тяжестью деменции и выраженностью сосудисто-мозговой недостаточности, по данным клинического и инструментального обследования [1].

Принципы лечения и схемы применения лекарственных препаратов схожи при СмД, БА и СД [1]. Хотелось бы подчеркнуть, что главным является коррекция модифицируемых факторов риска, также важно замещение нейротрансмиттерного дефицита. Кроме того, интерес вызывает интегративный фармакологический подход, сфокусированный на веществах с мультимодальной активностью, обладающих антигипоксантами, нейропротективными, а также нейрорепаративными свойствами [1]. Главным критерием выбора препарата при нейрометаболической терапии является наличие у него рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, удовлетворяющих критериям доказательной медицины,

в которых выявлены достоверные различия с плацебо. Некоторые из этих препаратов имеют не только результаты исследований, но и специальные систематизированные обзоры. Одним из таких фармакологических агентов, соответствующим вышеуказанным критериям, является биологический препарат Актовегин®, представляющий собой высокоочищенный гемодериват крови телят и состоящий из более чем 200 биологически активных компонентов. Препарат оказывает множественные метаболические и нейропротективные эффекты, главными из которых являются [16, 17, 23, 24]:

- антигипоксическое действие (улучшает транспорт глюкозы и утилизацию кислорода, предотвращает развитие ацидоза внутри клетки, увеличивает синтез АТФ в митохондриях);
- антиоксидантное действие (снижает образование активных форм кислорода);
- нейропротективное и нейрорепаративное действия (увеличивает число нейрональных синапсов, защищает нейроны от апоптотической гибели);
- влияние на микроциркуляцию (улучшает микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий микрососудов).

Изучению эффективности препарата при деменции сосудистого и нейродегенеративного генеза было посвящено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, результаты которых были в дальнейшем обобщены в виде систематизированного обзора, целью которого стало изучение эффективности Актовегина® в лечении деменции путем анализа показателя NNT (number needed to treat – количество больных, которых необходимо пролечить для демонстрации эффекта) [16]. В обзор включали опубликованные и неопубликованные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (не менее 17 пациентов в каждой группе), в которых оце-

Таблица 1. Основные характеристики исследований Актовегина

Исследование	Критерии включения	Длительность (недели)	Число пациентов	Лечение
Hermann W., 1992 [26]	Возраст 50–85 лет Легкая или среднетяжелая деменция Общий балл по SKT 9–21 Общий балл по MMSE 10–23	4	Актовегин = 60 Плацебо = 60	Актовегин по 250 мл 20% раствора в/в или плацебо 6 дней в неделю
Kanowsky S., 1995 [12]	Возраст 60–90 лет Органический мозговой синдром легкой или средней тяжести Общий балл по SKT 6–18 Общий балл по SCAG 36–108 Общее впечатление о тяжести: легкая или средняя	4	Актовегин = 40 Плацебо = 20	Актовегин по 250 мл 20% раствора или плацебо в/в ежедневно
Hermann W., неопубликованные данные [27]	Минимальный возраст 54 года Симптомы легкой/умеренной деменции Общий балл по SKT 6–18 Общий балл по MMSE 16–26	12	Актовегин = 100 Плацебо = 100	Актовегин 1200 мг/сут. или плацебо внутрь

Таблица 2. Результаты исследований Актовегина

	Hermann W., 1992 [26]	Kanowsky S., 1995 [12]	Hermann W. [27]
Средний возраст (лет)	–	80,4	–
Актовегин	72,8	Нет данных	71,1
Плацебо	74,6	Нет данных	72,6
Средний исходный балл по шкале SKT			
Актовегин	14,4	12,8	Нет данных
Плацебо	14,8	13,1	Нет данных
Изменение среднего балла по шкале SKT			
Актовегин	-2,8**	-4,7**	-2,1**
Плацебо	-0,4	-0,9	-0,8
Средний исходный балл по шкале SCAG			
Актовегин	64,6	56,3	–
Плацебо	65,0	61,2	
Изменение среднего балла по шкале SCAG			
Актовегин	-7,0**	-20,0**	–
Плацебо	-1,6	-9,2	–
Ответ на лечение			
Актовегин	32%**	70%*	58%***
Плацебо	4%	35%	22%

Примечание: * $p < 0,025$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.

нивалась эффективность Актовегина у пациентов с деменцией. При анализе отобранных исследований были рассчитаны значения NNT и 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для ответа на терапию, который оценивали по шкале общего клинического впечатления (CGI) [16]. Шкала состоит из двух частей: 1) оценка тяжести заболевания по шкале от одного до семи бал-

лов (наиболее тяжелое состояние); 2) оценка изменения состояния по сравнению с исходным по шкале от одного (очень значительное улучшение) до семи баллов (намного хуже) [18]. Шкала CGI дает возможность количественно оценить динамику состояния больного. При этом результаты оценки коррелируют с другими общепринятыми, но более сложными психометрическими

инструментами. Низкое значение NNT отражает более выраженные клинические различия между сравниваемыми вмешательствами [19].

Критериям включения в обзор отвечали три исследования [20–22] (табл. 1), в которых изучали эффективность Актовегина по сравнению с плацебо у пациентов (в возрасте от 50 лет и старше) с неосложненной деменцией и лег-

кими или умеренными когнитивными расстройствами. Пациенты групп сравнения были сопоставимыми по исходным показателям [16, 20–22]. В двух исследованиях обследовали больных с легкой и среднетяжелой деменцией [21, 22], в третьем – с органическим мозговым синдромом легкой или средней тяжести [20]. В двух исследованиях оценивали эффективность внутривенного введения 250 мл 20-процентного раствора Актовегина[®], в обоих продолжительность наблюдения составила четыре недели [20, 21]. В одном исследовании изучали эффективность перорального приема Актовегина[®] в дозе 1200 мг в сутки в течение 12 недель [22]. Процедуры ослепления выполнялись адекватно, а анализ результатов проводили в выборке intention-to-treat [16, 20–22]. Во всех трех исследованиях использовали одинаковые методы количественной оценки результатов: короткий синдромальный тест (SKT) и шкалу общего клинического впечатления (CGI) [20–22]. В двух исследованиях также применяли шкалу SCAG (гериатрическую шкалу клинической оценки Сандоз) [20, 21]. Тест SKT позволяет оценить нарушения внимания и памяти, шкала SCAG – симптомы органической дисфункции головного мозга [16]. Во всех трех исследованиях критерием ответа на лечение были «улучшение» или «значительное улучшение» по шкале CGI [20–22].

Результаты исследований представлены в табл. 2. Измене-

ние среднего балла по шкале SKT в группе Актовегина[®] было выражено в достоверно большей степени по сравнению с плацебо во всех трех исследованиях [20–22]. Изменение среднего балла по шкале SCAG (использовали в двух исследованиях из трех) также достоверно отличало Актовегин[®] от плацебо [20, 21]. Ответ на лечение зафиксирован в группе Актовегина[®] в 32, 70 и 58% (плацебо в 4, 35 и 22% соответственно), различия статистически значимы [20–22]. Во всех исследованиях наблюдались низкие значения NNT (3–4) и узкий 95% ДИ (табл. 3) [16]. Это свидетельствует об эффективности Актовегина[®] в лечении легкой и умеренной деменции. При этом отмечена хорошая переносимость Актовегина[®] у пожилых пациентов с легкой и умеренной деменцией: частота нежелательных явлений была сходной в группах Актовегина[®] и плацебо во всех трех исследованиях [16, 20–22].

Следовательно, значения NNT, рассчитанные на основании результатов клинических исследований, свидетельствуют об эффективности краткосрочной терапии Актовегином[®] у больных легкой и умеренной деменцией. При этом значения NNT при применении Актовегина[®] для лечения деменции сопоставимы с таковыми при приеме донепезила, галантамина и ривастигмина при болезни Альцгеймера (!) [16]. Лечение Актовегином[®] продемонстрировало клинический эффект в краткосрочных исследованиях, поэтому остается

открытым вопрос: сохранится ли достигнутое улучшение в отдаленном периоде? Для ответа на него необходимы более длительные исследования. Еще одной проблемой является переносимость препаратов центрального действия. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы часто вызывают побочные эффекты, в том числе диарею, тошноту, рвоту, головокружение, головную боль и тремор [16]. Хотя прямые сравнительные исследования Актовегина[®] и ингибиторов ацетилхолинэстеразы не проводились, хорошая переносимость и профиль безопасности могут оказаться его существенными преимуществами.

При наличии временной связи деменции с клинически явным эпизодом нарушения мозгового кровообращения принято диагностировать постинсультную деменцию [5]. Она может проявляться в первые три месяца после инсульта (ранняя постинсультная деменция) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздняя постинсультная деменция) [23].

Когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины пациентов [5]. Распространенность деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26% [26]. Наиболее высок риск развития деменции в первые шесть месяцев после инсульта, однако

Таблица 3. NNT и 95% ДИ для Актовегина по сравнению с плацебо

	Число пациентов, получавших Актовегин	Число пациентов, получавших плацебо	Частота ответа на Актовегин	Частота ответа на плацебо	Значение NNT	95% ДИ
Hermann W., 1992 [26]	60	60	32%	4%	4	2–7
Kanowsky S., 1995 [12]	40	20	70%	35%	3	2–10
Hermann W., неопубл. данные [27]	100	100	58%	22%	3	2–4

повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет [5, 26]. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составила 7%, после трех лет – 10%, после 25 лет – 48% [5]. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17%, после 3 лет – от 24 до 28%, спустя пять лет она составляет 32% [5]. Таким образом, в пятилетней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [5, 26, 25].

К постинсультной деменции приводит сосудистое поражение мозга, возникающее вследствие поражения экстра- и интракраниальных сосудов крупного и среднего калибра (церебральная макроангиопатия) [5]. Более распространенной причиной церебральной макроангиопатии является атеросклероз, реже кардиогенная эмболия, обычно повторная (при фибрилляции предсердий, аритмии, пороках сердца и т.д.) [27].

В основе развития постинсультной деменции могут лежать следующие варианты поражения мозга [28]:

- инфаркт «стратегической зоны» мозга, имеющей наиболее тесное отношение к регуляции психических функций (угловая извилина, таламус, лимбические структуры, лобная доля, базальные ганглии);
- мультиинфарктное состояние;
- внутримозговое кровоизлияние;
- сочетание инфарктов или кровоизлияния с диффузным поражением белого вещества;
- сочетание сосудистого поражения мозга и альцгеймеровских изменений в мозге.

Лишь в сравнительно редких случаях деменцию, развившуюся после инсульта, следует считать следствием самого инсульта [5]. Более корректно постинсультную

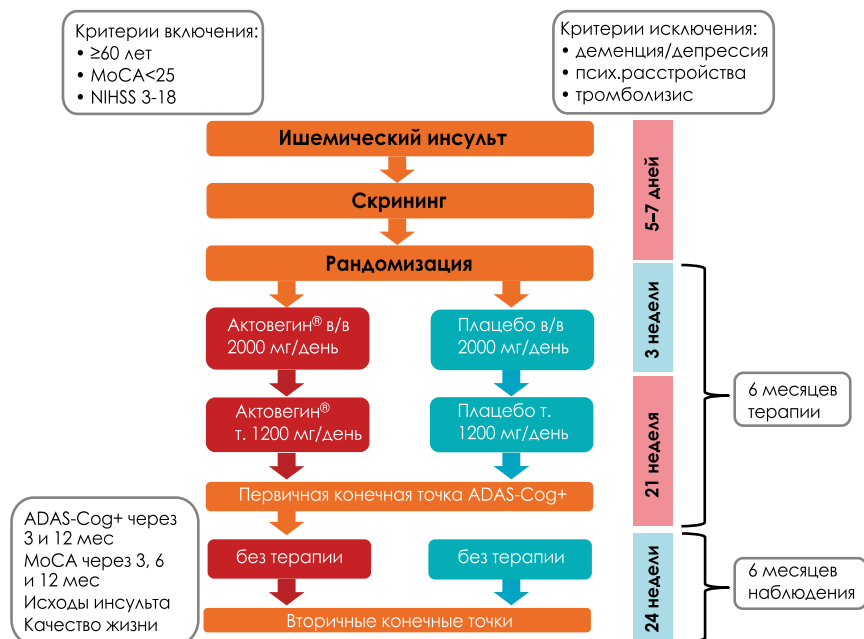


Рисунок 1. Дизайн исследования АРТЕМИДА

деменцию следует рассматривать как мультифакторное состояние, в развитии которого важную роль, помимо самого инсульта, могут играть и целый ряд других факторов (пожилой возраст, преморбидные когнитивные нарушения, АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и т.д.) [5, 28]. Приблизительно в трети случаев она является результатом декомпенсации или активизации предшествующего нейродегенеративного процесса, чаще всего альцгеймеровского типа. В остальных случаях постинсультная деменция непосредственно обусловлена сосудистой мозговой недостаточностью [10, 29].

Подходы к лечению постинсультных когнитивных нарушений и профилактике постинсультной деменции окончательно не разработаны. Поэтому представляют особый интерес результаты недавно закончившегося международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах ARTEMIDA (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months, International Double-blind Actovegin) [30]. Продолжительность исследования составила 12 недель. Целью исследования была

оценка эффективности и безопасности (переносимости) препарата Актовегин® в симптоматической терапии постинсультных когнитивных расстройств. Задачи исследования включали:

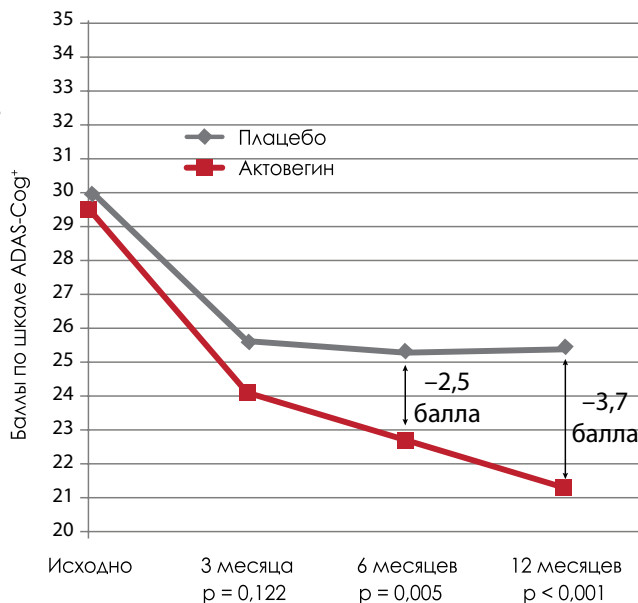
- оценку потенциала препарата Актовегин®, его способности изменять течение заболевания (улучшение когнитивных функций на протяжении всего курса терапии и через шесть месяцев после окончания терапии);
- изучение способности препарата Актовегин® предотвращать развитие постинсультной деменции;
- изучение способности препарата Актовегин® улучшать другие исходы инсульта, помимо когнитивных расстройств.

Основные критерии включения [29]: мужчины или женщины в возрасте от 60 лет; ишемический инсульт, подтвержденный данными КТ/МРТ; тяжесть инсульта по шкале NIHSS 3–18 баллов (включительно); наличие когнитивных расстройств, подтвержденных тестом MoCA до 25 баллов; способность выполнить нейропсихологические тесты. Основными критериями исключения являлись [29]:

Изменение по шкале ADAS-Cog+

Первичная конечная точка:
изменение по шкале ADAS-Cog+ через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем

Вторичная конечная точка:
изменение по шкале ADAS-Cog+ через 3 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1§=X1256#all>

Рисунок 2. АРТЕМИДА: результаты оценки эффективности

- наличие в анамнезе деменции, депрессии или психотических эпизодов;
- кардиоэмболический инсульт на фоне адекватной антикоагулянтной терапии;
- подозрение на церебральный васкулит;
- инсульт вследствие травмы или как осложнение реваскуляризации, ангиографии;
- проведение тромболитика, каротидной ангиографии, хирургии или нейрохирургического вмешательства по поводу текущего инсульта;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
- непереносимость препарата Актовегин®.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. После рандомизации (пятые сутки острого инсульта) пациенты получали либо Актовегин® внутривенно 2000 мг в день в течение трех недель, либо плацебо (внутривенно), далее в течение 21 недели больные получали Актовегин® в таблетках 1200 мг в день per os либо плацебо (таблетки). Таким образом, общий срок лечения составил 24 недели, далее следовал период наблюдения (24 недели).

Первичной конечной точкой являлась оценка по шкале ADAS-cog+ через шесть месяцев (изменение в сравнении с исходным уровнем в группе Актовегин® и плацебо). Вторичные конечные точки (когнитивная сфера) включали:

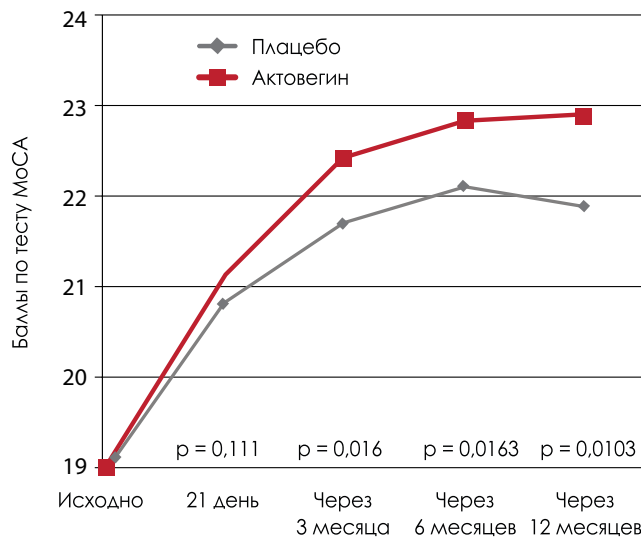


Рисунок 3. АРТЕМИДА: изменение по тесту MoCA через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным

- оценку по шкале ADAS-cog+ через 3 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группе Актовегин® и плацебо;
- оценку по тесту MoCa в конце периода инфузий, через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группах;
- количество пациентов с улучшением в четыре балла и более по шкале ADAS-cog+ во временных точках через 3, 6 и 12 месяцев в группах;
- диагностированная деменция через 6 и 12 месяцев согласно критериям МКБ-10.

Всего было рандомизировано 503 пациента (262 женщины, 241 мужчина), средний возраст $69,9 \pm 6,92$ года, 17,9% из них имели в анамнезе перенесенный ишемический инсульт. Обращает на себя внимание факт, что 99% (!) больных имели ишемическую болезнь сердца или симптомный периферический атеросклероз. Сопутствующий сахарный диабет при-

существовал у 19,3% пациентов, 17,9% больных были курильщиками. Артериальная гипертензия диагностирована в среднем у 87% пациентов. В данном исследовании активное участие принимали врачи-исследователи из России (385 включенных больных).

В результате проведенного исследования выявлено достоверное ($p=0,005$) изменение по шкале ADAS-Cog+ через шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем (первичная конечная точка): различия между группами составили 2,3 балла в пользу Актовегина® (рис. 2). Через 12 месяцев обнаружены еще более существенные различия Актовегина® и плацебо (-3,7 балла, $p<0,001$ в пользу Актовегина®). Через три месяца достоверных различий между группами не отмечено. Из этих результатов следует очень важная практическая рекомендация: лечение препаратом Актовегин® должно проводиться не менее шести месяцев с момента перенесенного инсульта. Необходимо подчеркнуть, что шкала ADAS-cog является «золотым» стандартом для оценки эффективности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера. Когнитивная подшкала и дополнительные тесты позволяют выявить когнитивные нарушения сосудистого характера, что позволяет использовать данную шкалу для диагностики постинсультных когнитивных нарушений и сосудистой деменции.

В исследовании АРТЕМИДА также проведена оценка когнитивных функций по тесту MoCa (рис. 3). Монреальский тест оценки когнитивных функций (MoCa) является идеальным скрининговым тестом для выявления умеренных когнитивных расстройств. Чувствительность данного теста для постинсультных когнитивных нарушений и умеренных когнитивных нарушений очень высокая, однако для MoCa-теста существуют определенные ограничения при оценке когнитивного дефицита в динамике. Результаты тестирования

подтверждают эффективность препарата Актовегин® в лечении постинсультных когнитивных нарушений: уже с третьего месяца терапии были выявлены статистически достоверные различия по сравнению с группой плацебо.

К 6-му и 12-му месяцам количество пациентов с диагнозом «деменция» было ниже в группе Актовегина® по сравнению с группой плацебо (6-й месяц: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й месяц: 12,7 и 8,7% соответственно), хотя различия и не достигли статистической достоверности.

В целом количество нежелательных явлений было схожим в обеих группах (плацебо – 37,9%; Актовегин® – 35,6%), количество серьезных нежелательных явлений также не отличалось в обеих группах, что свидетельствует об очень хорошей переносимости препарата Актовегин®.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что исследование АРТЕМИДА является положительным, так как первичная конечная точка (оценка по шкале ADAS-cog+ через шесть месяцев терапии препаратом Актовегин®) достигла статистической разницы с плацебо [28]. Вторичные конечные точки – оценка по шкале ADAS-cog+ на 3-й и 12-й месяцы наблюдения, а также данные MoCa-теста подтвердили закономерность достигнутого результата. Общее количество нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в группе Актовегин® не отличалось от группы плацебо. Также была отмечена тенденция в отношении предупреждения развития деменции в группе пациентов, принимавших Актовегин®.

До настоящего времени ни в одном из клинических исследований традиционных препаратов для лечения болезни Альцгеймера (донепезил, ривастигмин, галантамин) не было достигнуто значимого терапевтического эффекта в терапии постинсультных когнитивных нарушений. Исследование АРТЕМИДА является

важным шагом в лечении постинсультных когнитивных нарушений: его результаты дают возможность изменить традиционные подходы к лечению такого грозного осложнения инсульта как деменция. Препарат Актовегин®, ранее продемонстрировавший свою эффективность в лечении деменций различного типа (альцгеймеровского типа, мультиинфарктной деменции), также является эффективным препаратом и в лечении постинсультных когнитивных нарушений.

Таким образом, деменция различных типов широко распространена у лиц пожилого и старческого возраста, при этом в 75–80% случаев выявляют БА, СД, СмД и деменцию с тельцами Леви. Постинсультная деменция является грозным и достаточно частым осложнением инсульта и оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни этих больных. Несмотря на очевидную значимость данной проблемы, в том числе и в социальном аспекте, подходы к профилактике и лечению деменции разработаны недостаточно. Для определения тактики ведения пациентов с когнитивными нарушениями различной степени тяжести решающее значение имеют данные доказательной медицины: рандомизированные клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы. Одним из препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в лечении деменций различного типа, является Актовегин®. Он также является эффективным препаратом в лечении постинсультных когнитивных нарушений. Учитывая отличную переносимость Актовегина®, сопоставимую с плацебо, он может рассматриваться как терапия первой линии в коррекции когнитивных нарушений различного генеза. Для разработки дифференцированной тактики лечения больных с когнитивной дисфункцией необходимы дальнейшие исследования. ■

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. Москва, МЕДпресс-информ, 2010, 264 с.
2. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. – Женева, ВОЗ (М.: Медицина по расп. МЗиМП РФ). – 1995. –Т. 1. – С. 315, 317, 320, 510–511.
3. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) (DSM-IV). Washington, DC: APA.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, 2010, 255 с.
6. Lobo A., Launer L., Fratiglioni L. et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. *Neurology*, 2000; 72: 310–314.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Диагностика деменции. Методические рекомендации. М., 2004, 16 с.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005, 71 с.
9. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*, 2006; 11, приложение 1: 4–12.
10. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002, 85 с.
11. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн. «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н. Яхно, 2005, Т. 2, С. 189–207.
12. Hendrie H.C. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *J. Am. Psych*, 1998; 6: 3–18.
13. McKahn G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of NINCDS ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984; 34: 939–944.
14. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J., Kromhout D. cerebrovascular disease, the Apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly man. *Stroke*, 1996; 27: 2230–2235.
15. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M. et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br. Med. J.*, 2001; 322: 1447–1451.
16. Donoghue. Актовегин в лечении деменции: систематизированный обзор исследований и анализ их результатов с использованием показателя NNT. *Клиническая фармакология и терапия*, 2013; 22 (4): 70–75.
17. De Groot H., Brecht M., Maciano F. Res. Comm. *Path Pharmacol*. 1990; 68: 125–8.
18. Guy W., Editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
19. McQuay H., Moore A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann. Internal Med.*, 1997, 126: 712–720.
20. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiat.*, 1995, 28, 125–133.
21. Herrmann W., Bohn-Olszewsky W., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia: the results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study in hospitalised patients. *Zeitschrift fur Geriatrie*, 1992, 5, 46–55.
22. Hermann W., Stephan K., Kuntz G. Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome: a placebo-controlled, double blind study. Unpublished study, 1996. Zurich, Nycomed Arzneimittel GmbH.
23. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты Актовегина. *Нервно-мышечные болезни*, 2012; №4: 3–10.
24. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc. Res.* 2012; 84: 86–93.
25. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002; 59: 1594–1599.
26. Henderson A.S. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994; 70 p.
27. Amaducci L., Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A. Culebras, J. Matias Cuiu, G. Roman (eds): *New concepts in vascular dementia*. Barselona: Prous Science Publishers, 1993, pp. 1927.
28. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. // В кн. под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина: *Достижения в нейрогеронтологии*. 1995. Ч. 2. С. 189–231.
29. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J. M. Demencia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur. J. Neurol.*, 2001; 8 (6): 621–627.
30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1§=X1256#all>.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский алфавит», Том 1, №8, 2016 г., стр. 9–16.

К вопросу о диагностике и лечении цефалгий (головных болей)



В.В. Скворцов – д-р мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, А.В. Тумаренко – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике головной боли.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, цефалгия, amitriptilin, имипрамин, анафранил, доксепин, флуоксетин, альпразолам, аура, анальгетики, метисергид, психотерапия, аутотренинг.

Summary. This article represents the data on ethiology pathogenesis of headache; discusses symptoms of this disease; studies classifications, diagnostic standards at inspection of patients with headache; acquaints with principles of complex treatment and prevention of this pathology.

Key words: headache, migraine, cephalgia, amitriptyline, imitrapin, clomipramine, doxepin, fluoxetine, alprazolam, aura, analgesics, metisergid, psychotherapy, autogenic training.

Головная боль (цефалгия) – одна из самых частых жалоб в амбулаторной практике. Она является симптомом многих заболеваний, может носить различный характер и локализоваться в разных областях головы.

Боли, возникающие ниже линии, которая соединяет наружный угол глаза, наружный слуховой проход и далее идет к I шейному позвонку (орбитомеатальная линия, от лат. orbita – глазница и лат. meatus – проход) не называют головной болью; они являются либо лицевыми болями (прозопалгия) либо шейными болями [7].

Головная боль возникает при раздражении болевых рецепторов

в коже, подкожной клетчатке, сухожильном шлеме и сосудах мягких покровов головы, надкостнице черепа, оболочках мозга (особенно в участках, прилежащих к оболочечным сосудам), внутричерепных артериях, венах и венозных синусах. Основными факторами, вызывающими раздражение рецепторов перечисленных структур, являются растяжение или сдавление. Болевой рецепции лишены кости черепа, вещество мозга, эпандима и сосудистые сплетения желудочков мозга.

Головная боль может быть ведущей, иногда единственной жалобой более чем при 40 заболеваниях: неврозах, депрессивных состояниях, гипертонической болезни, артериальной гипотонии, почечной и эндокринной патологии, заболеваниях нервной системы, ЛОР-органов, глаз. Однако самыми распространенными формами головной боли являются головная боль напряжения (ГБН, 70%) и мигрень (25%) (по данным А.М. Вейна).

ГБН может впервые появиться в любом возрасте, но чаще начинается в 25–30 лет. Несколько чаще головной болью напряжения страдают женщины. Ранее называли этот тип болей психалгиями, стрессогенными головными болями, идиопатическими, эссенциальными, головной болью напряжения мышц скальпового апоневроза, «невротической каской».

Существуют **диагностические критерии головных болей напряжения**, выделенные Международной ассоциацией по головной боли:

- длительность эпизода головной боли должна быть не менее 30 минут. Обычно при эпизодической ГБН – от 30 минут до 7 дней. При хронической головной боли напряжения возможны и ежедневные, практически непрерывающиеся головные боли;
- характер головной боли не пульсирующий, а сжимающий, стягивающий, сдавливающий;
- локализация головной боли всегда двусторонняя. При этом интенсивнее может болеть одна сторона. Локализация головной боли нашла очень образное отражение в описаниях пациентов: «голова, как будто зажата в тисках», «сдавлена обручем, каской, шлемом»;
- головная боль не усиливается от привычной повседневной физической нагрузки, однако негативно влияет на профессиональную и повседневную деятельность пациентов;
- при усилении головной боли могут появляться сопровождающие симптомы, такие как фонофобия или фотофобия, анорексия или тошнота.

Существенно, что сопровождающие симптомы не представлены все вместе, как при мигрени, а встречаются изолированно, наблюдаются редко и клинически неярко выражены [2].

Согласно диагностическим критериям головной боли напряжения, Международной ассоциацией по головной боли выделяют **следующие виды головной боли напряжения:**

- Нечастая головная боль напряжения – реже 1 раза в месяц.
- Частая головная боль напряжения – средняя частота эпизодов 1–15 болевых дней в месяц (или 12–180 дней в год) при длительности заболевания не менее 3 месяцев. Ранее такое состояние называли эпизодической головной болью напряжения.
- Хроническая головная боль напряжения – средняя частота эпизодов головной боли более 15 болевых дней в месяц (или более 180 дней в год) при длительности заболевания не менее 6 месяцев.

Термин «головная боль напряжения» отражает теорию, согласно которой она является результатом длительного напряжения мышц скальпа и шеи. Большинство авторов полагают, что помимо мышечного напряжения существуют и другие факторы, играющие важную роль в развитии боли.

В реализации болевого синдрома предполагается участие как периферического, так и центрального механизмов. При этом многими исследователями основное значение в патофизиологии ГБН придается измененной реактивности структур лимбико-ретикулярного комплекса и дисфункции эндогенных механизмов антиноцицептивного контроля, что подтверждается выявляемыми психовегетативными расстройствами, данными электромиографии, феноменом экстероцептивной супрессии ES2 [1].

Эпизодическая головная боль напряжения не всегда требует

специального лечения. Головная боль напряжения требует устранения стрессогенного фактора.

При необходимости из медикаментозных средств применяют антидепрессанты:

амитриптилин является препаратом выбора, начиная с 12,5–25 мг на ночь и постепенно повышая дозу на 12,5–25 мг каждые 3–6 дней до 50–100 мг/день;

имипрамин назначают в суточной дозе 75–100 мг с постепенным (при необходимости) повышением ее каждый день или через день на 25 мг, доводя суммарную дозу до 200–250 мг. Препарат обладает побочными эффектами холино- и α -блокирующего действия;

анафранил (тофранил, кломипрамин) – трициклический антидепрессант с адreno-блокирующим, холино-блокирующим и антигистаминовым действием. Начальная доза – 25 мг с постепенным ее повышением до 150 мг/сут.;

доксепин (синекван) – антидепрессант трициклической структуры с анксиолитическим и седативным действием. Режим дозирования индивидуальный; при средней терапевтической дозе 75 мг/сут. возможно ее повышение до 150 мг/сут.;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – флуоксетин (прозак), **паксил** (пароксетин) и **сертралин** (золот). Они не обладают специфическим противоболевым эффектом, но применение их возможно у пациентов, которые плохо переносят трициклические антидепрессанты;

миансерин (леривон) назначают на ночь, начиная с 15 мг с последующим повышением до 30 мг через 3–5 дней. Максимальная суточная доза 120 мг;

тразодон – антидепрессант с анксиолитическим и транквилизирующим действием, основанным на селективном ингибировании нейронального захвата серотонина с α -адreno-блокирующим эффектом. В суточной дозе 150–200 мг в 3 приема побочными действиями могут быть усталость и сонливость, не требующие отмены препарата.

Противопоказаний к приему препарата нет;

альпразолам (ксанакс, кассадан) – атипичный бензодиазепин, обладающий анксиолитическим, миорелаксирующим и умеренным антидепрессивным эффектом. Наиболее эффективен при комбинированных головных болях. Терапевтически значимой является доза 0,75–1,5 мг/день в 3–4 приема. Особое внимание следует обратить на необходимость постепенного снижения дозы препарата. Оптимальным считается снижение не быстрее чем 0,5 мг каждые 2–3 нед.;

транксен – производное бензодиазепинов длительного действия. Преобладание тревожного состояния является показанием для его применения. Начальная доза 15 мг может быть постепенно увеличена до 100 мг/сут. Побочным действием препарата является сонливость, которая не всегда требует отмены препарата. Противопоказанием являются дыхательная недостаточность и одновременный прием ингибиторов MAO.

В резистентных случаях к антидепрессантам добавляют **β -адreno-блокаторы и нестероидные противовоспалительные средства:** индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен. В комплексную терапию включают миорелаксанты.

Сирдалуд (tizанидин) – миорелаксант, выгодно отличающийся от своих предшественников сочетанием антиноцицептивного действия. В дозе 4–6 мг/день с возможным постепенным повышением до 12 мг/день эффект проявляется на 1-й неделе лечения, особенно в случаях головных болей напряжения с явным вовлечением перикраниальной мускулатуры. Возможно использование сирдалуда в комплексной терапии с другими средствами. Осторожность следует соблюдать при его назначении пациентам с нарушением функции почек и печени.

Применяются также многочисленные транквилизаторы, устраняющие чувство тревоги.

Мигренозная головная боль

Понятие «мигрень» определяется следующим образом: пароксизмальные состояния, проявляющиеся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, периодически повторяющиеся, локализующиеся преимущественно в одной половине головы, в основном в глазнично-лобно-височной области, сопровождающиеся в большинстве случаев тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света, громких звуков (фото- и фонофобия), сонливостью, вялостью после приступа.

Важную роль в появлении заболевания играет наследственная предрасположенность. Во время приступа головной боли или мигрени происходит резкое расширение сосудов твердой мозговой оболочки. Боль связана с активацией нейронов тройничного нерва, в результате которой на их окончаниях в стенке сосудов твердой мозговой оболочки выделяются биологически активные вещества, вызывающие резкое расширение сосудов с воспалением и отеком сосудистой стенки и прилегающего участка твердой мозговой оболочки [3].

В МКБ-10 выделены следующие формы мигрени:

- мигрень без ауры (ранее – простая мигрень), которая встречается в 70% случаев, и
- мигрень с аурой (ассоциированная), – т.е. форма, при которой приступу боли предшествует комплекс фокальных неврологических симптомов (зрительные, чувствительные, двигательные нарушения).

Это более редкая форма, наблюдающаяся в 30% случаев. Внутри последней различают формы в зависимости от типа ауры:

- типичная (ранее классическая офтальмическая мигрень),
- с длительной аурой, с острым началом ауры,
- мигрень с аурой без последующей головной боли, при этом аура часто представлена

зрительными нарушениями и чередуется с типичными мигренозными атаками [3, 5].

Диагностические признаки мигренозных цефалгий:

- как правило, гемикраническая локализация головной боли;
- пульсирующий характер этой боли;
- выраженная интенсивность болевых ощущений, усугубляющихся при физической работе, ходьбе;
- наличие всех или одного-двух сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, свето-звукобоязнь);
- длительность атаки от 4 до 72 часов;
- не менее пяти атак в анамнезе, отвечающих вышеперечисленным критериям.

Важнейшей характеристикой мигрени является ее пароксизмальное течение. Четко определяемые атаки разделяются интервалами, свободными от головной боли [3, 6].

Триггерные факторы мигрени – факторы, провоцирующие атаку заболевания.

Гормональные – менструация, овуляция, оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия.

Диетические – алкоголь (сухие красные вина, шампанское, пиво), пища, богатая нитритами, моноаминный глутамат, аспартам, шоколад, какао, орехи, яйца, сельдерей, выдержанный сыр, пропущенный прием пищи.

Психогенные – стресс, постстрессовый период (уикенд или отпуск), тревога, беспокойство, депрессия.

Средовые – яркий свет, сверкающие огни, визуальная стимуляция, флуоресцентное освещение, запахи, изменения погоды.

Связанные со сном – недостаток сна, пересыпание.

Разнообразные – черепно-мозговая травма, физическое напряжение, переутомление, хронические заболевания.

Лекарственные препараты – нитроглицерин, гистамин, ре-

зерпин, ранитидин, гидралазин, эстрогены.

Для мигрени с аурой, кроме названных признаков, обязательными являются следующие положения: ни один симптом ауры не должен длиться более 60 минут; полная обратимость одного или более симптомов ауры, свидетельствующих о фокальной церебральной дисфункции; длительность «светлого» промежутка между аурой и началом головной боли не должна превышать 60 минут [5].

Аура представляет собой очаговые неврологические симптомы, которые предшествуют или сопровождают головную боль, связаны с преходящей дисфункцией различных отделов коры больших полушарий или ствола. Аура обычно развивается в течение 5–20 мин. и продолжается 10–30 мин.

Чаще всего встречается зрительная аура, проявляющаяся вспышками света, движущимися от центра к периферии мерцающими точками, светящимися зигзагами, иногда напоминающими очертания бастионов крепости, на месте которых остается скотома – слепое пятно. Реже в качестве ауры выступают парестезии и онемение в руке и области рта, гемипарез или афазия. Если очаговые симптомы сохраняются после окончания головной боли, говорят об осложненной мигрени.

Выделяют две ее формы: мигрень с удлиненной аурой (продолжается от 1 ч. до 1 недели) и мигренозный инфаркт (очаговые симптомы сохраняются более 1 недели). У некоторых больных, приступы мигрени могут проявляться лишь аурой без головной боли (мигренозные эквиваленты). Вне приступа никаких признаков заболевания нервной системы не обнаруживается.

Течение приступов при мигрени без ауры состоит из трех фаз.

Первая фаза продромальных явлений в виде изменения настроения (тревога, беспокойство, депрессия, режé эйфория), раздражительности, плаксивости, снижения работоспособности, сонливости,

зевоты, изменения аппетита, жажды, появления локальных отеков.

Продолжительность этой фазы – несколько часов, нередко при мигрени без ауры она отсутствует.

Вторая фаза – возникновение боли. Приступ может начаться в любое время суток, при этом, по нашим наблюдениям, ночные приступы (т.е. атаки, возникающие во время сна) имеют более тяжелое течение, чаще сопровождаются отеками, хуже купируются.

В начале приступа боль обычно локализуется в лобно-височной области, глазном яблоке, преимущественно с одной стороны (по нашим данным, чаще справа – до 50%, слева – до 30%), двусторонняя – 20%.

Характер боли пульсирующий, реже – ломящий, распирающий; интенсивность боли нарастает на протяжении 2–5 часов.

Боль сопровождается снижением порога возбудимости органов чувств, что проявляется усилением болевых ощущений от яркого света, громких звуков, резких запахов. Любое прикосновение к телу может стать нестерпимым. Каждый удар пульса, по выражению больных, «ощущается в голове, словно удар молота». Очень характерно поведение страдающего мигренью во время атаки: больной старается уединиться, лечь в постель, затемнить помещение, закрыть уши подушкой, укутаться одеялом.

У некоторых пациентов определяется набухшая височная артерия, иногда видна ее пульсация. Больные нередко сдавливают артерию, так как прекращение кровотока может уменьшить пульсирующую боль. На стороне боли сосуды конъюнктивы инъекцированы, глаз слезится, околоорбитальные ткани и височная область отекают. В результате отека мягких тканей лица сдавливается капиллярная сеть, лицо бледнеет, кожа около глаза цианотична. В течение приступа головная боль может распространиться на всю половину головы или реже на всю голо-

ву, тогда пульсирующая боль сменяется ощущением распирания, «раскалывания», сдавливания, возникают тошнота, в ряде случаев многократная рвота, которая иногда ослабляет дальнейшие проявления приступа, похолодание дистальных отделов конечностей, озноб. Средняя продолжительность – от 8 до 20 часов.

Третья фаза – постепенное уменьшение, «затухание» боли, вялость, сонливость, разбитость (от нескольких часов до суток).

Если зрительные нарушения возникают в правой половине поля зрения, то головная боль локализуется слева, и наоборот. Лишь у 10–15% пациентов боль возникает на той же стороне. Ауры, как правило, стереотипны для каждого больного. У некоторых перед приступом головной боли возникают зрительные иллюзии: все люди, вещи, предметы кажутся удлинненными («синдром Алисы», получивший название от описания подобного явления в книге Л. Кэрролла «Алиса в стране чудес») либо уменьшенными в размерах, иногда с изменением окраски. Подобные нарушения зрительного восприятия чаще встречаются при мигрени в детском возрасте.

Снятие приступов мигрени

Больному необходим покой, темная комната. Внутрь назначают аспирин – 1 г в сутки, максимум до 3 г. Более эффективно его сочетание с кофеином (аскофен, кофецил плюс). Показаны комбинации индометацина – 0,025 г, анальгина – 1 г внутрь и (или) 2 мл 50% раствора анальгина, внутримышечно или внутривенно, реопирин – 1 таблетка внутрь и (или) 5 мл внутримышечно, диклофенак – 3 мл. Могут быть эффективны пенталгин, седалгин [11].

Кеторолак считается препаратом выбора для купирования интенсивной боли, особенно при травме, в послеоперационном периоде, но кратковременное его применение возможно и при обострении хронической боли – у пациентов с остеохондрозом, рев-

матоидным артритом, остеоартрозом [9, 12].

Кеторолак влияет на циклооксигеназный путь обмена арахидоновой кислоты, ингибируя биосинтез простагландинов. Обезболивающее действие кеторолака, которое изучалось на стандартных моделях животных, позволило установить, что его активность в 800 раз превосходила болеутоляющее действие аспирина. Установлено, что при внутримышечном введении кеторолака в дозе 30 мг он оказывает действие, сопоставимое с эффектом 10–12 мг морфина или 50 мг меперидина. Препарат вводят в/м в дозе 10–30 мг каждые 4–6 ч. в зависимости от тяжести болевого синдрома. Максимальная суточная доза для взрослых пациентов до 65 лет должна быть не выше 90 мг, у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек – 60 мг. Максимальная продолжительность парентерального применения препарата составляет 5 дней. Внутрь назначают по 10 мг каждые 4–6 ч. (не более 4 таблеток в сутки, максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг) [13, 14].

Анальгезирующее действие наступает приблизительно через 30 минут, максимальный обезболивающий эффект развивается через 1–2 часа. Продолжительность анальгезирующего действия составляет 4–6 и более часов и зависит от дозы препарата [14].

Эффективным действием при мигренозном приступе обладают препараты спорыньи, в частности эрготамина гидротартрат. Препарат назначают внутрь и сублингвально по 1–2 таблетки (1–2 мг), а также внутримышечно или подкожно по 1 мл 0,05 раствора эрготамина, реже эрготамин вводят внутривенно по 0,5 мл. Действие препарата потенцируется одновременным назначением кофеина по 2 мл 20% раствора подкожно либо по 0,2 г внутрь.

Эффективны таблетки кофетамина, содержащие 1 мг эрготамина и 10 мг кофеинбензоата натрия. Препараты, содержащие эргота-

мин, противопоказаны при органических поражениях сосудов мозга, сердца и конечностей, при тиреотоксикозе, болезнях почек, печени, артериальной гипертензии и беременности. При рвоте вводят седуксен – 2 мл 0,5% раствора внутримышечно, или внутривенно, пипольфен – 1 мл 2,5% раствора внутримышечно, супрастин – 1 мл 2% раствора внутримышечно, димедрол – 1 мл 1% раствора внутримышечно, наряду с вводимыми парентерально анальгетиками благоприятное действие оказывают горчичники на заднюю поверхность шеи, смазывание висков ментоловым карандашом, горячие ножные ванны, горячий (иногда холодный) компресс на голову.

Лечение мигрени в межприступный период

К профилактическим средствам относятся антагонисты серотонина – метисергид, сандомигран (пизотифен), ципрогептадин (перитол). Эти препараты в «ударных» дозах купируют приступ, затем в течение нескольких месяцев проводится курс поддерживающей терапии.

Кроме медикаментозной терапии, при всех формах мигрени

можно использовать рациональную психотерапию, а также как **аутотренинг, иглотерапию, чрескожную электронейростимуляцию, биологическую обратную связь** [1, 2].

Учитывая частое «включение в процесс» мышц перикраниального и шейного корсета – массаж, изометрическую релаксацию, определенные упражнения, местные физиотерапевтические воздействия, можно добавить миорелаксант по 2 мг один раз в день. Проводят курсы терапии не менее 3 месяцев, чаще от 4 до 6 месяцев.

Существенное значение имеет поведенческая терапия, цель которой – научить больного купировать свои приступы и уметь предупреждать их. Важна диета, регулярное питание, исключение продуктов, содержащих тирамин (шоколад, какао, орехи, цитрусовые, бобы, помидоры, сельдерей, сыры), а также напитков (сухие, особенно красные вина, шампанское, пиво) [2].

В то же время следует помнить, что **инфекции любого происхождения** могут быть причиной до 40% острых приступов головной боли. Любые вирусные или бактериальные инфекции могут

начинаться приступом головной боли, а уже позднее могут присоединиться остальные симптомы болезни, такие как повышение температуры тела, сонливость, отсутствие аппетита и другие проявления болезни.

Из лекарств чаще всего головную боль (как при приеме препаратов, так и при их отмене) вызывают оральные контрацептивы, нитраты (например, нитроглицерин), кофеин. Из химических веществ следует отметить алкоголь, бензол, окись углерода, инсектициды, свинец [4].

Головные могут быть также связаны с метаболическими нарушениями (при гипоксии, гиперкапнии, диализе). Головные боли возникают при патологии черепа, шеи, глаз, ушей, носа, придаточных пазух, зубов, рта, других структур лица и черепа (при глаукоме, синусите). Головные боли бывают при остеохондрозе шейного отдела позвоночника – боли, как правило, имеют одностороннюю локализацию в шейно-затылочной области и распространяются на височно-глазничную область. Головная боль может проявляться эпизодически или носить затяжной, хронический характер [6]. ■

Список литературы

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. Москва, «Медицина». 1997. С. 80–81.
2. Вейн А.М., Колосова О.А. Головная боль. М., 1994; 280 с.
3. Колосова О.П. Болевые синдромы в неврологической практике. Москва, «Медпресс», 1999. С. 149–168.
4. Карлов В.А., Яхно Н.Н. Мигрень, пучковая головная боль, головная боль напряжения. Болезни нервной системы. М.: «Медицина», 1995; 2: 325–37.
5. Колосова О.А., Осипова В.В. Классификация головной боли // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996. №3. С. 8–11.
6. Олесен Дж. Диагностика головной боли // Неврологический журнал. 1996. №3. С. 4–11.
7. Шток В.Н. Головная боль. М.: «Медицина», 1987. 303 с.
8. Classification Committee of International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. // Cephalgia 1988; 8 (Suppl. 1.7): 1–96.
9. Dalessio D.J., and Silberstein S.D. Wolff's Headache and Other Head Pain (6th ed.) // New York: Oxford University Press, 1993.
10. Edmeads J.G. Tension-Type: The «Other» Headache // Headache, Fall, 1996, 7, N 3.
11. Садикова Н.Б. «10 000 Советов медсестре по уходу за больными. Уход за больными при нервных и психических заболеваниях, основные патологические состояния». – 2000.
12. Михайленко А.А. Клинический практикум по неврологии. СПб, Фолиант, 2001.



УДК 616.831-001-616.831-005.4-036.11-036.12]: 615.036.8: 615.217.34

Цитиколин: механизм действия и клиническая эффективность при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга



А.В. Савустьяненко

Донецкий национальный медицинский университет, кафедра фармакологии, г. Донецк

Цитиколин – ноотропное лекарственное средство, которое проявляет нейропротективную и нейрорепаративную активность, улучшает волновую активность головного мозга. В исследованиях было показано, что цитиколин эффективен и безопасен при лечении ишемического инсульта в остром и подостром периоде, которое начинается, как правило, в течение первых 24 ч. после развития инсульта и продолжается не менее 6 недель. Это приводит к уменьшению объема очага инсульта, смертности и частоты инвалидизации больных и, кроме того, увеличивает вероятность полного выздоровления спустя 3 месяца после инсульта. Больным рекомендуется продолжать прием цитиколина на последующих этапах реабилитации (в течение 6 месяцев – 1 года после инсульта), поскольку это вносит дополнительный вклад в улучшение их когнитивных функций. Была продемонстрирована эффективность и безопасность цитиколина при лечении хронических цереброваскулярных расстройств у пожилых лиц (улучшение памяти и поведения) и травматического повреждения головного мозга (уменьшение отека мозга, более быстрое восстановление сознания, восстановление памяти и двигательных функций в большем объеме). Однако полученные выводы нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях.

Введение

Цитиколин (цитидиндифосфатхолин, ЦДФ-холин) является мононуклеотидом, в состав которого входят рибоза, цитозин, пиррофосфат и холин. В организме его основная роль сводится к участию в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, что имеет особое значение для нормального функционирования нервной ткани. Кроме того, цитиколин является экзогенным источником ацетилхолина – одного из ключевых медиаторов нервной системы [1]. Цитиколин был идентифицирован Kennedy и коллегами в 1955 г., синтезирован

в 1956 г. и с тех пор активно исследуется как перспективное лекарственное средство для терапии неврологических расстройств [2]. В настоящем кратком обзоре мы представили накопленные к сегодняшнему дню данные о механизмах действия цитиколина и его эффективности и безопасности при лечении ишемического инсульта, хронических цереброваскулярных расстройств и травматического повреждения головного мозга.

Механизм действия

Нейропротекция

Цитиколин защищает мембраны нервных клеток от повреждения

Нервные клетки используют холин с двумя целями: для синтеза ацетилхолина, являющегося нейромедиатором, и фосфатидилхолина, являющегося структурным компонентом их клеточных мембран. Если ацетилхолина недостаточно, то биохимические процессы поворачиваются вспять: фосфатидилхолин высвобождается обратно из клеточных мембран, распадается до холина и становится источником синтеза медиатора. При этом мембраны повреждаются, что влечет за собой гибель клеток. Этот процесс получил название «аутоканнибализм». Спасительным в этих условиях является назначение цитиколина, поскольку



ацетилхолин будет синтезироваться из холина, содержащегося в препарате, а клеточные мембраны, а, следовательно, и клетки, останутся целыми [3].

В дополнение к этому было продемонстрировано, что цитиколин увеличивает синтез сфингомиелина, еще одного компонента клеточных мембран, и кардиолипина, входящего в состав внутренней мембраны митохондрий [3].

Цитиколин снижает уровень «плохих» медиаторов и повышает уровень «хороших»

Известно, что одним из механизмов повреждения клеток при неврологических расстройствах является эксайтотоксичность – высвобождение в больших количествах возбуждающих медиаторов (глутамата и др.), приводящих к гибели нейронов. В связи с этим было показано, что цитиколин ингибирует высвобождение глутамата, защищая нервные клетки [4].

Выше были описаны процессы, благодаря которым цитиколин повышает содержание в мозге ацетилхолина – ключевого медиатора, играющего важную роль в обучении и памяти. Помимо этого, цитиколин увеличивает содержание в мозге допамина. Это осуществляется двумя путями: как за счет увеличения синтеза медиатора путем стимуляции тирозингидроксилазы, так и за счет уменьшения его обратного захвата. Допамин, высвобождаемый черной субстанцией, имеет важное значение в двигательном контроле [5].

Цитиколин ингибирует перекисное окисление липидов

Одним из механизмов повреждения нейронов при развитии неврологических заболеваний является перекисное окисление липидов. В ходе этого процесса активные формы кислорода атакуют клеточные мембраны, вызывая их повреждение.

Было выяснено, что цитиколин ингибирует перекисное окисление липидов посредством нескольких механизмов. Препарат способен прямо снижать образование одной из активных форм кислорода – ги-

дроксильных радикалов (НО*) [6]. Кроме того, он увеличивает содержание в мозге одного из основных антиоксидантов – глутатиона и повышает активность глутатионредуктазы (фермент, восстанавливающий активную форму глутатиона) [3]. Наконец, как было отмечено выше, цитиколин предотвращает распад фосфатидилхолина, что препятствует высвобождению из него свободных жирных кислот. Последние, после воздействия на них радикалов кислорода, сами становятся активными радикалами и усиливают перекисное окисление липидов [7].

Цитиколин препятствует накоплению бета-амилоида

Одно из основных патоморфологических проявлений болезни Альцгеймера – накопление β-амилоидных бляшек в ткани мозга. Было показано, что повышение содержания фосфатидилхолина в клеточных мембранах приводит к уменьшению образования патологических бляшек [8].

Нейрорепарация

Было выяснено, что цитиколин, помимо нейропротективных эффектов, также усиливает нейрорепарацию.

В частности, было показано, что он:

- ингибирует апоптоз за счет уменьшения экспрессии прокаспаз;
- стимулирует ангиогенез посредством влияния на пути регуляции, включающие ERK1/2 и инсулин-рецепторный субстрат-1;
- усиливает нейрогенез, о чем свидетельствовало увеличение количества BrdU/NeuN-экспрессирующих клеток;
- усиливает глиогенез, что проявлялось увеличением пролиферации и дифференцировки астроглиальных клеток;
- усиливает синаптогенез, что подтверждалось усложнением ветвления дендритов и увеличением плотности шипиков дендритов;
- влияет на модуляцию ней-

ротрансмиттеров, поскольку увеличивает количество NMDA-рецепторов.

Все эти эффекты были аналогичны тем, которые вызывают стволовые клетки [4].

Влияние на волновую активность

Цитиколин обращает нарушения в электрическом паттерне головного мозга, выявляемые на электроэнцефалограмме. Возрастные когнитивные расстройства обычно сопровождаются увеличением активности дельта-, тета- и быстрых бета-волн, в то время как альфа- и медленная бета-активность снижается. В то же время в исследованиях цитиколин снижал выраженность первых и увеличивал долю вторых упомянутых волн [8].

Клиническое применение

Цитиколин эффективен и безопасен при ишемическом инсульте

Острый и подострый периоды инсульта

В Корее было проведено постмаркетинговое наблюдательное исследование [9, 10], включавшее пациентов с острым ишемическим инсультом (n=4191). Среди них 3736 пациентов получали перорально цитиколин (500–4000 мг/день) в течение первых 24 ч. после развития инсульта, 455 пациентов – в срок >24 ч. после начала болезни. Длительность лечения составляла не менее 6 недель. В результате исследования было обнаружено, что в эти сроки наблюдалось улучшение всех оцениваемых показателей, включая значение по краткой версии шкалы NIHSS, индекс Бартел и значение по модифицированной шкале Ранкина (p<0,05). Профиль переносимости цитиколина был оценен как хороший: лишь у 31 пациента (0,73%) наблюдалось 37 побочных эффектов, среди которых наиболее часто встречались головная боль (n=3), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (n=5), системное кровотечение (n=4) и осложнения, связанные с инсультом (n=8).

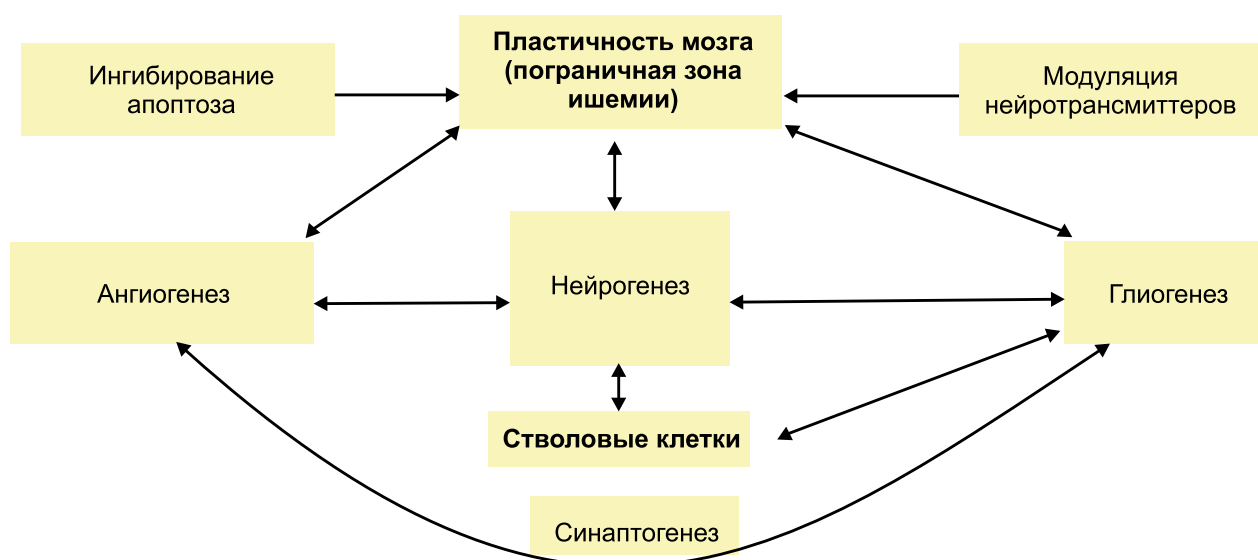


Рисунок 1. Основные эффекты цитиколина в отношении нейрорепарации [4, с изм.]

А. Dávalos и соавт. [11] с помощью баз данных MEDLINE, Cochrane и Ferrer Group bibliographic database выявили рандомизированные контролируемые исследования, в которых цитиколин назначался перорально пациентам с ишемическим инсультом. Данные этих исследований были объединены и проанализированы как единый массив. В результате было установлено, что спустя 3 месяца полное выздоровление наблюдалось у 25,2% пациентов в группе цитиколина и 20,2% в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–1,62; $p=0,0034$). Таким образом, был сделан вывод, что терапия цитиколином, инициированная в течение первых 24 ч. после развития умеренного и тяжелого ишемического инсульта и продолжавшаяся 6 недель, увеличивает вероятность полного выздоровления спустя 3 месяца наблюдения.

Был выполнен также мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований [10, 12], включавший 2279 пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. Цитиколин назначали в срок до 24 ч. – 14 дней после развития инсульта, лечение продолжали от 10 дней до 6 недель. В результате было установлено, что лечение цитиколином приводило

к достоверному снижению смертности и частоты инвалидизации по сравнению с плацебо (57,0 по сравнению с 67,5%; ОШ 0,64; 95% ДИ 0,54–0,77; $p<0,001$). В анализ безопасности были включены все исследования, в которых сообщалось о смертельных исходах по состоянию на конец периода наблюдения. Достоверных различий по частоте побочных эффектов между цитиколином и плацебо получено не было: цитиколин – 179/1235 (14,5%), плацебо – 135/966 (14,0%; ОШ 0,99; 95% ДИ 0,77–1,21; $p<0,94$).

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что при объединении данных диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии из двух исследований было обнаружено дозозависимое снижение объема очага инсульта при лечении цитиколином [13].

Эффективность на этапах реабилитации

Álvarez-Sabín and Román предприняли исследование [14, 15], направленное на оценку эффективности и безопасности цитиколина на этапах реабилитации после инсульта. В исследование было включено 347 пациентов, которым в течение 24 ч. после развития инсульта назначали 2000 мг/день цитиколина в течение 6 недель. Затем половина из этих пациентов (172

пациента – 49,6%) продолжили принимать 1000 мг/день цитиколина в течение 12 месяцев. Остальные пациенты лечение не получали. В результате было выяснено, что у пациентов, не принимавших цитиколин, спустя 6 месяцев наблюдались более выраженные когнитивные нарушения в таких доменах, как внимание и исполнительные функции (ОШ 1,725; 95% ДИ 1,090–2,729; $p=0,019$) и ориентация во времени (ОШ 1,728; 95% ДИ 1,021–2,927; $p=0,042$). Спустя 12 месяцев были зафиксированы аналогичные результаты (рис. 2). Таким образом, назначение больным цитиколина на этапах реабилитации после инсульта дает им дополнительные преимущества по сравнению с пациентами, не получающими такое лечение. Авторы отметили, что в ходе исследования не было отмечено достоверных различий между группами в отношении безопасности лечения.

Оптимальная доза

В вышеупомянутом обобщенном анализе данных из разных исследований, выполненном А. Dávalos и соавт. [11], была предпринята попытка оценить оптимальную дозу цитиколина для лечения пациентов с ишемическим инсультом. Среди трех протестированных доз – 500, 1000 и 2000 мг/



день – наиболее эффективной оказалась доза 2000 мг/день (рис. 3).

Роль цитиколина в лечении хронических цереброваскулярных расстройств у пожилых лиц

Нам удалось идентифицировать один мета-анализ, в котором оценили эффективность и безопасность цитиколина при лечении хронических церебральных расстройств у пожилых лиц [16]. В него было включено 13 рандомизированных контролируемых исследований из базы данных Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, которые были опубликованы до 20 января 2004 г. Все исследования были гетерогенны по дозе цитиколина, длительности лечения, критериям включения пациентов и оцениваемым исходам. Результатом мета-анализа стало установление того факта, что цитиколин оказывает достоверное положительное влияние на функции памяти и поведения у данной группы пациентов. При этом не было зафиксировано достоверных эффектов в отношении внимания. Препарат хорошо переносился. Авторы указывают на необходимость проведения более длительных исследований применения цитиколина для лечения хронических церебральных расстройств у пожилых пациентов с диагнозом, выставленным на основе современных диагностических критериев.

Роль цитиколина в лечении травматического повреждения головного мозга

Начиная с 1960-х гг. было проведено несколько небольших когортных исследований и рандомизированных исследований эффективности цитиколина при травматическом повреждении головного мозга, степень которого варьировала от травматической комы до посткоммоционного синдрома. Опубликованные данные этих исследований указывают на

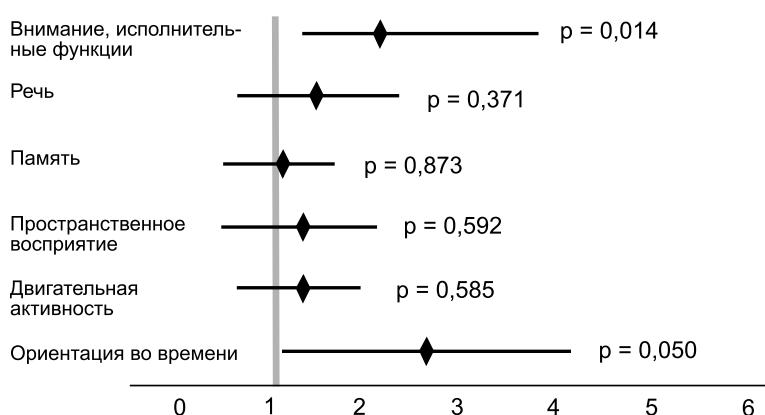


Рисунок 2. Результаты сравнения пациентов, не принимавших цитиколин, и лиц, получавших данное лечение, спустя 12 месяцев. Видно, что у пациентов, не принимавших цитиколин, наблюдается ухудшение внимания и исполнительных функций, а также ориентации во времени [4]

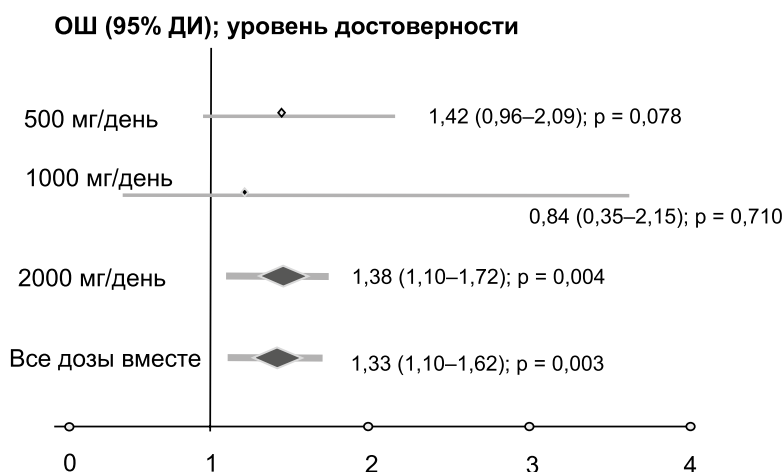


Рисунок 3. Оценка наиболее оптимальной дозы цитиколина при лечении ишемического инсульта. Видно, что доза 2000 мг/день оказывала наиболее выраженный эффект [4, с изм.]

положительное влияние цитиколина, включающее ускорение снятия отека мозга, более быстрое восстановление сознания, уменьшение периода госпитализации, восстановление памяти и двигательных функций в большем объеме, улучшение качества жизни. Однако приведенные исследования являются, как правило, одноцентровыми и не строго спланированными, поэтому их достоверность должна быть подтверждена в дальнейших работах [12, 17].

Выводы

Цитиколин – ноотропное лекарственное средство, которое проявляет нейропротективную и

нейрорепаративную активность, улучшает волновую активность головного мозга. Нейропротекция сводится к защите клеточных мембран, снижению содержания «плохих» и повышению уровня «хороших» медиаторов, торможению перекисного окисления липидов и предотвращению накопления бета-амилоидов. Об усилении нейрорепарации свидетельствует способность цитиколина ингибировать апоптоз, стимулировать ангиогенез, нейрогенез, глиогенез, синаптогенез и влиять на модуляцию нейротрансмиттеров.

Цитиколин эффективен и безопасен при лечении ишемического инсульта в остром и подостром



периодах, которое начинается, как правило, в течение первых 24 ч. после развития инсульта и продолжается не менее 6 недель. Это приводит к уменьшению объема очага инсульта, смертности и частоты инвалидизации больных и, кроме того, увеличивает вероятность полного выздоровления спустя 3 месяца после инсульта. Больным рекомендуется продол-

жать прием цитиколина на последующих этапах реабилитации (в течение 6 месяцев – 1 года после инсульта), поскольку это вносит дополнительный вклад в улучшение их когнитивных функций.

Накопленные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности цитиколина при лечении хронических цереброваскулярных расстройств у пожилых лиц (улучше-

ние памяти и поведения) и травматического повреждения головного мозга (уменьшение отека мозга, более быстрое восстановление сознания, восстановление памяти и двигательных функций в большем объеме). Однако исследователи отмечают необходимость проведения более крупных исследований для того, чтобы сделать полученные выводы окончательными. ■

Список литературы

1. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 / Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. // Vase. Cell. – 2012. – V. 4, №20. – doi: 10.1186/2045-824X-4-20.
2. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues // CNS Drugs. – 2014. – V. 28, №3. – P. 185–193.
3. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. – 2002. – V. 80, №1. – P. 12–23.
4. Álvarez-Sabín J., Román G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke // Brain Sci. – 2013. – V. 3. – P. 1395–1414.
5. Qureshi I., Endres J.R. Citicoline: A Novel Therapeutic Agent with Neuroprotective, Neuromodulatory, and Neuroregenerative Properties // Natural Medicine Journal. – 2010. – V. 2, №6. – P. 11–25.
6. Citicoline // Alternative Medicine Review. – 2008. – V. 13, №1. – P. 50–57.
7. Role of Citicoline in Ischaemic Stroke /Gupta S.K., Gupta A., Gondhotra D., Gupta A., Gupta S. // JK Science. – 2008. – V. 10, №4. – P. 160–162.
8. 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. – V. 9, №1. – P. 17–31.
9. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 2009. – V. 31, №3. – P. 171–176.
10. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 // Stroke. – 2011. – V. 42. – P. S36–S9.
11. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials / Dávalos A., Castillo J., Álvarez-Sabín J. et al. // Stroke. – 2002. – V. 33, №12. – P. 2850–2857.
12. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. – 2008. – V. 5, №4. – P. 167–177.
13. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other NS disorders // Neurochem. Res. – 2005. – V. 30, №1. – P. 15–23.
14. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // Rev. Neurol. – 2012. – V. 54, №3. – P. 173–179.
15. Álvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. – 2011. – V. 42. – P. S40–S43.
16. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – V. 2. – CD000269.
17. Сейвер Д.Л. Цитиколин: новые данные о перспективном и широкодоступном средстве нейропротекции и нейрорепарации // Consilium Medicum Ukraina. – 2012. – J. 6, №8. – С. 29–33.

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», №2 (64), 2014 г., стр. 115–119.

■ **Раствор для инъекций**
500 мг и 1000 мг:
1-4 инъекций в день

■ **Раствор для перорального применения, флакон 30 мл**
Взрослые и дети старше 12 лет:
- по 200 мг (2мл) 3 раза в день
Дети:
- по 100 мг (1мл) 2-3 раза в день

СОМАЗИНА®

ЦИТИКОЛИН



ЗАЩИТА ИШЕМИЗИРОВАННОГО МОЗГА

- Лечение нарушений мозгового кровообращения (острый период инсульта и период реабилитации)
- Черепно-мозговые травмы и их последствия
- Когнитивные нарушения различной этиологии

IX Международный конгресс – 2016

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



26-27 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

28 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые

Казахстана, России, Украины

Направления Конгресса:

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

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

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Боль в шее при различных цефалгиях



Е.А. Четет, Г.Р. Табеева

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Представлен обзор литературы, посвященной изучению боли в шее (цервикалгии) у пациентов с головной болью (цефалгией). Боль в шее – вторая после боли в нижней части спины причина значительного социально-экономического ущерба для общества. Распространенность цервикалгии в популяции колеблется от 5,9 до 38%; ежегодная заболеваемость составляет 10,4–21,3%; в течение жизни от 14,2 до 71% людей когда-либо отмечают боль в шее. В 70% случаев боль в шее сочетается с цефалгией. У пациентов с цервикалгией распространенность головной боли на 20–40% выше, чем у пациентов, имеющих скелетно-мышечную боль другой локализации. Боль в шее выступает в качестве основного фактора риска мигрени и головной боли напряжения (ГБН). Боль в шее при ГБН нарастает по мере увеличения интенсивности, частоты и силы головной боли. Установлена прямая связь между ухудшением качества жизни, связанным с цервикалгией, и частотой приступов мигрени, а также риском ее хронизации. Боль в шее отмечается при цервикогенной головной боли, относящейся к вторичным головным болям. Выявление у пациента с цервикалгией сочетанной головной боли позволяет назначить лечение, которое может быть эффективно для уменьшения как головной боли, так и боли в шее. Обсуждаются причины и патогенез цервикалгии у пациентов с головной болью, методы обследования, основные подходы к лекарственной и немедикаментозной терапии в зависимости от ведущего патофизиологического механизма, а также новые возможности эффективного и безопасного купирования болевого синдрома у данной категории больных. Отмечается эффективность нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов и их комбинации в лечении пациентов с цервикалгией и цефалгией.

Боль в шее (цервикалгия) и связанные с ней расстройства занимают одно из ведущих мест среди причин обращаемости в амбулаторной практике. Цервикалгия – вторая после боли в нижней части спины причина значительного социально-экономического ущерба для общества. Пациенты с головной болью (цефалгией) часто предъявляют жалобы на боли в шее, которые более чем в 60% случаев имеют тенденцию к персистированию и рекуррентному течению на протяжении многих лет после первого эпизода и снижают качество жизни [1].

Эпидемиология, факторы риска и причины боли в шее

Распространенность цервикалгии в популяции колеблется от 5,9

до 38%; ежегодная заболеваемость составляет 10,4–21,3%; в течение жизни от 14,2 до 71% людей когда-либо отмечают боль в шее [2]. На протяжении от 1 года до 5 лет более чем у половины 50–75% пациентов с цервикалгией возникают повторные обострения [3]. В возрастной группе 35–49 лет отмечается наибольшая их частота, которая незначительно снижается с возрастом [4]. Женщины страдают чаще, чем мужчины [5], однако не выявлено гендерных различий в динамике болевого синдрома и прогнозе заболевания. Вероятность достижения ремиссии боли в шее выше у молодых больных (до 30 лет) [3].

Головная боль, боль в спине, эмоциональные нарушения, неудовлетворительные условия труда,

сидячий образ жизни, плохая организация рабочего места (неудобное расположение монитора, клавиатуры, компьютерной мыши) выступают основными факторами риска (ФР) развития боли в шее. Ряд профессий также предрасполагают к появлению цервикалгии. В частности, это касается офисных работников, государственных и муниципальных служащих, операторов системы связи, медицинских работников [4]. К неблагоприятным факторам прогноза цервикалгии относят травму шейного отдела в анамнезе, высокую интенсивность боли, низкую самооценку здоровья, депрессивные и тревожные расстройства [4, 6].

Наиболее часто встречается неспецифическая шейная боль, которая не связана с поражением

корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями и имеет скелетно-мышечный генез [6, 7]. Она может быть спровоцирована неловким движением, локальным переохлаждением, длительным вынужденным положением головы с перенапряжением шейных мышц и блокированием фасеточных суставов. Большое значение в развитии болей в шее придают травмам, в том числе хлыстовым.

В качестве специфических причин шейной боли возможны переломы позвоночника, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, инфекционное поражение позвоночника (остеомиелит, абсцесс), опухолевое (метастатическое) поражение шейного отдела позвоночника, врожденные аномалии позвоночника, ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани, отраженные боли при заболеваниях внутренних органов (например, при стенокардии, эзофагите, тиреоидите), фибромиалгия, психогенные боли и др. [8].

Боль в шее и цефалгии

При неспецифической цервикалгии пациенты жалуются на боль в шее, как правило, умеренной интенсивности, усиливающуюся при движениях или в определенном положении. Нередко имеется ограничение подвижности с вынужденным положением головы по типу острой кривошеи. Боль может распространяться на плечо и руку (цервикобрахиалгия) или голову (цервикокраниалгия).

Боль, напряжение и дискомфорт в шейном отделе часто сопровождаются головной болью (цефалгия). Большинство (60–80%) пациентов, страдающих головной болью, жалуются и на боль в шее [9]. В 70% случаев цервикалгия сочетается с цефалгией [10]. Распространенность эпизодической головной боли в два раза выше при наличии сопутствующей скелетно-мышечной боли любой локализации, а хронической головной боли (≥ 15 дней в месяц) – в четыре раза выше; при этом у пациентов с бо-

лью в шее распространенность головной боли на 20–40% выше, чем у пациентов, имеющих скелетно-мышечную боль другой локализации [11]. Боль в шее выступает в качестве основного ФР мигрени и, в меньшей степени, головной боли напряжения (ГБН) [12].

Большинство пациентов с ГБН жалуются на боль и чувство напряжения в мышцах головы и шеи (жевательных, височных, в области затылка, задней поверхности шеи и надплечий); боль в шее нарастает по мере увеличения интенсивности, частоты головной боли, а также силы боли во время самого эпизода [13, 14].

У многих (до 67%) больных мигренью выявляются напряжение и болезненность перикраниальных мышц, а также мышц шеи и надплечий, что становится постоянным источником дискомфорта и боли, создавая предпосылки для развития сопутствующей ГБН. Для больных мигренью с дисфункцией перикраниальных мышц (ДПМ) характерны более тяжелое течение межприступного периода (МПП), более высокая частота сопутствующих эпизодических ГБН и более высокие показатели тревоги и депрессии [15]. Во время мигренозной атаки значительная часть пациентов испытывают боль в шее (39,7%) и в области затылка (39,8%) [16]. У 31% больных данные симптомы отмечаются в продромальном периоде и постдромальной фазе [17]. Установлена прямая связь между ухудшением качества жизни, связанным с болью в шее, и частотой приступов мигрени, а также риском ее хронизации. Однако не найдено такой связи с ограничением подвижности в шейном отделе позвоночника [18].

Боль в шее отмечается при цервикогенной головной боли (ЦГБ), относящейся к вторичным головным болям и связанной с различной патологией шейных структур [19]. Источниками головной боли могут быть верхние шейные синовиальные суставы (атлантаокипитальные, латеральные атлантаксиальные, дугоотростчатые C_{II-III}),

связки, сухожилия, C_{II-III} межпозвоночный диск, мышцы (субокипитальная, нижняя задняя шейная, нижняя превертбральная шейная, трапециевидная, грудиноключично-сосцевидная) [20].

Патогенез боли в шее при цефалгиях

Обсуждается два механизма развития ДПМ и ее связи с цефалгиями [14].

ДПМ рассматривают как рефлекторное напряжение перикраниальных мышц, в основе которого лежит механизм «порочного круга». В ответ на эмоциональный стресс происходит рефлекторное напряжение перикраниальных мышц, в результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронах передних рогов спинного мозга [15]. Длительное тоническое мышечное напряжение приводит к постоянной интенсивной ноцицептивной афферентации с развитием центральной сенситизации и «растормаживанием» гамма-мотонейронов, вследствие чего возникает спазм шейных мышц [21]. Высокий уровень депрессии и тревожности, выявляемый у большинства пациентов с ГБН, также способствует хронизации болевого синдрома.

Также ДПМ развивается при недостаточности ингибиторных влияний ствола, контролирующего расслабление мышц, что приводит к стойкому напряжению мышц области шеи и головы [14].

Как известно, важную роль в патогенезе головной боли играет чувствительное ядро тройничного нерва, которое служит основой периферического отдела ноцицептивной системы и отвечает за болевую чувствительность головы, образуя тригемино-вазкулярную и тригемино-цервикальную системы. Центральная сенситизация тригемино-вазкулярной системы наряду с распространяющейся волной корковой депрессии на фоне недостаточности нисходящих модулирующих влияний антиноцицептивной системы рассматриваются как основные механизмы патогенеза мигрени [21].

Для больных с хронической ГБН также характерна функциональная недостаточность антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга, приводящая к сенситизации тригемино-вазкулярного комплекса [22, 23].

В патогенезе ЦГБ ведущую роль играет переключение болевой импульсации с нейронов первых трех шейных сегментов (C_{I-III}) через вставочные нейроны на ядро спинномозгового пути тройничного нерва. Таким образом, патологические изменения в любой структуре, иннервируемой верхними шейными спинальными нервами, могут быть источниками головной боли за счет тесных анатомо-функциональных связей [24, 25].

Обследование пациентов с болью в шее

Обследование пациентов с болью в шее базируется на анализе жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра. При осмотре пациента с мигренью или ГБН важна оценка состояния перикраниальной мускулатуры. Проводится пальпация в области жевательных, височных, грудиноключично-сосцевидных, нижних косых, ременных и трапециевидных мышц. Наличие болезненности в двух или более мышечных группах рассматривается как «напряжение перикраниальных мышц», или «шейный мышечно-тонический синдром» [15].

Стандартное неврологическое обследование проводят для исключения поражения корешков и спинного мозга. Нейроортопедическое обследование позволяет определить основной источник боли путем оценки изменений нормальной конфигурации позвоночника, ограничения подвижности в пораженных сегментах, состояния мышц и связок, воспроизводимости типичного болевого паттерна [26].

С помощью специфического индекса (The Neck Disability Index) проводят оценку качества жизни у данной категории больных [18].

Дополнительные методы обследования показаны при подозрении

на наличие опасной патологии, компрессионных синдромов, травм шейного отдела в анамнезе, а также неэффективности лечения [27].

Рентгенография шейного отдела позвоночника проводится для исключения переломов позвонков, воспалительных изменений (спондилитов), остеопороза, первичных и метастатических опухолей и других изменений. Наличие дегенеративно-дистрофических изменений и/или спондилоартроза по данным рентгенографии обнаруживается у многих людей среднего возраста и у большинства пожилых пациентов. Это не исключает наличия других причин болей в шее и может быть причиной ошибочного диагноза. Проведение функциональной рентгенографии показано при травмах шеи в анамнезе и выявлении гипермобильности при нейроортопедическом обследовании для исключения нестабильности позвоночника и скрытых листезов. Снимки делаются в положении крайнего сгибания и разгибания [26].

При выявлении в неврологическом статусе признаков поражения корешков или спинного мозга проводят компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). При использовании МРТ несколько лучше видны грыжи диска и состояние спинного мозга, по данным КТ (в том числе с эффектом 3D-реконструкции) лучше оценивается состояние костных структур. Но важно понимать, что выявление грыж межпозвоночных дисков может стать причиной как ухудшения состояния пациентов (вследствие переоценки тяжести своего состояния), так и неправильного лечения, при котором на первый план выходит «лечение межпозвоночной грыжи», а не реально существующей у большинства пациентов скелетно-мышечной патологии.

Лечение боли в шее у пациентов с первичной головной болью

Пациенты с первичной головной болью в сочетании с болью в шее нуждаются в мультидисциплинарном подходе, который включает

когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), лечебную гимнастику и оптимизацию лекарственной терапии [15].

КПТ является одним из эффективных направлений при ведении пациентов с хроническим шейным болевым синдромом и цефалгиями [28]. Применение терапии основывается на том, что боль и связанная с ней инвалидность обусловлены не только имеющейся соматической патологией, но и психологическими и социальными факторами. Целесообразно разъяснить механизмы формирования и хронизации болевого синдрома, в том числе при злоупотреблении обезболивающими препаратами, роль хронического эмоционального стресса, тревоги, депрессии в поддержании мышечного спазма. Пациент должен знать, что его заболевание не сопряжено с заболеваниями спинного или головного мозга и потенциально имеет «доброкачественный характер». Важный шаг в лечении – выявление и избегание провоцирующих факторов, формирование врачом реалистичных ожиданий от лечения у пациента, а также разъяснение целесообразности приема и механизмов действия лекарственных препаратов. Одно из главных направлений КПТ – выявление и коррекция дезадаптивных стратегий преодоления боли (например, катастрофизации). Изменение отношения пациента к боли и формирование конструктивных копинг-стратегий (методов психологической релаксации и психотерапии) особенно показаны пациентам с хронической головной болью [15].

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения по рекомендации и под контролем специалиста) представляет собой одно из необходимых направлений лечения подострой и хронической боли в шее. В настоящее время имеются убедительные данные о преимуществе физических упражнений, направленных на укрепление и растяжение мышц верхнего плечевого пояса, включая глубокие мышцы шеи [29].

В соответствии с рекомендациями Европейской федерации головной боли у пациентов с эпизодической ГБН при частоте приступов не более двух раз в неделю показано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [30], при частоте ГБН более двух раз в неделю показано профилактическое лечение. С позиций доказательной медицины наиболее эффективны трициклические антидепрессанты (ТЦА) с норадренергическим и серотонинергическим механизмами действия (амитриптилин). Пациентам с выраженными напряжением и болезненностью перикраниальных мышц, а также болью в шее, рекомендованы миорелаксанты.

Современная лекарственная терапия мигрени также складывается из профилактического лечения и купирования приступа мигрени. Необходимо уделять внимание лечению коморбидных расстройств [15].

Для купирования нечастых приступов мигрени, сопровождающихся легкой и умеренной интенсивностью боли, показаны простые или комбинированные анальгетики, в том числе НПВП. В двойных слепых исследованиях пациентов с мигренью эффективность кеторолака (кеторол) была сопоставима с таковой аминазина и превосходила эффективность интраназального введения суматриптана [31, 32]. Для купирования приступа мигрени кеторолак (кеторол) может быть рекомендован в дозе 60 мг внутримышечно или 30 мг внутривенно.

У пациентов с частыми, тяжелыми, интенсивными и дезадаптирующими приступами показано назначение специфической терапии – триптанов и эрготоминсодержащих препаратов. Профилактику приступов мигрени следует проводить при большой частоте атак (три и более в месяц), или двух тяжелых продолжительных атаках с выраженной дезадаптацией, хронической мигрени, злоупотреблении использованием лекарственных средств (лекарственном абзусе), коморбидных нарушениях, ухудшающих качество жизни,

гемиплегической мигрени. Профилактическое лечение проводится препаратами различных фармакологических групп, подбор которых осуществляют для каждого пациента индивидуально, учитывая характер эмоционально-личностных и коморбидных нарушений. Препаратами выбора являются β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты и антиконвульсанты [15]. Доказана эффективность ботулинотерапии [33]. Методика включает инъекции в мышцы, иннервируемые лицевым или тройничным нервом (например, в мышцу гордецов, мышцу, сморщивающую бровь, лобную, височную, подзатылочные мышцы) [34]. К немедикаментозным методам лечения, помимо КПТ и лечебной гимнастики, относят постизометрическую релаксацию, массаж воротниковой зоны, биологическую обратную связь.

Учитывая, что боль в шее в значительной степени утяжеляет течение приступа мигрени и МПП, а также выступает в качестве основного ФР развития ГБН, большое значение имеет лечение шейного болевого синдрома.

Систематические обзоры, посвященные лечению острой и хронической боли в шее, не показали достоверно высокого уровня эффективности какого-либо метода лечения [35, 36], в то время как при боли в нижней части спины (БНЧС) применение лекарственных и нелекарственных методов лечения имеет большую доказательную базу. Данное несоответствие связано с низким качеством и немногочисленностью проводимых исследований при боли в шее [35, 36]. В определенной степени различные методы лечения, эффективные при БНЧС, могут успешно применяться у пациентов с болью в шее в сочетании с цефалгиями.

Лечение острой неспецифической боли в шее

Врачебная тактика при острой неспецифической боли в шее за-

ключается, с одной стороны, в ослаблении боли и как можно более быстром возвращении пациента к активному образу жизни, а с другой – в предупреждении повторных обострений и хронического течения болевого синдрома.

Полная и достоверная информация о природе заболевания, его прогнозе и методах лечения позволяет скорректировать представления пациента о болевом синдроме и усилить его активное участие в реабилитационных программах [7]. Врач должен рекомендовать пациенту продолжать обычный образ жизни и по возможности работать, избегать постельного режима. Временная иммобилизация шейного отдела позвоночника мягким или жестким воротником у пациентов с острой болью в шее не оказывает какого-либо положительного эффекта [37].

Для уменьшения боли используются анальгетики (парацетамол), НПВП и миорелаксанты.

В настоящее время применяются неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1, 2 (кеторолак, диклофенак, ибупрофен) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб). Для лечения острого болевого синдрома целесообразно использовать короткие курсы НПВП.

Одним из современных НПВП с мощным анальгезирующим действием является кеторолак (кеторол) – производное арилуксусной кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ. Кеторолак выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь, раствор для парентерального введения в ампулах и 2% кеторол-гель для местного применения. В двойном слепом проспективном исследовании пациентов с острым мышечно-скелетным болевым синдромом в спине сравнивали эффективность кеторолака и опиоидного анальгетика меперидина [38]. Кеторолак продемонстрировал сопоставимый с меперидином обезболивающий эффект, и в то же время отличался более благоприятным профилем переносимо-

сти. При острой боли в шее рекомендовано применение кеторолака в виде внутримышечных инъекций в течение 5 дней или с самого начала применение таблетированных форм по 20–40 мг/сут.

НПВП, избирательно действующие на ЦОГ-2, имеют меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений. Один из представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2 – нимесулид (найз). Данный препарат обладает хорошим обезболивающим и противовоспалительным действием, обеспечивает относительно быстрое устранение болевого синдрома. У него высокая биодоступность – через 30 мин. после перорального приема достигается значимая концентрация препарата в крови. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч. после приема. Нимесулид обладает также рядом фармакологических свойств, независимых от классоспецифического воздействия на ЦОГ-2: снижает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), оказывает антигистаминное действие, подавляет активность макрофагов и нейтрофилов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Важнейшее достоинство нимесулида – хорошая переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения для нимесулида значительно ниже, чем для других НПВП. При продолжительном курсе лечения нимесулид характеризуется низким риском развития побочных эффектов со стороны не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы, что подтверждено российскими и зарубежными исследованиями. При использовании нимесулида те или иные осложнения со стороны ЖКТ наблюдались в 2 раза реже, чем при приеме других НПВП. Относительный риск развития инфаркта при использовании нимесулида составил 1,69, что не отличается от соответствующих показателей для ме-

локсикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП. С 1995 по 2009 г. было проведено 21 исследование, включавшее 1590 больных с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, урологической патологией, стоматологическими операциями, получавших нимесулид в дозе от 200 до 400 мг/сут. в течение 7 дней – 12 мес. Контрольную группу составили 526 пациентов, которым назначали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол. Как показали результаты исследований, нимесулид не уступал препаратам сравнения по эффективности или превосходил их: улучшение достигнуто в 40–90% случаев. Так, число больных с диспепсией при использовании нимесулида и препаратов сравнения составило соответственно 9,1 и 10,8%; язвы ЖКТ возникли у 1,6 и 10,6% ($p < 0,001$); повышение артериального давления – у 1,6 и 5,5% ($p < 0,001$); повышение уровня аланинаминотрансферазы – у 0,9 и 2,5% ($p < 0,05$); отмена препаратов потребовалась 1,4 и 2,5% ($p < 0,05$). Таким образом, переносимость нимесулида оказалась достоверно лучше, чем наиболее часто используемого препарата сравнения диклофенака [39].

Альтернативой традиционным НПВП является также новый «защищенный» НПВП – амтолметин гуацил (АМГ; найзилат). АМГ обладает отчетливыми гастропротективными свойствами, связанными в первую очередь с подавлением активности ингибиторов изофермента NO-синтазы, что приводит к существенному повышению концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Имеются данные о том, что АМГ стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перикисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [40].

При боли в шее и ДПМ можно использовать короткий курс миорелаксантов изолированно или в комбинации с НПВП. Принимая

во внимание механизм формирования мышечного напряжения, предпочтение следует отдать миорелаксантам центрального действия. Тизанидин (сирдалуд) относится к центральным агонистам α_2 -адренергических рецепторов, которые предположительно снижают спастичность путем увеличения пресинаптической ингибиции моторных нейронов на уровне головного и спинного мозга. Тизанидин оказывает как миорелаксирующее, так и центральное анальгезирующее действие. Он эффективно снижает боль при подостром и хроническом миофасциальном болевом синдроме в области мышц шеи [41]. Тизанидин в дозе 2 мг 3 раза в день значительно снижал болезненный спазм в мышцах шеи и плечевого пояса уже на 3-й день лечения [42]. Он оказывает гастропротективное действие, обусловленное адренергической и спазмолитической активностью. Это позволяет рассматривать тизанидин как препарат первой линии для лечения боли в шее и ГБН.

Мануальная терапия, вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапевтического лечения не имеют убедительных доказательств эффективности при острой неспецифической боли в шее.

Лечение хронической неспецифической боли в шее

Мультиmodalный подход рассматривается как наиболее эффективный метод терапии у пациентов с подострой (6–12 нед.) и хронической (>12 нед.) болью в шее в сочетании с головной болью или без нее [29, 43]. Он включает в себя лечебную гимнастику, мануальную терапию, постизометрическую релаксацию, а также различные образовательные программы для пациентов (брошюра о болях, видео с рекомендациями и т.д.) [44].

При шейном болевом синдроме несомненное преимущество дает просмотр образовательного видео. Показано, что просмотр 12-минутного видео, включающего

элементы поведенческой терапии, советы по возвращению к обычной деятельности, обучение физическим упражнениям и методам релаксации, значительно снижает интенсивность болевого синдрома и улучшает качество жизни [45]. После его просмотра пациенты реже принимают лекарственные препараты.

Мануальная терапия в качестве самостоятельного метода лечения не имеет убедительных доказательств эффективности, но может рассматриваться как один из необходимых методов лечения в рамках мультимодального подхода [46].

Учитывая, что НПВП показали высокую эффективность при хронической БНЧС, представляется целесообразным назначение их и пациентам с хроническим шейным болевым синдромом. Из-за побочных действий НПВП должны назначаться только в период обострения и на короткий срок (до 3 мес.), может быть эффективна их комбинация с миорелаксантами.

Данные об эффективности психотропных препаратов (ТЦА, нейролептиков, бензодиазепиновых препаратов, фенобарбитала) немногочисленны и противоречивы, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Транскраниальная магнитная стимуляция и иглорефлексотерапия могут быть рекомендованы пациентам с миофасциальным болевым синдромом [47]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что использование данных методов лечения достоверно снижает интенсивность боли в шее и улучшает качество жизни пациентов [48].

Эффективность введения лекарственных средств (местных анестетиков, глюкокортикоидов) в фасеточные суставы, мышцы, эпидуральное пространство не доказана [35]. При хронических скелетно-мышечных болях в шее внутримышечные инъекции лидокаина превосходили по эффективности плацебо, но РКИ ограничивались небольшим сроком наблюдения [49].

Хирургическое лечение (фиксационные методики, удаление грыжи диска) рекомендуется у пациентов с хронической неспецифической болью в шее только в тех случаях, если не наблюдается эффекта от консервативных методов терапии в течение ≥ 2 лет [50].

Для профилактики неспецифической боли в шее большое значение имеет избегание чрезмерных физических и длительных статических нагрузок (ношение тяжелых сумок на плече, продолжительное сидение, неудобное, фиксированное положение головы) и переохлаждения. Не менее важна эргономичная организация рабочего места (правильная установка монитора и др.), чередование труда и отдыха. Рекомендованы регулярные занятия лечебной гимнастикой, постизометрическая релаксация.

Лечение цервикогенной головной боли

При ЦГБ, так же, как и при боли в шее, не рекомендовано соблюдение постельного режима и ношение шейного воротника и шин Шанца. Лекарственная терапия ЦГБ включает применение НПВП и миорелаксантов. При хронических ЦГБ целесообразно добавление к лечению ТЦА или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин или дулоксетин).

Положительный эффект при ЦГБ отмечается на фоне массажа шейно-воротниковой зоны и волосистой части головы, постизометрической релаксации мышц шейного отдела позвоночника.

Эффективны блокады с местными анестетиками (0,5% раствор новокаина или лидокаина) и глюкокортикоидами (дексаметазон, гидрокортизон, дипроспан) миофасциальных триггерных точек в перикраниальной и цервикальной мускулатуре, а также вовлеченных фасеточных суставов [24]. Значительный эффект в облегчении боли у пациентов с ЦГБ был отмечен при блокаде большого затылочного нерва 2% прилокаином [35].

Существуют убедительные до-

казательства того, что лечебная физкультура и комплекс изометрических упражнений для мышц шеи значительно уменьшают частоту головной боли у пациентов с ЦГБ [51].

Хороший результат при лечении ЦГБ получен при мягких техниках мануальной терапии.

Возможно хирургическое лечение ЦГБ путем неврелиза большого затылочного нерва и декомпрессии второго шейного корешка и ганглия его сенсорной ветви, что дает положительные результаты примерно в 90% случаев [24]. Имеются данные об эффективности радиочастотной денервации синувертбрального нерва, корешков C_{II-IV} и фасеточных суставов.

Таким образом, боль в шее – нередкая жалоба при любом типе первичной головной боли (мигрень, ГБН и др.). Учитывая тесную анатомо-функциональную связь тригеминальных и цервикальных структур в пределах тригемино-цервикального комплекса и их роль в патогенезе цервикалгий и различных цефалгических синдромов, терапия боли в шее – неотъемлемая часть профилактики головных болей. Лечение боли в шее в сочетании с головной болью или без нее должно быть комплексным, включать лекарственные и нелекарственные методы и быть направленным на уменьшение интенсивности болевого синдрома, коррекцию связанного с ним мышечно-тонического синдрома, улучшение качества жизни пациента, а также на обучение его навыкам структурирования движений и поз и физическим упражнениям для предотвращения или облегчения рецидивов.

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. ■

Список литературы

1. Табеева Г.Р. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (2): 90–6. [Tabeeva G.R. Cervicalgia, cervicocranialgia, and cervicogenic headache. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; (2): 90–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-90-96>.
2. Fejer R., Kyvik K.O., Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006; 15: 834–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-004-0864-4>.
3. Carroll L.J., Hogg-Johnson S., van der Velde G. Course and prognostic factors for neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *J Manipulative Physiol Ther*. 2009 Feb; 32 (2 Suppl): 87–96. DOI: 10.1016/j.jmpt.2008.11.013.
4. Hoy D.G., Protani M., De R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec; 24 (6): 783–92. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
5. Croft P.R., Lewis M., Papageorgiou A.C., et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain*. 2001; 93: 317–25.
6. Binder A.I. Neck pain. *Clin Evid (Online)*. 2008 Aug 4; 2008: pii:1103.
7. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с. [Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Bol' v spine [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 368 p.]
8. Яхно Н.Н., Кукущкин М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei) [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izd-vo RAMN; 2012. 512 p.]
9. Leone M., D'Amigo D., Grazzi L., et al. Cervicogenic headache: a critical review of current diagnostic criteria. *Pain*. 1998; 78 (1): 1–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00116-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00116-X).
10. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20–59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995; 20 (17): 1884–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199509000-00008>.
11. Hagen K., Einarsen C., Zwart J., et al. The cooccurrence of headache and musculoskeletal symptoms among 51050 adults in Norway. *Eur J Neurol*. 2002; 9 (5): 527–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00451.x>.
12. Albers L., Milde-Busch A., Bayer O. Prevention of headache in adolescents: population-attributable risk fraction for risk factors amenable to intervention. *Neuropediatrics*. 2013 Feb; 44 (1): 40–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1332742>.
13. Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; (4): 29–36. [Osipova V.V. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010; (4): 29–36. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-113>.
14. Осипова В.В., Вознесенская Т.Г. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107 (3): 64–73. [Osipova V.V., Voznesenskaya T.G. Comorbidity in migraine: the literature review and approaches to study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007; 107 (3): 64–73. (In Russ.)]
15. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2014. 336 с. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo [Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy. Practical guidance]. Moscow: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2014. 336 p.]
16. Calhoun A.H., Ford S., Millen C., et al. Prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010 Sep; 50 (8): 1273–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01608.x>.
17. Blau J.N., MacGregor E.A. Migraine and the neck. *Headache*. 1994; 34: 88–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402088.x>.
18. Carvalho G.F., Chaves T.C., Goncalves M.C. Comparison between neck pain disability and cervical range of motion in patients with episodic and chronic migraine: a cross-sectional study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2014 Oct 2; DOI: 10.1016/j.jmpt.2014.09.002.
19. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33 (9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
20. Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; (2): 19–26. [Tabeeva G.R., Sergeev A.V. Cervicogenic headache: pathophysiology, clinical picture, approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010; (2): 19–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-79>.
21. Баринов А.Н. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли. *Врач*. 2012; (5): 17–23. [Barinov A.N. Segmental mechanisms of muscle spasm, spasticity, and pain chronification. *Vrach*. 2012; (5): 17–23. (In Russ.)]
22. Shulman E.A., Levin M., Lake A.E., et al. Refractory migraine. Mechanisms and management. New York: Oxford University Press; 2010. 474 p.
23. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. Headache in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunit; 2002.
24. Баринов А.Н. Диагностика и лечение цервикогенной головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; (1): 58–61. [Barinov A.N. Cervicogenic headache: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010; (1): 58–61. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-72>.
25. Bartsch T., Goadsby P. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003; 126 (Pt 8): 1801–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg190>.

26. Исайкин А.И. Боль в шейном отделе позвоночника. Трудный пациент. 2012; 10 (7): 36–44. [Isaikin A.I. Pain in the cervical spine area. Trudnyi patsient. 2012; 10 (7): 36–44. (In Russ.)]
27. Douglass A.B., Bope E.T. Evaluation and treatment of posterior neck pain in family practice. J Am Board Fam Med. 2004; 17 (1): 13–22.
28. Victor L., Richeimer S.M. Psychosocial therapies for neck pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003; 14 (3): 643–57. DOI: 10.1097/00007632-200101150-00015.
29. Kay T.M., Gross A., Goldsmith C.H. Exercises for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; 8:CD004250. DOI: 10.1002/14651858.CD004250.pub4.
30. Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R., et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2007 Oct; 8 (1): 3–47.
31. Shrestha M., Singh R., Moreden J., et al. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med. 1996; 156: 1725–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/arch-inte.1996.00440140163017>.
32. Meredith J.T., Wait S., Brewer K.L. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. Am J Emerg Med. 2003; 21: 173–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757\(02\)42256-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757(02)42256-5).
33. Ashkenazi A., Blumenfeld A. On a botulinum toxin A for the treatment of headache. Headache. 2013 Sep; 53 (2): 54–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/head.12185>.
34. Persaud R., Garas G., Silva S. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. JRSM Short Rep. 2013 Feb; 4 (2):10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2042533312472115>.
35. Peloso P.M.J., Gross A., Haines T., et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007 Jul 18; (3): CD000319. DOI: 10.1002/14651858.CD000319.pub4.
36. Hurwitz E.L., Carragee E.J., van der Velde G. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. J Manipulative Physiol Ther. 2009 Feb; 32 (2): 141–75. DOI: 10.1016/j.jmpt.2008.11.017.
37. Kongsted A., Qerama E., Kasch H., et al. Neck collar, «actasusual» or active mobilization for whiplash injury? A randomized parallel-group trial. Spine. 2007; 32: 618–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000257535.77691.bd>.
38. Veenema K.R., Leahey N., Schneider S. Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. Am J Emerg Med. 2000 Jul; 18 (4): 404–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajem.2000.7314>.
39. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. Справочник поликлинического врача. 2013; (4): 56–61. [Karateev A.E. Nimesulid: myths and reality. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; (4): 56–61. (In Russ.)]
40. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S., et al. Gastroprotective effects of amolmetin guacyl: a new nonsteroidal antiinflammatory drug that activates inducible aastric nitric oxide svnthase. Dig Liver Dis. 2002; 34 (6): 403–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80037-8).
41. Malanga G.A., Gwynn M.W., Smith R., et al. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain Physician. 2002; 5 (4): 422–32.
42. Mojica J.A.P., Mancao B.D., Perez M.L.P., et al. A dose-finding therapeutic trial on tizanidine in Filipinos with acute muscle spasm. Philipp J Intern Med. 1994; 32: 141–5.
43. Tsakitidis G., Remmen R., Dankaerts W., et al. Non-specific neck pain and evidence-based practice. European Scientific Journal 2013 Jan; 9 (3): 1857–81.
44. Khan M., Soomro R.R., Ali S.S. The effectiveness of isometric exercises as compared to general exercises in the management of chronic non-specificneck pain. Pak J Pharm Sci. 2014 Sep; 27 (5): 1719–22.
45. Brison R.J., Hartling L., Dostaler S., et al. A randomized controlled trial of an educational intervention to prevent the chronic pain of whiplash associated disorders following rearend motor vehicle collisions. Spine. 2005; 30: 1799–807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000174115.58954.17>.
46. Gross A., Miller J., D'Sylva J., et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD004249. DOI: 10.1002/14651858.CD004249.pub3.
47. Smania N., Corato E., Fiaschi A., et al. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. J Neurol. 2005; 252: 307–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0642-1>.
48. Witt C.M., Jena S., Brinkhaus B., et al. Acupuncture for patients with chronic neck pain. Pain. 2006; 125: 98–106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.013>.
49. Esenyel M., Caglar N., Aldemir T. Treatment of myofascial pain. Am J Phys Med Rehabil. 2000; 79 (1): 48–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-200001000-00011>.
50. Парфенов В.А., Бойко А.Н., Костенко Е.В. Неспецифическая боль в нижней части спины (дифференциальная диагностика и комплексное лечение). Методические рекомендации №11. Москва: Департамент здравоохранения Правительства Москвы; 2014. 32 с. [Parfenov V.A., Boiko A.N., Kostenko E.V. Nespetsificheskaya bol' v nizhnei chasti spiny (differentsial'naya diagnostika i kompleksnoe lechenie). Metodicheskie rekomendatsii №11 [Nonspecific lower back pain (differential diagnostics and complex treatment). Methodical recommendations No.11.]. Moscow: Departament zdravookhraneniya Pravitel'stva Moskvyy; 2014. 32 p.]
51. Stanton W.R., Jull G.A. Cervicogenic headache: locus of control and success of treatment. Headache. 2003; 43: 956–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03187.x>.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», №4, 2014 г., стр. 87–93.

Применение препарата Бетаспан Депо в лечении остеоартрозов



Л.Е.Есжанова

к.м.н., доцент кафедры неврологии АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов широко распространены у населения и занимают ведущее место среди причин болевого синдрома, функциональных нарушений и инвалидности [1, 2, 5, 12].

В структуре заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани артрозы занимают первое место и составляют 26,5 % [1]. Ежегодно количество пациентов с артрозами суставов продолжает увеличиваться.

По данным различных авторов, артрозом страдает от 5 до 28 % населения старше 45 лет, а у лиц старше 65 лет признаки артроза выявляются в 33,6–40 % наблюдений [3, 10, 14, 17].

Периартикулярные или внутрисуставные инъекции кортикостероидов входят в различные рекомендации и протоколы по лечению артроза и ревматических поражений суставов [6, 9, 14–16]. Способность кортикостероидов ингибировать воспалительные реакции на клеточном уровне, подавлять синтез простагландинов обеспечивает стойкое противовоспалительное и обезболивающее действие в месте введения [3, 7, 14]. В литературе отражены примеры использования локальной терапии кортикостероидами в комбинации с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты, а также применение локальной периартикулярной терапии при лечении послеоперационных болей у больных после эндопротезирования коленного сустава [4, 5, 13].

Целью нашего исследования было изучение влияния локальной

терапии глюкокортикостероидом пролонгированного действия Бетаспан Депо® на функциональную активность суставов у больных с артрозом коленного сустава, оценка переносимости препарата и на основании сравнения результатов лечения пациентов определение терапевтической эквивалентности по показателю эффективности в сравнении с препаратом дипроспан.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с артрозом коленного сустава I–II стадии, которые обращались за консультацией в отделение неврологии.

Пациенты были разделены на 2 группы (основную – 35 человек и контрольную – 35 человек) методом простой рандомизации.

Основная группа получала однократную периартикулярную инъекцию суспензии Бетаспан Депо® производства ПАО «Фармак» (Украина). Контрольной группе выполнялось периартикулярное введение препарата дипроспан производства фирмы «Schering – Plough» (США).

Пациентам проводили клиническое обследование до и после периартикулярного введения исследуемых препаратов. Оценка клинической эффективности проводилась по динамике уровня болевых ощущений до и после лечения

по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и изменению функциональной активности по индексу Лекена [18]. Также проводили изучение переносимости препарата на основании жалоб пациентов, параметров общего анализа крови, биохимического анализа крови и по частоте возникновения побочных реакций.

Возраст пациентов из основной группы варьировал от 30 до 75 лет, средний возраст составил $51,3 \pm 11,9$ года.

Мужчин было 13, женщин – 22 (табл. 1). У семи пациентов основной группы выявлен гонартроз I стадии по классификации Косинской, у 28 больных диагностирован гонартроз II стадии (табл. 2).

В контрольную группу были включены 24 женщины и 11 мужчин, возраст больных варьировал от 30 до 75 лет, средний возраст составил $53,4 \pm 10,8$ года (табл. 3).

В указанной группе у 8 пациентов выявлен гонартроз I стадии по классификации Косинской, у 27 больных диагностирован гонартроз II стадии (табл. 4).

Результаты и их обсуждение

Как известно, водно-кристаллическая суспензия препаратов Бетаспан Депо® и дипроспан содержит два активных вещества: 2 мг бетаметазона динатрия фосфата, который легко растворим в воде,

быстро всасывается и оказывает немедленный терапевтический эффект (пиковая концентрация достигается через несколько минут после введения препарата), а также 5 мг бетаметазона дипропионата, обеспечивающего длительное лечебное воздействие благодаря очень медленному всасыванию, постепенной метаболизации и длительному периоду выведения. К преимуществам бетаметазона динатрия фосфата также можно отнести безболезненность введения и возможность его применения без анестетика, что уменьшает риск

развития аллергических реакций, а также высокую клиническую эффективность при минимальной введенной дозе, что позволяет удлинить интервал между инъекциями и снижает опасность развития побочных эффектов.

В обеих группах наблюдаемых нами пациентов была использована техника периартикулярной инъекции гормонального препарата в точку наибольшей болезненности, которая чаще всего локализовалась по медиальному краю суставной щели. В случае двустороннего поражения колен-

ных суставов доза препарата делилась пополам и вводилась периартикулярно с двух сторон.

Следует отметить, что первые признаки клинического улучшения (уменьшение суставных болей) после периартикулярного введения глюкокортикоидов наблюдались уже через 3–4 часа, достигая максимального эффекта на 2-е сутки.

При этом выраженный клинический эффект у больных основной группы сохранялся на протяжении недели, так же как и у подавляющего большинства пациентов контрольной группы (рис. 1).

Таблица 1. Распределение больных основной группы, которым выполнялась локальная терапия препаратом Бетаспан Депо®, по полу и возрасту

Пол	Количество пациентов						Всего
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и старше	
М	2	1	4	6	-	-	13
Ж	-	3	4	10	3	2	22
Итого	2	4	8	16	3	2	35

Таблица 2. Распределение пациентов основной группы, которым выполнялась локальная терапия препаратом Бетаспан Депо®, по степени тяжести гонартроза

Характер	Количество пациентов		
	I стадия	II стадия	Всего
Двусторонний	1 (2,8%)	12 (34,3%)	13 (37,1%)
Правосторонний	2 (5,7%)	8 (22,9%)	10 (28,6%)
Левосторонний	4 (11,4%)	8 (22,9%)	12 (34,3%)
Всего	7 (20%)	28 (80%)	35 (100%)

Таблица 3. Распределение больных контрольной группы, которым выполнялась локальная терапия препаратом дипроспан, по полу и возрасту

Пол	Количество пациентов						Всего
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и старше	
М	-	1	5	6	-	1	11
Ж	-	3	5	10	2	3	24
Итого	-	4	10	16	2	4	35

Таблица 4. Распределение пациентов контрольной группы, которым выполнялась локальная терапия препаратом дипроспан, по степени тяжести гонартроза

Характер	Количество пациентов, в %			
	Стадия	I	II	Всего
Двусторонний		2(5,7)	13(37,1)	15(42,9)
Правосторонний		3(8,6)	6(17,1)	9(25,7)
Левосторонний		3(8,6)	8(22,9)	11(31,4)

После периартикулярной инъекции кортикостероидных препаратов в обеих группах пациентов отмечено улучшение функциональной активности, о чем свидетельствовали изменения индекса Лекена (рис. 2).

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что после терапии исследуемым препаратом Бетаспан Депо® производства ПАО «Фармак» (Украина) у пациентов на фоне существенного улучшения состояния отмечалась положительная динамика болевого синдрома, на что указывали значения ВАШ и функциональной активности суставов и что подтвердили показатели индекса Лекена.

В контрольной группе пациентов, которым назначали референтный препарат дипроспан производства фирмы «Schering – Plough» (США), отмечался аналогичный терапевтический эффект.

Анализ динамики клинических симптомов выявил изменения субъективной картины гонартроза в обеих исследуемых группах, при этом существенное уменьшение выраженности болевого синдрома отмечали 91,7 % больных основной группы, которым вводился препарат Бетаспан Депо®, и 93,4 % пациентов контрольной группы, которым вводился дипроспан. Уменьшение локального отека мягких тканей в области пораженного сустава отмечалось у 83,3 % больных основной группы и у 87,3 % – контрольной группы. При этом 100 % больных в обеих группах отметили улучшение функционального состояния пораженного сустава и увеличение физической активности и переносимости физических нагрузок.

Анализ переносимости исследуемых препаратов показал, что объективные данные общего состояния больных, полученные в ходе проведения исследования, данные лабораторного обследования, проводимого до начала и по завершении курса лечения, не выявили патологических измене-



Рисунок 1. Динамика изменения интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ у пациентов основной и контрольной групп при периартикулярном введении кортикостероидов

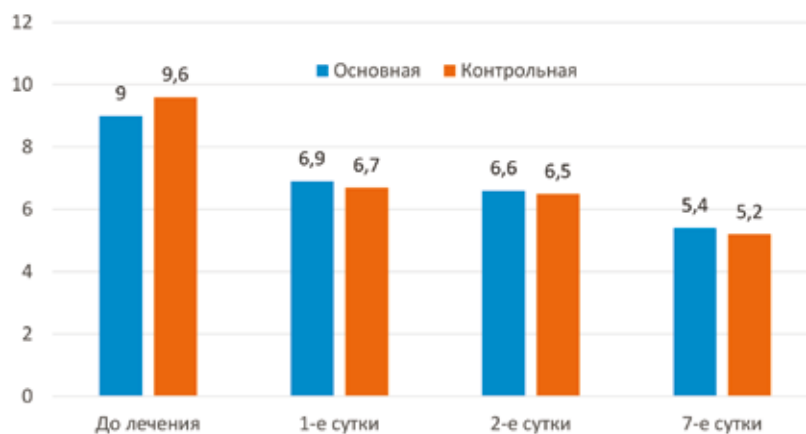


Рисунок 2. Динамика изменения индекса Лекена у пациентов основной и контрольной групп при периартикулярном введении кортикостероидов

ний в ходе лечения. В ходе исследования у пациентов обеих групп не было выявлено клинически значимых отклонений в клинико-лабораторных показателях, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемых препаратов (табл. 5).

В процессе лечения переносимость препарата оценивалась также на основании субъективных ощущений пациентов и объективных данных. Каких-либо жалоб, указывающих на побочные эффекты, отмечено не было.

Также не было выявлено изменений состояния кожи в месте инъекции, и отсутствовали аллергические реакции.

Ухудшения состояния больных по основному заболеванию

на фоне применения исследуемого препарата не происходило.

В целом переносимость препарата Бетаспан Депо® суспензия для инъекций производства ПАО «Фармак» (Украина) была оценена у всех пациентов как хорошая.

В ходе исследования при лечении препаратом Бетаспан Депо® суспензия для инъекций производства ПАО «Фармак» (Украина) серьезных побочных явлений не наблюдалось ни у одного пациента.

В результате проведенного исследования доказано, что исследуемый препарат Бетаспан Депо® по терапевтической эффективности не уступает препарату сравнения дипроспан.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило

Таблица 5. Данные лабораторных исследований пациентов основной и контрольной групп до и после локальной периартикулярной терапии кортикостероидами

Лабораторные показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Эритроциты, Т/л	4,4±0,3	4,8±0,4	4,3±0,3	4,7±0,48
Гемоглобин, г/л	124,85±9,8	127,7±10,2	123,9±7,8	129,2±9,4
Лейкоциты, Г/л	5,04±0,87	5,3±0,72	4,99±0,8	5,42±0,89
СОЭ, мм/ч	7,1±3,8	6,4±4,13	5,8±3,2	6,2±3,72
АСТ, ммоль/л	0,34±0,12	0,32±0,16	0,3±0,1	0,34±0,2
АЛТ, ммоль/л	0,3±0,14	0,28±0,12	0,23±0,1	0,3±0,15
Креатинин, мкмоль/л	65,5±11,6	68,3±12,4	60,4±8,6	66,8±9,2
Глюкоза, ммоль/л	4,26±0,52	5,1±0,3	4,28±0,39	4,8±0,52

эффективность и безопасность применения препарата Бетаспан Депо® суспензия для инъекций производства ПАО «Фармак» (Украина) в лечении артроза I–II клинико-рентгенологической стадии.

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что препарат Бетаспан Депо® производства ПАО «Фармак» (Украина) является эффективным и безопасным средством терапии остеоартроза,

характеризуется быстрым и длительным терапевтическим действием и хорошей переносимостью и не уступает по терапевтической эффективности и переносимости препарату сравнения дипроспан производства фирмы «Schering –Plough» (США). ■

Список литературы

1. Коваленко В.М. Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення / В.М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 3 (49). – С. 84-86.
2. Корж Н.А. Форум экспертов по ступенчатой терапии остеоартроза / Н.А. Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 3. – С. 144-145.
3. Остеоартроз: консервативная терапия / Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
4. Ayhan E. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis / E. Ayhan, H. Kesmezacar, I. Akgun // World J. Orthop. – 2014. – Vol. 18. – № 5 (3). – P. 351-361.
5. Comparison of intra-articular injections of Hyaluronic Acid and Corticosteroid in the treatment of Osteoarthritis of the hip in comparison with intra-articular injections of Bupivacaine. Design of a prospective, randomized, controlled study with blinding of the patients and outcome assessors / Colen S. et al. // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2010. – Vol. 11. – P. 264-272.
6. Current concepts on the use of corticosteroid injections for knee osteoarthritis / Law T.Y. et al. // Phys Sportsmed. – 2015, Feb 23. – P. 1-5. [Epub ahead of print]
7. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis / Yavuz U. et al. // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 3391-3396.
8. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II / R.C. Lawrence et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 26-35.
9. Habib G.S. Local effects of intra-articular corticosteroids / G.S. Habib, W. Saliba, M. Nashashibi // Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 347-356.
10. Hylan G.-F. 20 – Ontario Health Technology Assessment Series. – 2005. – Vol. 5, № 10. – 66 p.
11. Neogi T. Osteoarthritis Prevention / T. Neogi, Y. Zhang // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 185-191.
12. Non-invasive imaging of cartilage in early osteoarthritis / Glyn-Jones S. et al. // Bone Joint J. – 2013. – Vol. 95-B, № 6. – P. 738-746.
13. Peri-articular steroid injection in total knee arthroplasty: a prospective, double blinded, randomized controlled trial / Chia S.K. et al. // J. Arthroplasty. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 620-623.
14. Ringdahl E. Treatment of Knee Osteoarthritis / E. Ringdahl, S. Pandit // American Family Physician. – 2011. – Vol. 83, № 11. – P. 1287-1292.
15. Snibbe J.C. Treatment options for osteoarthritis / J.C. Snibbe, R.A. Gambardella // Orthopedics. – 2005. – Vol. 28, Suppl. 2. – S. 215-220.
16. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies / Hepper C.T. et al. // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2009. – Vol. 17, № 10. – P. 638-646.
17. Woolf A.D. Burden of major musculoskeletal conditions / A.D. Woolf, B. Pfleger / Bull. World Health Organ. – 2003. – Vol. 81. – P. 646-656.
18. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis / J Rheumatol. 1997 Apr;24(4):779-81.

DOI:10.1111/jnp.12052

Working memory recall precision is a more sensitive index than span



Nahid Zokaei^{1,2}, Stephanie Burnett Heyes¹,
Nikos Gorgoraptis³, Sanjay Budhdeo⁴, Masud Husain^{1,2}

¹ Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, UK

² Department of Experimental Psychology, University of Oxford, UK

³ Division of Brain Sciences, Department of Medicine, Imperial College London, UK

⁴ Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK

Delayed adjustment tasks have recently been developed to examine working memory (WM) precision, that is, the resolution with which items maintained in memory are recalled. However, despite their emerging use in experimental studies of healthy people, evaluation of patient populations is sparse. We first investigated the validity of adjustment tasks, comparing precision with classical span measures of memory across the lifespan in 114 people. Second, we asked whether precision measures can potentially provide a more sensitive measure of WM than traditional span measures. Specifically, we tested this hypothesis examining WM in a group with early, untreated Parkinson's disease (PD) and its modulation by subsequent treatment on dopaminergic medication. Span measures correlated with precision across the lifespan: in children, young, and elderly participants. However, they failed to detect changes in WM in PD patients, either pre- or posttreatment initiation. By contrast, recall precision was sensitive enough to pick up such changes. PD patients pre-medication were significantly impaired compared to controls, but improved significantly after 3 months of being established on dopaminergic medication. These findings suggest that precision methods might provide a sensitive means to investigate WM and its modulation by interventions in clinical populations.

Working memory (WM) provides a temporary storage system for maintenance, storage, and manipulation of information in order to support cognitive processes (Baddeley, 2003). It is a critical contributor to many essential cognitive functions such as reasoning, language comprehension, learning, planning, and general fluid intelligence (Baddeley, 1986; Conway et al., 2005; Engle, Tuholski, Laughlin, & Conway, 1999).

Classically, the storage or short-term memory component of WM has been tested using «span» measures where participants are asked to remember a string of stimuli (e.g., digits) and recall them in the same order (forwards). Such simple tasks measure short-term maintenance (Groeger, Field, & Hammond, 1999). However, WM is not just the simple retention of information but might also involve additional processing demands. In many studies, the effects of such extra demands have been indexed by performance on backwards span tasks, where participants are asked to recall stored information in reverse order (Miller, Price, Okun, Montijo, &

Bowers, 2009). This combines simple retention of information with a processing demand (Atkinson & Shiffrin, 1968; Oberauer, Lange, & Engle, 2004).

Span tasks such as these have been shown to be both reliable and valid measures of WM capacity (Conway et al., 2005) and are considered to directly tap into the ability to manipulate maintained information (Cornoldi & Mammarella, 2008; Groeger et al., 1999). Both factor analysis (Kail & Hall, 2001; Oberauer, Süß, Wilhelm, & Wittman, 2003) and neuroimaging studies (Fletcher & Henson, 2001; Postle, Berger, & D'Esposito, 1999) have shown a dissociation between simple (i.e., forwards) versus complex (i.e., backwards) memory tasks (Rosen & Engle, 1997).

Although such «quantal» measures of performance have been fundamental to developing our understanding of memory function, they might not be sensitive to detect differences in memory *resolution*. A key aspect of span tasks is that they rely on binary (correct versus incorrect recall) measures: for any given item in a sequence, the participant either gets the correct answer or

not, and the assessor obtains the number of items that can be retained in WM by that individual. But just because a participant makes an error on an item, it does not mean they had no memory of it at all. Conversely, a correct response does not tell us how well they remembered an item, that is, the resolution with which that item was retained (see (Ma, Husain, & Bays, 2014)).

Recently, an alternative theoretical and empirical approach to WM has been developed that investigates the *precision* with which items are maintained in WM using delayed adjustment tasks (Gorgoraptis, Catalao, Bays, & Husain, 2011; Ma et al., 2014; Wilken & Ma, 2004; Zhang & Luck, 2008; Zokaei, Heider, & Husain, 2014). Adjustment tasks rely on remembering a feature and *reproducing* the exact qualities of the stored feature after a retention period. For example, participants are presented with a sequence of oriented coloured bars and are asked to reproduce the exact orientation of one of the bars, probed by its colour, following a delay. Despite their emerging use in studies of WM (Peich, Husain, & Bays,

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Demographics and participant information

	Mean age (Age range – years)	Gender		Years of education Mean (SD)	Daily Levedopa Equivalent dose
		Male	Female		
Child participants (n=73)	11,5 (9–13,5)	73	–	–	–
Young participants (n=21)	22 (18–29)	15	7	16(2)	–
Healthy Elderly (n=20)	62 (53–80)	9	11	15(3)	–
PD patients (n=12)	65 (51–79)	6	6	14(3)	647 (on medication)

2013; Pertzov et al., 2013), adjustment tasks have received little attention in testing patient populations.

The aim of current paper is first to determine whether WM precision shows convergent validity with commonly used clinical measures of WM – specifically span. One possibility is that precision of recall might simply correlate with forward span in traditional tests. However, adjustment tasks do not simply rely on passive maintenance of single features. They require participants to retain the correct conjunction of features belonging to an item *and* to retrieve one of the remembered features (e.g., orientation of bar) when probed by another feature (e.g., colour). One feature of an object is used to probe another feature that belonged to the object, thereby increasing processing demand compared to simple storage and free recall of a sequence consisting of say letters. Therefore, an alternative hypothesis might be that precision of recall might correlate with performance on backwards span tasks, which also increase processing demand compared to forward span tests.

In order to establish the relationship between precision and span measures we first tested a group of children, young and elderly healthy participants on both types of task. Second, we asked whether precision measures can potentially provide a more sensitive measure of WM that can aid researchers working with clinical populations, including intervention studies and using relatively small sample sizes. Specifically, we examined WM deficits in early Parkinson's disease (PD) and its modulation by dopaminergic medication.

Working memory impairments have long been associated with PD, though studies using classical «quantal» measures of memory have reported inconsistent results in the early stages of the disease are inconsistent (Dujardin, Degreef,

Rogeelet, Defebvre, & Destee, 1999; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Owen et al., 1992; Owen, Iddon, Hodges, Summers, & Robbins, 1997; Savica, Rocca, & Ahlskog, 2010; Verbaan et al., 2007). Because of the potentially more sensitive nature of precision measures, we hypothesized that it might be possible to detect small WM impairments in early PD and examine improvement of this cognitive function later on medication using this methodology.

Methods and materials

Participants

In total, we assessed 114 healthy individuals across the lifespan. Seventy-three children (aged 9–13) were recruited from a single-sex (male) school, randomly selected from each school year, excluding individuals with a known developmental disorder (participants from study by Burnett Heyes, Zokaei, vander Staaij, Bays, & Husain, 2012). In addition, 41 adults – 21 young (aged 18–29) and 20 older volunteers (aged 53–80) – participated in this study. Information on all participants are presented in Table 1.

For the assessment of a clinical group, 12 newly diagnosed PD patients (aged 51–79) were tested pre-medication and later ~3 months after being established on dopaminergic medication. Half the patients were on dopamine agonist while the remaining half were on Levodopa with average daily levodopa equivalent dose of 647 mg (Tomlinson et al., 2010).

All participants reported having normal or corrected to normal vision and colour vision. They provided written informed consent (parental consent for children) to the procedure of the experiment, approved by local ethics committee.

Tasks

Delayed adjustment WM task

Stimuli were presented on a laptop

monitor (32°×19°) at a viewing distance of ~52 cm. A schematic representation of the task is shown in Figure 1A. In each trial, a sequence of coloured bars (2°×0,2°) was presented at screen centre on a grey background. Each bar was presented for 500 ms followed by a 500 ms blank interval prior to the presentation of the next bar. For the children, we used sequences of three bars, while adults viewed 4 bars.

The colours in each trial were selected randomly, with no repetition from five easily distinguished colours (red, yellow, green, blue, and purple). Minimum angular separation between the orientation of bars within the same sequence was 10°; the orientation were chosen randomly otherwise. Participants were asked to remember the orientation of each bar.

At the end of each trial, a *probe bar* oriented randomly, in the same colour as one of the bars in the sequence was presented. A circle surrounding this probe made it easier to distinguish from bars in the sequence to-be-remembered. Participants were instructed to use a rotating dial to match the orientation of the probe to that of the same coloured bar in the sequence. The black circle surrounding the probe item disappeared upon rotating the dial. Participants clicked on the dial once they had rotated the dial to their selected orientation.

Stimuli presented in any of the serial positions within the sequence were probed with equal probability and participants did not know beforehand which item would be tested. Children completed 90 trials while adult participants completed 200 trials. PD patients completed 100–200 trials depending on their availability.

Control tasks

Poor performance on the adjustment WM task might be due to factors other than the ability to maintain

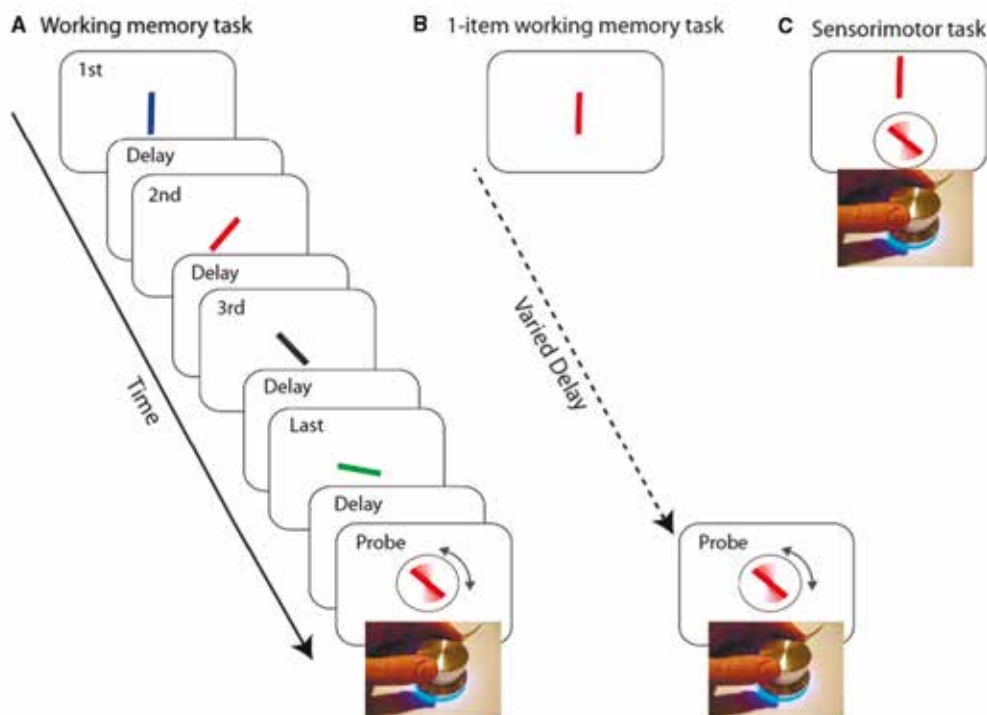


Figure 1. Tasks. (A) Working memory paradigm: A sequence of 4 coloured oriented bars (3 for children) were presented sequentially. Any of the bars could be probed by colour of the response stimuli. Participants were asked to adjust the orientation of the response stimuli to their memory of the orientation of the bar with same colour. (B) Control delay task: 1-item working memory task. A rotating dial is used to orient the probe bar (surrounded by circle) to match the orientation of the target bar presented following a delay which was varied to match the different delays for items at each serial position in the working memory task. (C) Control sensorimotor task: A rotating dial is used to orient the probe bar (surrounded by circle) to match the orientation of the target bar presented directly above the probe

four/three items. To control for some of these, the following tasks were administered in random order, across the adult participants, including PD patients.

In the *pre-cueing task*, one of a four bars was cued, with a 100% valid cue, at the beginning of each trial where participants later had to recall. This test the ability to pay attention and filter out the non-cued items (bars) presented in a sequence. Both young and healthy participants completed 200 trials of this task while PD patients completed 100–200 trials depending on their availability.

In the *1-item task* a single bar was presented, following by a delay matching the durations from presentation of the probed bar at different serial positions within the WM adjustment task (Figure 1B). This tests for the simple effect of time (delay) on WM recall precision. Both young and healthy participants completed 200 trials of this task while PD patients completed 100–200 trials depending on their availability.

In PD patients, children and a subset of healthy elderly participants (n=10), we also administered a *sensorimotor*

control task (25 trials), where a probe appeared on screen below a target bar and participants had to adjust the probe bar's orientation to match the orientation of the target which remained on screen until response (Figure 1C). This is particularly important in the context of testing PD patients who might have difficulties with dexterity in using the dial and children who might have continuing maturation of fine motor precision and sensorimotor co-ordination across the age range in our sample (Pehoski, Henderson, & Tickle-Degnen, 1997).

Digit span

All participants performed both forwards and backwards digit span where letter sequences of 2 to ≤8 with two sequences per list length, up to and including the span where participants failed.

Corsi spatial span

Elderly participants and PD patients also completed forwards and backwards Corsi spatial blocks. Spatial sequences of 2 to ≤8 were used, with two sequences per list length, up to and including the span where participants failed.

Analysis

Delayed adjustment WM and control tasks

Recall performance was defined as the difference in response angle from target angle (i.e., the probed item). Precision was defined as the reciprocal of the circular standard deviation of error response (Bays & Husain, 2008) with less variability corresponding to more precise memory.

Performance in the sensorimotor control task in children correlated with age. If one assumes that sensorimotor error and recall error in the WM task contribute independently to performance in the WM task, we can estimate recall precision, corrected for changes in sensorimotor performance by calculating precision as $1/\sqrt{\text{variance (WM error)} - \text{variance (sensorimotor error)}}$ (Burnett Heyes et al., 2012).

Digit and spatial span

We calculated span as the maximum sequence length which participants reported a minimum of one sequence per list length correctly. Half a score was deduced if participants performed only

one of two correct per sequence length.

Results

WM precision correlates with span, across different age ranges

We first examined whether precision measures of WM correlate with digit or spatial span tasks of memory in healthy participants. Interestingly the positive effects were with backwards span measures, not forwards. WM precision correlated with backwards digit span across the lifespan: in children ($r^2=.26$, $p=.028$; Figure 2A), young ($r^2=.612$, $p=.003$; Figure 2B) and elderly healthy participants ($r^2=.5$, $p=.026$; Figure 2C). Furthermore, WM precision correlated with backwards spatial span in elderly healthy people ($r^2=.65$, $p=.002$; Figure 2D). Thus WM precision correlated with traditional measures of WM, but only an index of «processing demand plus storage» – backwards span – rather than forwards span, which is considered a measure of simple storage. Moreover, there was no significant correlation between backwards and forwards digit or spatial spans and our control measures (1-item or 1-item pre-cue conditions) in children, young or elderly participants.

WM precision, but not span, is modulated by dopamine in PD patients

Working memory precision in newly diagnosed unmedicated PD patients was significantly impaired compared to 16 healthy age-matched controls from the 21 elderly participants tested, $t(26) = 2.77$, $p=.010$; Figure 3A. After being established on daily dopaminergic treatment for ~3 months, there was a significant increase in precision, $t(11) = 3.01$, $p=.012$, reaching levels comparable – and not significantly different – to normal levels on medication, $t(26) = 1.05$, $p=.3$.

Working memory impairments in PD patients pre-medication compared to healthy controls was demonstrable at all serial positions within the sequence (Figure 3B; main effect of group, $F(1,104) = 15$, $p<.001$). Post-medication, there was a significant improvement in performance compared to pre-medication, across all positions (main effect of medication, $F(1,11) = 9.08$, $p=.012$, main effect of serial po-

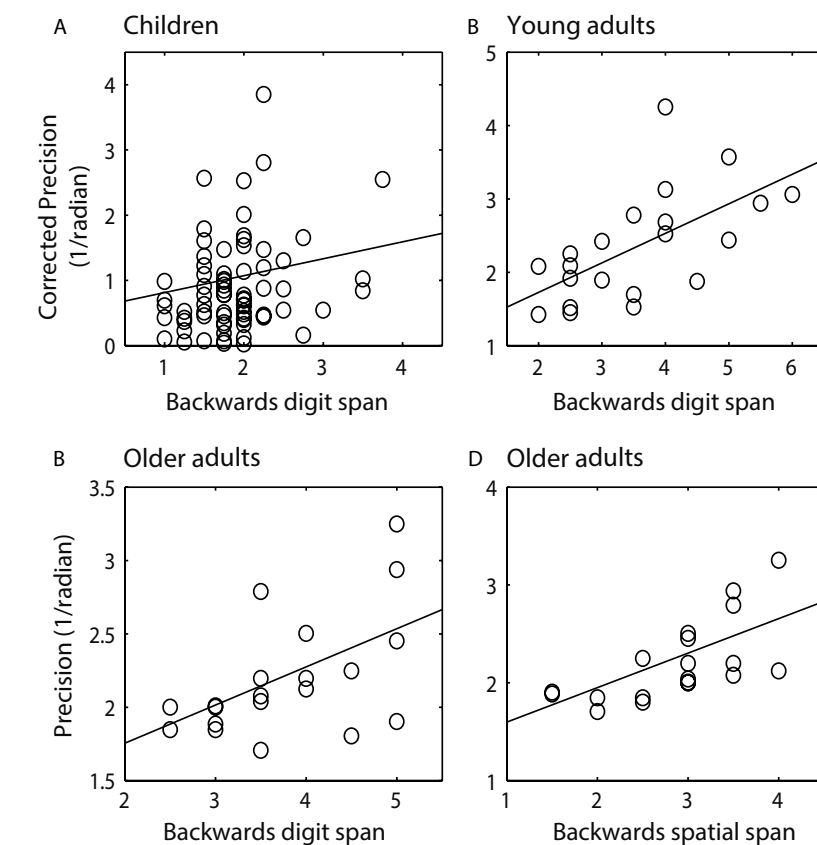


Figure 2. Relationship between span and precision of recall. Correlation between precision (corrected precision for children) and (A) backwards digit span in Children, (B) backwards digit span in Young adults, (C) backwards digit span in Older adults and (D) backwards spatial span in Older adults

sition, $F(3,33) = 12.6$, $p<.001$, with no significant interaction between medication and serial position: $F(3,33) = 2.5$, $p=.07$).

Parkinson's disease patients were also tested on forwards and backwards digit and spatial spans. Further, there was no significant impairment on these measures in patients pre-medication compared to healthy controls, on forwards digit ($p=.25$) and spatial span ($p=.78$) or backwards digit ($p=.44$) and spatial spans ($p=.84$). Furthermore, there was no significant improvement on dopaminergic medication in PD patients in either forwards digit ($p=.9$) or spatial span ($p=.6$), or backwards digit ($p=.8$) and spatial spans ($p=.21$; Figure 3C).

These findings demonstrate that although WM precision was impaired in PD patients pre-medication and later improved on medication, no such change in span measures was observed, suggesting that recall precision might be a more sensitive specifically when

dealing with small sample sizes and subtle changes in WM performance.

WM deficits in PD patients cannot be explained by impairments in attentional filtering, temporal decay or sensorimotor performance

To examine whether the differences in performance on our WM task in PD patients were caused by impairments in factors other than in WM, we investigated performance on our three control tasks. There was no significant difference in the attention filtering (by pre-cueing), decay over time (1-item memory), and sensorimotor control tasks in PD patients pre- versus post-medication, and compared to healthy controls. Thus, changes in WM precision in PD patients cannot be explained by changes in attentional filtering, temporal decay or sensorimotor ability in PD.

Discussion

The primary aim of the present study was to establish whether WM precision tasks might provide useful

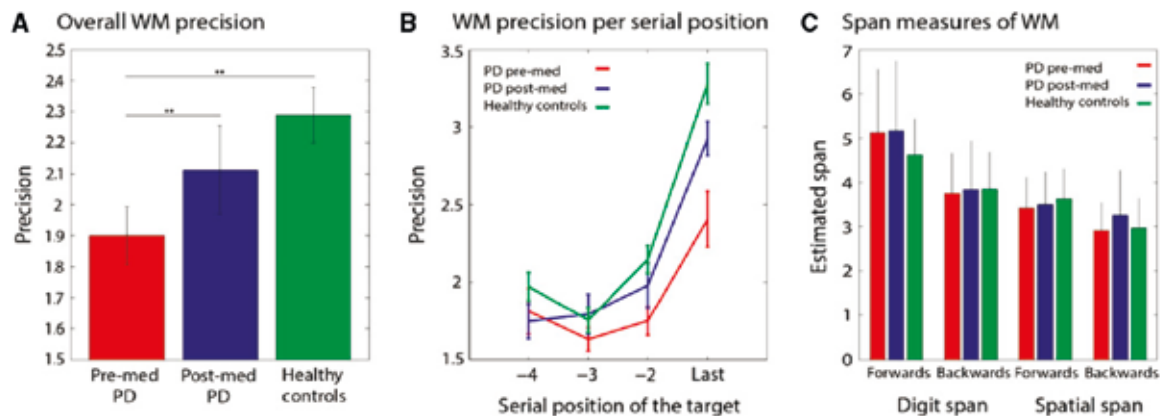


Figure 3. Precision of recall in Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. (A) Overall WM precision was significantly impaired in PD patients pre-medication and improved significantly after 3 months of dopaminergic medication. (B) Same pattern of findings was demonstrated at different serial positions of the target within the sequence. (C) There was no difference in forwards and backwards span measures of digit and spatial span in PD patients pre- and post-medication compared to healthy controls

measures in neuropsychological studies. The findings demonstrate a significant correlation between *backwards* – but not forwards – digit or spatial span and WM recall precision in healthy people. It has been suggested that forwards span measures short-term *storage*, while backwards span reflects storage *plus* processing demand (e.g., manipulation of information) within WM (Groeger et al., 1999). Although the distinction between backwards and forward tasks is debated (Rosen & Engle, 1997), here we observed a correlation between only the backwards span measures and delayed adjustment tasks performance, potentially pointing to different underlying mechanisms, as previously suggested.

Delayed adjustment tasks, such as the one used here to measure recall precision, do not simply rely on passive storage of single features. They also require maintenance of the correct conjunction of features belonging to an item *and* retrieval of one of the remembered features (here, orientation) when probed by another feature (colour). Thus, we would contend that the processing demands of such a task is beyond simple storage. Consistent with this view, our measure of WM using a delayed adjustment task demonstrated a correlation with backwards span.

If these measures correlate with one another, then why bother to use WM precision? Adjustment tasks of WM provide a means to examine the *qual-*

ity of information maintained in WM rather than classic binary measures, investigating how well the information is retained, rather than whether an item was remembered or not (Ma et al., 2014). Thus, these tasks potentially provide a more sensitive measure of WM with the potential to detect changes in performance when span tasks fail to do so. The second aim of our study was to compare WM precision and performance on backwards digit and spatial span, in a small group of PD, pre- versus post-medication, and compared to healthy controls.

Working memory precision was significantly impaired in PD patients pre-medication compared to healthy controls and importantly there was a significant improvement in recall precision after ~3 months of being established on a daily dopaminergic medication. Our findings on WM deficits associated with PD are supported by several studies (Morris et al., 1988; Owen et al., 1997; Postle et al., 1999). However, the role of disease progression on WM processes is highly complex and some investigations have failed to identify WM impairments in non-medicated mild PD patients using variants of span tasks (Owen et al., 1997; Owen et al., 1992; Owen, 2004). Using sensitive precision measures of WM, we were able to demonstrate deficits in WM associated with early stages of the disease.

The role of dopaminergic treatment on WM in PD patients is also unclear.

Dopamine has been shown to improve performance on spatial (Lange et al., 1992) and N-back WM tasks (Mattay et al., 2002) in PD patients, but other studies have failed to demonstrate any differences in WM between medicated versus non-medicated PD patients (Owen et al., 1992). In the current report, WM precision significantly improved in early, newly diagnosed PD patients, following only 3 months of dopaminergic medication. Crucially, however, there was no difference in digit or spatial span, either forwards or backwards, in PD patients pre- versus post-medication.

Taken together the findings from the present research suggest that measurements of recall precision provide a potentially useful tool that can aid researchers working on clinical populations, intervention studies and small sample sizes to detect WM deficits and their modulation by interventions. Importantly, this methodology provides a means to dissect out sources of error contributing to the pattern of performance. Using computational modelling, it is possible to gain further mechanistic insight into the nature of WM deficits (see Bays et al., 2009 for in depth description of the model and Zokaei, Heider et al., 2014; Zokaei, McNeill et al., 2014 for an example).

Acknowledgements

This research was supported by The Wellcome Trust. ■

References

1. Atkinson R., & Shiffrin R. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *The Psychology of Learning and Motivation*, 8, 13–113.
2. Baddeley A. (1986). *Working Memory*. (New edition) Oxford, UK: Clarendon Press.
3. Baddeley A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829–839. Doi: 10.1038/nrn1201.
4. Bays P.M., Catalao R.F.G., & Husain M. (2009). The precision of visual working memory is set by allocation of a shared resource. *Journal of Vision*, 9, 1–11.
5. Bays P.M., & Husain M. (2008). Dynamic shifts of limited working memory resources in human vision. *Science (New York, N.Y.)*, 321, 851–854. Doi: 10.1126/science.1158023.
6. Burnett Heyes S., Zokaei N., van der Staaij I., Bays P.M., & Husain M. (2012). Development of visual working memory precision in childhood. *Developmental Science*, 15, 528–539. Doi: 10.1111/j.1467-7687.2012.01148.x.
7. Conway A.R.A., Kane M.J., Bunting M.F., Hambrick D.Z., Wilhelm O., & Engle R.W. (2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin & Review*, 12, 769–786. Doi: 10.3758/BF03196772.
8. Cornoldi C., & Mammarella I.C. (2008). A comparison of backward and forward spatial spans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61, 674–682. Doi: 10.1080/17470210701774200.
9. Dujardin K., Degreef J.F., Rogelet P., Defebvre L., & Destee A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 246, 783–788. Doi: 10.1007/s004150050455.
10. Engle R.W., Tuholski S.W., Laughlin J.E., & Conway A.R. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, 128, 309–331. Doi: 10.1037/0096-3445.128.3309.
11. Fletcher P.C., & Henson R.N.A. (2001). Frontal lobes and human memory Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849–881. Doi: 10.1093/brain/124.5.849.
12. Gorgoraptis N., Catalao R.F.G., Bays P.M., & Husain M. (2011). Dynamic updating of working memory resources for visual objects. *The Journal of Neuroscience*, 31, 8502–8511. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0208-11.2011.
13. Groeger J.A., Field D., & Hammond S.M. (1999). Measuring memory span. *International Journal of Psychology*, 34, 359–363. Doi: 10.1080/002075999399693.
14. Kail R., & Hall L.K. (2001). Distinguishing short-term memory from working memory. *Memory & Cognition*, 29, 1–9. Doi: 10.3758/BF03195735.
15. Lange K.W., Robbins T.W., Marsden C.D., James M., Owen A.M., & Paul G.M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 394–404. Doi: 10.1007/BF02245167.
16. Ma W.J., Husain M., & Bays P.M. (2014). Changing concepts of working memory. *Nature Neuroscience*, 17, 347–356. Doi: 10.1038/nn.3655.
17. Mattay V.S., Tessitore A., Callicott J.H., Bertolino A., Goldberg T.E., Chase T.N., Weinberger D.R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51, 156–164. Doi: 10.1002/ana.10078.
18. Miller K.M., Price C.C., Okun M.S., Montijo H., & Bowers D. (2009). Is the N-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 711–717. Doi: 10.1093/arclin/acp063.
19. Morris R.G., Downes J.J., Sahakian B.J., Evenden J.L., Heald A., & Robbins T.W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 757–766. Doi: 10.1136/jnnp.51.6.757.
20. Muslimovic D., Post B., Speelman J.D., & Schmand B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239–1245. Doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.
21. Oberauer K., Lange E., & Engle R.W. (2004). Working memory capacity and resistance to interference. *Journal of Memory and Language*, 51, 80–96. Doi: 10.1016/j.jml.2004.03.003.
22. Oberauer K., Süß H.-M., Wilhelm O., & Wittman W.W. (2003). The multiple faces of working memory: Storage, processing, supervision, and coordination. *Intelligence*, 31, 167–193. Doi: 10.1016/S0160-2896(02)00115-0.
23. Owen A.M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 10, 525–537. Doi: 10.1177/1073858404266776.
24. Owen A.M., Iddon J.L., Hodges J.R., Summers B.A., & Robbins T.W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 35, 519–532. Doi: 10.1016/S0028-3932(96)00101-7.
25. Owen A.M., James M., Leigh P.N., Summers B.A., Marsden C.D., Quinn N.P., Robbins T.W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115, 1727–1751. Doi: 10.1093/brain/115.6.1727.
26. Pehoski C., Henderson A., & Tickle-Degnen L. (1997). In-hand manipulation in young children: Rotation of an object in the fingers. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 51, 544–552. Doi: 10.5014/ajot.51.7.544.
27. Peich M.-C., Husain M., & Bays P.M. (2013). Age-related decline of precision and binding in visual working memory. *Psychology and Aging*, 28, 729–743. Doi: 10.1037/a0033236.
28. Pertzov Y., Miller T.D., Gorgoraptis N., Caine D., Schott J.M., Butler C., & Husain M. (2013). Binding deficits in memory following medial temporal lobe damage in patients with voltage-gated potassium channel complex antibody-associated limbic encephalitis. *Brain*, 136, 2474–2485. Doi: 10.1093/brain/awt129.

*A full list of references is in the wording
Впервые опубликовано в «Journal of Neuropsychology», №9, 2015 г., стр. 319–329.*

Эффективность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике



С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Новые пероральные антикоагулянты, которые оказывают прямое ингибирующее действие на фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбин (дабигатран), сегодня все чаще применяют для профилактики инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). В рандомизированных контролируемых исследованиях они по крайней мере не уступали варфарину или превосходили его по некоторым показателям эффективности или безопасности. В проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, а также в ретроспективных когортных исследованиях были показаны сходные результаты лечения новыми пероральными антикоагулянтами в рандомизированных клинических исследованиях и в обычной клинической практике.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в европейских странах составляет около 2% и продолжает увеличиваться, в том числе в связи с «постарением» населения [1]. К числу основных осложнений ФП относят тромбоэмболии в сосуды головного мозга. ФП примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у таких пациентов характеризуется более тяжелым течением и более выраженной инвалидизацией, чаще рецидивирует и приводит к смерти [2].

Формирование тромба возможно в короткие сроки после развития аритмии, поэтому риск тромбоэмболических осложнений повышается не только при постоянной, но и при персистирующей и пароксизмальной ФП [3]. В связи с этим при определении целесообразности профилактики тромбообразования следует учитывать не форму ФП, а факторы риска тромбоэмболических осложнений (пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.), которые оценивают с помощью индекса CHA₂DS₂-VASc [4].

В контролируемых клинических исследованиях в целом у 2900 боль-

ных с ФП лечение варфарином в подобранной по МНО дозе привело к снижению относительного риска ишемического инсульта на 64% и по эффективности значительно превосходило антитромбоцитарную терапию (дополнительное снижение относительного риска на 39%) [5]. В настоящее время вместо варфарина у больных с неклапанной ФП все чаще применяют прямые пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран), которые оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие, применяются в стандартных дозах, не требуют регулярного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами [6]. По данным регистра GLORIA-AF, первые результаты которого были опубликованы в 2015 году, частота применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с впервые выявленной ФП превысила частоту назначения антагонистов витамина К как в Евро-

пе (52,4% и 37,8%, соответственно), так и в США (52,1% и 26,1%) [7]. Увеличение частоты применения новых пероральных антикоагулянтов было отмечено и в регистре GARFIELD-AF, который проводится в странах Европы, России, Азии, Северной и Южной Америки и др. Данные этого проспективного регистра свидетельствуют о том, что более трети больных с впервые выявленной ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений не получают антиромботическую терапию [8].

В рандомизированных контролируемых исследованиях (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) новые пероральные антикоагулянты не уступали антагонистам витамина К по эффективности и имели преимущества по безопасности, однако опыт их изучения в обычной клинической практике ограничен, поэтому Европейское агентство по лекарствам (EMA) предложило производителям провести проспективные наблюдательные исследования в «реальной жизни», чтобы дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях. Необходимость в подобных исследованиях опреде-

ляется тем, что условия проведения рандомизированных клинических исследований отличаются от обычной практики, что может способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, в том числе за счет жестких критериев отбора пациентов, регулярных визитов, обеспечивающих более высокую приверженность, постоянного мониторинга безопасности и т.п.

Постмаркетинговые исследования новых пероральных антикоагулянтов

Ривароксабан. Эффективность и безопасность ривароксабана (Ксарелто), ингибирующего фактор Ха, в дозе 20 мг один раз в день в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий изучали в исследовании ROCKET-AF у 14 264 больных (медиана возраста 73 года) с ФП и индексом CHADS₂ ≥ 2 (в среднем 3,5) [9–11]. В выборке пациентов, выполнивших протокол, лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином привело к снижению риска развития инсульта и системных эмболий на 21%, а также нескольких других конечных точек. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений и других нежелательных явлений достоверно не отличалась между двумя группами, однако лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений.

Недавно были опубликованы результаты XANTUS – международного, проспективного, наблюдательного исследования, в котором изучали результаты применения ривароксабана у больных с неклапанной ФП в обычной клинической практике [12]. Ценность этого исследования определяется тем, что данные, полученные в результате проспективного анализа, более надежны и позволяют снизить риск ошибок, которые возможны при ретроспективном анализе. В 311 центрах в различных странах мира, включая Россию, в это исследование были включены 6784 больных с ФП, которым назначали ривароксабан. Первичной целью ис-

следования было изучение безопасности препарата на основании частоты больших кровотечений, смерти от любых причин и любых других нежелательных явлений. Средняя длительность наблюдения составила 329 дней. У большинства больных (78,7%) ривароксабан применяли в дозе 20 мг один раз в день, реже (20,8%) – в дозе 15 мг один раз в день (в этой дозе препарат рекомендуют назначать пациентам с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин., что примерно соответствует III стадии хронической болезни почек). В исследовании ROCKET-AF средний индекс CHADS₂ составил 3,5, а 55% больных перенесли инсульт/системную эмболию или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе, в то время как в исследовании XANTUS средний индекс CHADS₂ равнялся 2,0 (у 76,8% больных – от 1 до 3; рис. 1), а доля пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе – 19,0%. Таким образом, средний риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий в исследовании XANTUS был ниже, чем в ROCKET-AF, и сопоставимым с таковым в исследованиях других новых пероральных антикоагулянтов, в том числе дабигатрана (RE-LY) и апиксабана (ARISTOTLE) [13, 14]. Более трети больных были в возрасте старше 75 лет (средний возраст – 71,5 года). Многие из них страдали сопутствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертонией (74,7%), сахарным диабетом (19,6%) и застойной сердечной недостаточностью (18,6%). Доля больных с пароксизмальной ФП (40,6%) и персистирующей или постоянной ФП (40,7%) была практически одинаковой.

Частота инсульта в исследовании XANTUS была низкой – 0,7% (против 1,7 на 100 пациенто-лет в исследовании ROCKET-AF). Сходные результаты были получены при анализе частоты других тромбоэмболических осложнений и смертности от любых причин (рис. 2). Частота больших кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, в исследовании XANTUS была ниже (2,1 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно), чем в исследовании ROCKET-AF (3,6

и 2,0 на 100 пациенто-лет). В то же время частота смертельных кровотечений, кровотечений из жизненно важных органов и внутричерепных кровотечений в двух исследованиях существенно не отличалась (0,2–0,7 и 0,2–0,8 на 100 пациенто-лет, соответственно) (табл. 1). У 96,1% больных на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного из таких исходов, как смерть от любых причин, большие кровотечения, инсульт/системная эмболия. Исследование XANTUS было открытым и неконтролируемым, а его целью было оценить, насколько результаты изучения перорального антикоагулянта в рандомизированном сравнительном исследовании могут быть воспроизведены в клинической практике. Частота ишемического инсульта и кровотечений в исследовании XANTUS была низкой, что подтверждает эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ФП. Дополнительным доводом в пользу безопасности препарата может служить редкость применения специальных препаратов для остановки кровотечения. Концентрат протромбинового комплекса, транексамовую кислоту и этамзилат назначали всего 6 пациентам, в то время как во всех остальных случаях для купирования большого кровотечения использовали только консервативные меры. Отсутствие специфических антидотов (в настоящее время они изучаются в клинических исследованиях) относят к недостаткам новых пероральных антикоагулянтов, хотя результаты исследования XANTUS показали, что необходимость в применении подобных средств в клинической практике отмечается редко. Следует также учитывать, что действие новых пероральных антикоагулянтов, в отличие от варфарина, прекращается в течение суток, поэтому введение антидота обосновано только в первые часы после приема последней дозы. В большинстве же случаев для «нейтрализации» действия антикоагулянта достаточно просто прекратить его прием.

Приверженность к лечению ривароксабаном в обычной клинической практике была высокой. Через 1 год

терапию этим препаратом продолжали 78,9% больных. При этом три четверти пациентов, включенных в исследование, сообщили, что они «очень удовлетворены» или «удовлетворены» назначенным препаратом. Основной причиной досрочного прекращения лечения (7,9% больных) были нежелательные явления. В других крупных исследованиях, проводившихся в клинической практике в разных странах (Канада, США и Австралия), частота прекращения терапии варфарином у больных с ФП через 1 год варьировалась от 32% до 74% [15–18]. Причинами более высокой приверженности к лечению ривароксабаном могут быть не только известные преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед варфарином, в частности отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, но и удобная схема применения (один раз в день) [19]. В пользу этого свидетельствуют результаты опроса более 1000 больных с ФП в нескольких европейских странах. Около 60% респондентов сообщили, что они хотели бы отказаться от мониторингования МНО, 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы новых пероральных антикоагулянтов, а 81% – отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки [20]. С. Coleman и соавт. [21] при регрессионном мета-анализе 29 исследований показали, что при применении сердечно-сосудистых препаратов два или три раза в день приверженность к лечению была значительно ниже ($p < 0,01$), чем при их приеме один раз в день. Сходные данные были получены и при анализе применения новых пероральных антикоагулянтов. Например, С. McNamee и соавт. оценивали приверженность к лечению ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном на основании аптечной базы данных более чем у 21 000 пациентов [22]. В течение 180 дней доля пациентов, у которых приверженность к антикоагулянтной терапии превышала 80%, в группе ривароксабана была достоверно выше, чем в двух других группах ($p < 0,001$). Высокую приверженность к лечению ривароксабаном

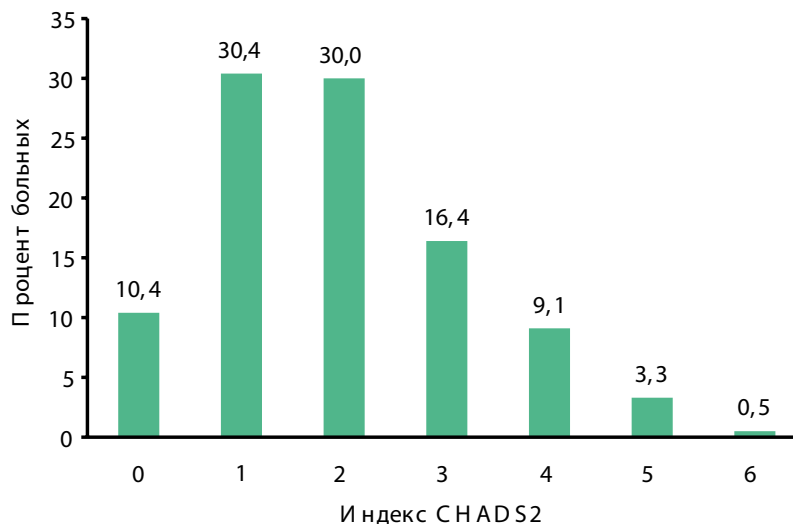


Рисунок 1. Распределение больных в исследовании XANTUS по индексу CHADS₂

Таблица 1. Частота кровотечений при лечении ривароксабаном в проспективном исследовании XANTUS

	n (%)	% в год (95% ДИ)
Большие кровотечения	128 (1,9)	2,1 (1,8–2,5)
• смертельные	12 (0,2)	0,2 (0,1–0,3)
• жизненно важные органы	43 (0,6)	0,7 (0,5–0,9)
• внутричерепные	26 (0,4)	0,4 (0,3–0,6)
• желудочно-кишечные	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• снижение Hb ≥ 2 г/дл	52 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
• трансфузия ≥ 2 ед. эритроцитной массы или цельной крови	53 (0,8)	0,9 (0,6–1,1)
Небольшие кровотечения	878 (12,9)	15,4 (14,4–16,5)

подтверждают результаты анализа дрезденского регистра, в который были включены 1204 пациента с неклапанной ФП [23]. Частота отмены препарата в течение первого года составила около 15%.

S. Tamao и соавт. в 5-летнем наблюдательном постмаркетинговом исследовании (PMSS) изучали безопасность ривароксабана на основании медицинской базы данных Министерства обороны США [24]. Большие кровотечения наблюдались у 478 из 27 467 больных с неклапанной ФП, получавших ривароксабан (2,86 на 100 пациенто-лет наблюдения). Пациенты с большими кровотечениями были старше и чаще страдали сопутствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и заболеванием почек. Чаще всего от-

мечали большое кровотечение из желудочно-кишечного тракта ($n=423$; 88%) и реже – внутричерепное кровотечение ($n=36$; 7,5%). Четырнадцать из 478 больных, перенесших большое кровотечение, умерли (в том числе 7 – от внутричерепного кровотечения). Соответственно, частота смертельных кровотечений была низкой (0,08 на 100 пациенто-лет), а средний возраст умерших пациентов составил 82,4 года. Частота больших кровотечений в постмаркетинговом исследовании, как и в исследовании XANTUS, была ниже, чем в исследовании ROCKET-AF, причем эта тенденция проявлялась во всех возрастных группах (рис. 3).

Дабигатран. Эффективность дабигатрана, ингибирующего тромбин, в профилактике ишемического инсульта была установлена в исследовании RE-LY у 18 113 пациентов с



Рисунок 2. Частота неблагоприятных исходов (на 100 пациенто-лет) при лечении ривароксабаном в исследованиях XANTUS и ROCKET-AF

неклапанной ФП [13]. В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий в группе варфарина составила 1,71% в год. При лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день она снизилась на 34% (1,11% в год; $p < 0,001$), а при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день была сопоставимой (1,54% в год). Применение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг два раза в день привело к достоверному снижению частоты как геморрагического ($p < 0,001$), так и ишемического ($p = 0,03$) инсульта, в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений ($p < 0,001$).

В последние 2 года опубликованы результаты нескольких крупных исследований, в которых изучали эффективность и безопасность дабигатрана в клинической практике. В один из анализов датского регистра были включены 2398 пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе, которые начали лечение дабигатраном в дозах 110 или 150 мг два раза в день [25]. Пациентов наблюдали в течение в среднем 12,6 месяцев. В выборке пациентов, которых переводили на лечение дабигатраном с варфарина, выявили увеличение риска инсульта/ТИА при применении дабигатрана в обеих дозах по сравнению с таковым

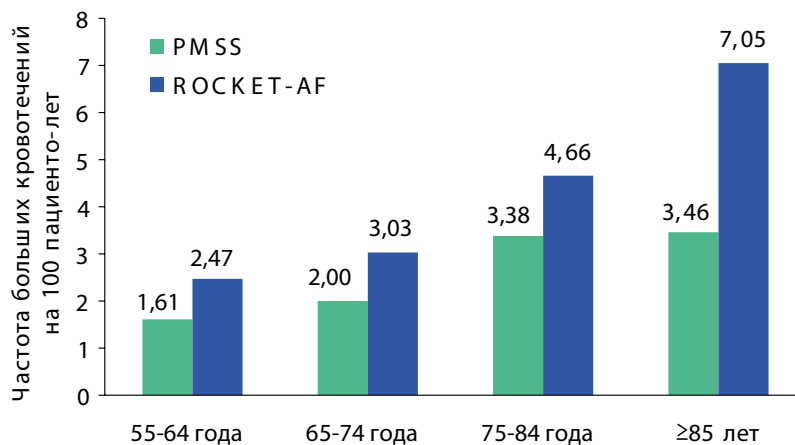


Рисунок 3. Частота больших кровотечений при лечении ривароксабаном в различных возрастных группах больных с ФП в исследованиях PMSS и ROCKET-AF

при продолжении терапии варфарином (110 мг: отношение шансов 1,99; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,42–2,78; 150 мг: 2,34; 95% ДИ 1,60–3,41). В то же время в выборке пациентов, которые впервые начали лечение дабигатраном или варфарином, частота инсульта/ТИА достоверно не отличалась между двумя группами.

В другом анализе датского регистра были сопоставлены результаты применения дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в сутки и антагонистов витамина К у 1612, 1114 и 49 640 пациентов с ФП, соответственно [26]. Риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений анализировали с помощью модели регрессии Кокса. Как и в предыдущем исследовании, пациентов стратифицировали с учетом предыдущего опыта применения

антагонистов витамина К. Следует отметить, что при выборе дозы дабигатрана врачи нередко не учитывали рекомендации, содержащиеся в инструкции по применению (выбор дозы соответствовал инструкции у 90,3% и 55,5% больных, получавших дабигатран в дозах 110 и 150 мг, соответственно). В частности, в дозе 150 мг два раза в день дабигатран назначали людям в возрасте старше 80 лет, больным с заболеваниями печени или почек или кровотечением в анамнезе. В выборке больных, которые ранее получали антагонисты витамина К, риск тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг два раза в сутки, был выше, чем в группе сравнения (отношение шансов 3,52, 95% ДИ 1,40–8,84 и 5,79; 95% ДИ 1,81–18,56, соот-

Тромбоэмболии		
Все пациенты	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	2,92 (1,68-5,07)
	Дабигатран 150 мг	3,79 (2,19-5,59)
Получавшие АВК	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	3,52 (1,40-8,84)
	Дабигатран 150 мг	5,79 (1,81-18,56)
Не получавшие АВК	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	0,95 (0,47-1,91)
	Дабигатран 150 мг	1,14 (0,60-2,16)
Кровотечения		
Все пациенты	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	2,29 (1,77-2,98)
	Дабигатран 150 мг	1,01 (0,60-1,68)
Получавшие АВК	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	3,30 (2,40-4,53)
	Дабигатран 150 мг	1,11 (0,46-2,67)
Не получавшие АВК	Варфарин	1,00
	Дабигатран 110 мг	1,13 (0,69-1,85)
	Дабигатран 150 мг	0,79 (0,41-1,54)

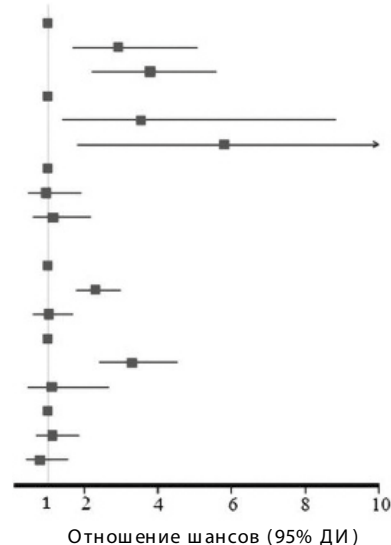


Рисунок 4. Скорректированный риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином (модель пропорциональных рисков Кокса). АВК – антагонисты витамина К

ветственно; рис. 4). В то же время у больных, которые впервые начали прием антикоагулянтов, риск тромбоэмболических осложнений был сходным в трех группах. Риск кровотечений увеличился только при лечении дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день у больных, которые ранее получали антагонисты витамина К. Таким образом, в двух когортных исследованиях переход с антагонистов витамина К на дабигатран у больных, перенесших инсульт/ТИА, ассоциировался с увеличением риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Причина этих неожиданных результатов неясна. Тем не менее, авторы рекомендовали соблюдать осторожность при замене антагонистов витамина К на дабигатран у больных с ФП.

В США в очень крупном исследовании анализировали частоту неблагоприятных исходов при лечении дабигатраном или варфарином у 134 414 пожилых пациентов с ФП (37 587 пациенто-лет наблюдения), получавших медицинскую помощь в рамках программы Medicare [27]. При лечении дабигатраном по сравнению с варфарином было выявлено снижение риска развития ишемического инсульта (отношение шансов 0,80; 95% ДИ 0,67–0,96), внутричерепного кровотечения (0,34; 0,26–0,46) и смерти (0,86; 0,77–0,96). Риск острого инфаркта миокарда достоверно не

отличался между двумя группами, в то время как риск развития большого желудочно-кишечного кровотечения при лечении дабигатраном увеличился на 28% (1,28; 1,14–1,44). Выявленные различия были более выраженными при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день, в то время как при лечении препаратом в дозе 75 мг два раза в день (доза, зарегистрированная в США у пациентов с почечной недостаточностью) риск неблагоприятных исходов был сопоставимым с таковым в группе варфарина (за исключением снижения риска внутричерепного кровотечения при лечении дабигатраном).

В другом когортном ретроспективном исследовании с помощью модели регрессии Кокса сравнивали риск кровотечений при лечении дабигатраном (n=1302) и варфарином (n=8102) у больных с ФП, начавших антикоагулянтную терапию в течение 60 дней после установления диагноза [28]. Лечение дабигатраном ассоциировалось с более высоким риском любых кровотечений (1,30; 95% ДИ 1,20–1,41), больших кровотечений (1,58; 95% ДИ 1,36–1,83) и желудочно-кишечных кровотечений (1,85; 95% ДИ 1,64–2,07) по сравнению с варфарином, однако риск внутричерепных кровотечений был достоверно ниже в группе дабигатрана (0,32; 0,20–0,50). Увеличение риска больших кровотечений и желу-

дочно-кишечных кровотечений было выявлено во всех подгруппах пациентов, особенно у афроамериканцев и больных с хронической болезнью почек. Следует отметить, что в последней группе следует осторожно применять любые антикоагулянты, учитывая более высокий риск не только тромбоэмболических осложнений, но и кровотечений [29].

Н. Chang и соавт. изучали частоту желудочно-кишечных кровотечений в ретроспективном когортном исследовании при лечении варфарином (n=39 607), ривароксабаном (n=1649) и дабигатраном (n=4907) [30]. Пациенты группы дабигатрана были старше больных двух других групп. Частота желудочно-кишечных кровотечений была самой высокой при лечении дабигатраном и самой низкой при применении ривароксабана (9,01, 3,41 и 7,02 на 100 пациенто-лет в группах дабигатрана, ривароксабана и варфарина, соответственно). Однако при внесении поправки на различные ко-факторы достоверной разницы риска желудочно-кишечных кровотечений между группами не выявили. В другом ретроспективном когортном исследовании также не было отмечено существенной разницы риска желудочно-кишечных кровотечений при лечении новыми пероральными антикоагулянтами (ривароксабаном и дабигатраном) и варфарином [31].

Заклучение

В Европе и США новые пероральные антикоагулянты постепенно вытесняют антагонисты витамина К в профилактике инсульта у больных с клапанной ФП, что отражает высокую эффективность и безопасность прямых ингибиторов факторов свертывания крови, установленные в рандомизированных контролируемых исследованиях, и удобство их применения, в частности отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании МНО, а также более низкий риск вза-

имодействия с другими препаратами по сравнению с варфарином. Результаты наблюдательных проспективных и ретроспективных когортных исследований в целом подтверждают безопасность и эффективность новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике. Например, в проспективном исследовании XANTUS была продемонстрирована низкая частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений при лечении ривароксабаном у больных с ФП и высокая приверженность к антикоагулянтной терапии. Резуль-

таты ретроспективных когортных исследований дабигатрана были неоднозначными. Так, в двух исследованиях, проводившихся в Дании, было отмечено некоторое ухудшение результатов лечения при назначении дабигатрана больным, которые ранее уже получали антагонисты витамина К. Интерпретировать эти данные следует осторожно, так как они были получены в нерандомизированных исследованиях, что не исключает возможность системной ошибки, например, связанной с отбором пациентов. ■

Список литературы

1. Stroke Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001486.
2. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2012; 33: 2719–47.
3. Явелов И.С., Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. *Клин. фармакол. тер.* 2011; 20 (3): 64–70.
4. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137 (2): 263–72.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146 (12): 857–67.
6. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cleveland J.C. Jr, Cigarroa J.E., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1–e76.
7. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.C., Dubner S.J., et al. Antithrombotic treatment patterns in 10 871 patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry, phase II. *Am J Med* 2015 Aug 1. pii: S0002-9343(15)00687-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013. [Epub ahead of print].
8. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.-P., Fitzmaurice D.A., Goldhaber S.Z., Goto S., et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *PLoS ONE* 2013; 8 (5): e63479.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., et al.; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–91.
10. Hankey G., Patel M., Stevens S. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET-AF. *Lancet Neurol* 2012; 11 (4): 315–22.
11. Моисеев В.С., Чельцов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCKET-AF и J-ROCKET-AF. *Клин. фармакол. тер.* 2012; 21 (3): 32–8.
12. Camm A.J., Amarencu P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., et al., on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015 Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print].
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
15. Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M., Paterson J.M., Juurlink D.N. Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1687–9.
16. Song X., Sander S.D., Varker H., Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 245–53.
17. Bushnell C.D., Olson D.M., Zhao X., et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011; 77: 1182–90.
18. Simons L.A., Ortiz M., Germanos P., Calcino G. Persistence on warfarin in patients with atrial fibrillation: experience in Australia 2006–2009. *Australian Family Physician* 2013; 42 (9): 659–61.
19. Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клин. фармакол. тер.* 2014; 23 (4): 23–8.
20. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A., Oberdiek A.M., Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). *Annual Congress of the European Society of Cardiology, Munich, 2012.*
21. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (5): 669–80.
22. McHorney C.A., Crivera C., Laliberté F., Nelson W.W., Germain G., Bookhart B., et al. Adherence to non-VKA oral anticoagulant medications based on the pharmacy quality alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015 Oct 22: 1–7.

23. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015; 17 (4): 530–8.
24. Tamayo S, Peacock F, Patel M, Sicignano N, Hopf K.P, Fields L.E., et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38 (2): 63–8.
25. Larsen T.B, Rasmussen L.H., Gorst-Rasmussen A., Skjøth F, Lane D.A., Lip G. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: A nationwide cohort study. *Amer J Med* 2014; 127: 1172–8.
26. Sorensen R., Gislason G., Torp-Pedersen C., et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013; 3:e002758.
27. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Zhang R., Southworth M.R., Levenson M., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131 (2): 157–64.
28. Hernandez I., Baik S.H., Piñera A., Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015; 175 (1): 18–24.
29. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клин. фармакол. тер.* 2015; 24 (3): 5–11.
30. Chang H.Y., Zhou M., Tang W., Alexander G.C., Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015 Apr 24; 350:h1585. doi: 10.1136/bmj.h1585.
31. Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C., Heien H., Haas L.R., Crown W., Shah N.D. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015 Apr 24; 350:h1857.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакология и терапия», 24 (5), 2015 г., стр. 11–16.

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, пикноциклическая периферическая отечность, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоподтек, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, обморок, кровотечение из урогенитального тракта, носовое кровотечение, зуд, сыпь, экхимоз, 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 эноксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождающийся дополнительными эффектами в отношении протромбинное время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Особые 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 механизмов.

Форма выпуска и упаковка. По 14 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из Ац/П/П или Ац/П/ВХ/П/ВДХ 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.

№ AC S-16019005 от 07.04.2012

№ AC S-16019006 от 07.04.2012

Регистрация № 2860 от 27.12.2012г. до 07.04.2015г.

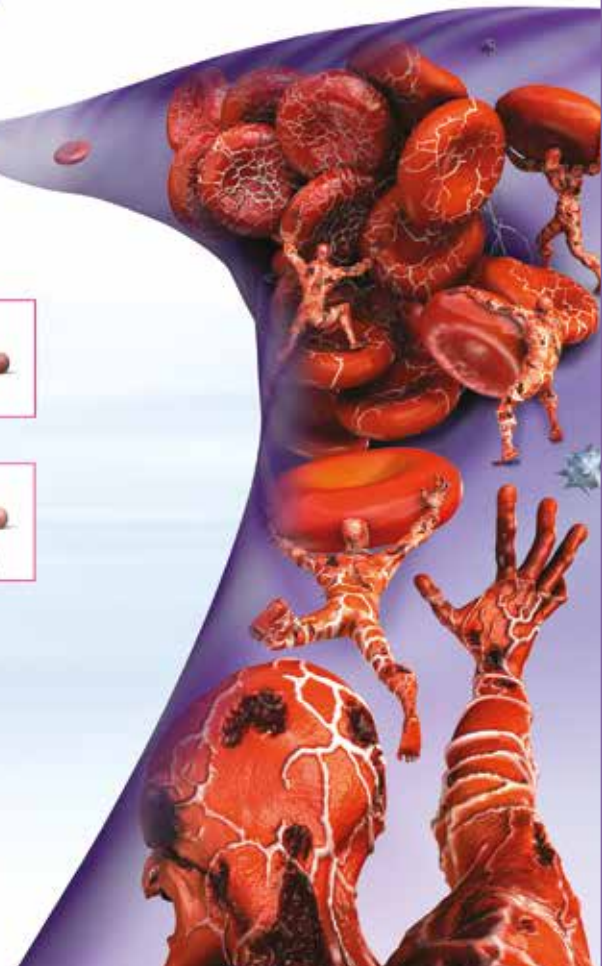
LSCA-SM 2014-01-23-0131

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)



Гетерогенность мигрени (клинический семейный случай)



Е.В. Лукина, О.А. Лукина
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Одной из самых часто встречаемых жалоб в неврологической и общемедицинской практике является головная боль. Около половины населения планеты предъявляют жалобы на головные боли различного характера и тяжести. 2/3 населения предъявляли подобные жалобы хотя бы раз в жизни (Hardt J. et al, 2008, Маркус Д.А., 2010). Головная боль оказывает свое негативное влияние и на самого пациента, и на его окружение, ухудшая качество жизни. Даже те немногочисленные люди, никогда не испытывающие головную боль, не понаслышке знают, что это такое.

Основными диагностическими методами цефалгий являются Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью, 3-его пересмотра (разработанная Международным обществом головной боли, 2013), которая содержит основные диагностические критерии известных форм головной боли, и Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли для врачей общей практики (Стайнер Т.Дж. с соавт., 2010).

В соответствии с МКГБ-3 все головные боли подразделяют на первичные и вторичные. Первичные цефалгии встречаются значительно чаще (до 90–95%) вторичных и органическую причину не выявляют. Вторичные формы головных болей возникают на фоне какого-либо органического процесса головного мозга, других структур, расположенных в области головы и шеи, системных заболеваний. Кроме того, в отдельную группу выделяют краниальные невралгии и лицевые боли. (Яхно Н.Н. с соавт., 2011).

Первичные головные боли диагностируются исключительно клинически. Дополнительные методы обследования не являются обязательными, т.к. никаких специфиче-

ских изменений не выявляют. Однако, необходимость в их проведении, безусловно, велика, т.к. позволяет исключить вторичный характер цефалгии.

Мигрень относится именно к первичным формам страдания. Частота встречаемости мигрени достигает 6% среди мужчин и 18% среди женщин (Rasmussen B.K. et al., 1991). Т.е., фактически каждый четвертый житель планеты страдает мигренью. По распространенности мигрень уступает головным болям напряжения, значительно превосходя их по тяжести состояния и социальной дезадаптации.

В списке ВОЗ среди заболеваний, вызывающих значительную нетрудоспособность, мигрень входит в число первых 20 заболеваний в популяции (занимает 19 место) и 12 место среди женщин (Маркус Д.А., 2010). Несмотря на то, что в последние десятилетия пересмотрены взгляды на этиопатогенетические, клинические, диагностические аспекты мигрени, получены новые данные по лечению этого заболевания, к огромному сожалению, остается много вопросов по этой проблеме. В настоящее время во многих странах мира, в том числе и в России к специалистам обращается лишь треть страдающих данным недугом,

так как лечение мигрени не удовлетворяет всех страждущих. Это связано со многими причинами. В том числе, со сложностью постановки диагноза вследствие клинической гетерогенности этого заболевания. Приступы мигрени могут отличаться наличием ауры или ее отсутствием, типом клинических изменений в момент ауры, наличием и характером продромы и постдромы пароксизма, клиническими проявлениями самого приступа, коморбидной симптоматикой. Приступы отличаются длительностью, частотой, тяжестью, триггерными факторами. На характер и тяжесть приступов влияют гендерные факторы, гормональный фон женщины. Все это и обуславливает не только индивидуальность приступов мигрени у каждого конкретного человека, но и особенности различных приступов у одного и того же пациента. И именно от индивидуальных особенностей зависит тактика ведения больного. Поэтому наиболее действенными на сегодняшний день являются стратифицированные подходы к лечению. И в этой ситуации важно понимание того факта, что мигрень – это не просто периодически повторяющиеся приступы головной боли, а хроническое заболевание нервной системы, требующее особого вни-

мания не только со стороны медиков, но и со стороны пациентов и их близкого окружения.

Под нашим наблюдением находилась пациентка О., 68 лет. При осмотре пациентка предъявляла жалобы на периодические выпадения участков полей зрения, вспышки в различных участках полей зрения, что сопровождалось тошнотой, с последующей диффузной головной болью умеренной интенсивности (5–6 баллов по ВАШ). Выше описанные состояния иногда сопровождалось повышением АД до 150/90 мм рт. ст., которое нормализовывалось достаточно быстро на фоне приема гипотензивных препаратов. Данные состояния возникали с частотой 3–4 раза в неделю на фоне изменения погодных условий, высокогорья, нарушения сна, стрессовых факторов.

Из анамнеза известно, что подобные жалобы стали беспокоить пациентку с 35-летнего возраста. В то время после зрительных феноменов с частотой 1 раз в 2–3 месяца возникали кратковременные эпизоды дисфазии, которые купировались самостоятельно после отдыха. Пациентка, являясь медицинским работником, связывала их с перенесенными ранее многократными общемозговыми анестезиями. При этом в неврологическом статусе общемозговой и очаговой симптоматики не отмечалось.

На момент осмотра пациентка в сознании, контактна, в месте, времени, собственной личности ориентирована правильно, эмоционально лабильна. Со стороны черепных нервов без особенностей. Двигательных расстройств нет. Глубокие рефлексы живые, симметричные. Патологических стопных знаков нет. Мышечный тонус с тенденцией к диффузному снижению. Чувствительных нарушений нет. Координаторная сфера достоверно не расстроена. Тазовые функции контролирует. Менингеальных знаков нет.

По данным МРТ головного мозга выявляется картина единичных очаговых изменений в веществе головного мозга дистрофического характера, признаки умеренной наружной

заместительной гидроцефалии. По данным МРТ артерий головного мозга выявляется картина варианта развития Виллизиева круга, признаки гипоплазии левой позвоночной артерии. По данным дуплексного сканирования сосудов головы и шеи выявляется спазм левой средней мозговой артерии, гемодинамически незначимый стеноз общей сонной, левой внутренней сонной, правой наружной сонной и правой подключичной артерий. Признаки экстравазального влияния на левую позвоночную артерию малого диаметра, обусловленного остеохондрозом шейного отдела позвоночника, в сегменте V2. Что подтверждается рентгенограммами шейного отдела позвоночника – остеохондроз с резко выраженными признаками функциональной нестабильности.

При уточнении семейного анамнеза, у дочери пациентки, 42 лет, отмечаются периодические (1 раз в 3–4 месяца) интенсивные (7–8 баллов по ВАШ) головные боли в половине головы, сопровождающиеся тошнотой, фото- и фонофобией. Перед приступом отмечаются зрительные феномены (в виде вспышек, концентрического сужения полей зрения) и элементов дисфазии в течение 20–30 минут. Кроме того, с частотой 1 раз в месяц наблюдаются подобные зрительные и дисфазические эпизоды без последующей интенсивной головной боли. Выше описанные интенсивные головные боли дочь нашей пациентки впервые отметила в возрасте 22 лет во время беременности. В неврологическом статусе очаговой и общемозговой неврологической симптоматики нет. Выявляются умеренно выраженные вегетативные расстройства, периодическая головная боль напряжения. По данным МРТ очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. По данным дуплексного сканирования сосудов головы и шеи отмечается умеренный спазм правой средней мозговой артерии, признаки экстравазального влияния на правую позвоночную артерию.

У внучки нашей пациентки, 19 лет, также отмечаются интенсивные головные боли в лобно-глазнично-

височных областях (7–8 баллов по ВАШ), сопровождающиеся тошнотой, фото- и фонофобией. Выше описанные головные боли беспокоят с 16 лет. Но в детском возрасте отмечался синдром укачивания в автомобиле. Кроме того, у девочки имеются выраженные проявления синдрома вегетативной дисфункции в виде сердцебиения, носовых кровотечений, ортостатических головокружений, липотимий, а также головные боли напряжения. В неврологическом статусе очаговых и общемозговых симптомов нет. По данным МРТ очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. По данным дуплексного сканирования сосудов головы и шеи выявлены признаки умеренного экстравазального влияния на левую позвоночную артерию в сегменте V2 (в области атланта-окципитального сочленения). Скорости кровотока по всем артериям головы в пределах нормальных значений.

Наша пациентка находится на учете у невролога с диагнозом – хроническая ишемия головного мозга, транзиторные ишемические атаки в анамнезе. У внучки пациентки выставлен диагноз вегетативной дисфункции, пароксизмальное течение. У дочери больной установлен диагноз мигрени с аурой. Проанализировав выше изложенное, мы пришли к заключению.

Диагноз мигрени с аурой, выставленный дочери нашей пациентки, соответствует основным критериям. У нее отмечалось несколько приступов интенсивной локальной головной боли. Причем локализация ее от приступа к приступу менялась. Цефалгия сопровождалась тошнотой, фото-, фонофобией. За 20–30 минут до развития боли выявлялась стереотипная аура. Причем симптомы ауры возникали последовательно, сначала офтальмические, затем дисфазические. По данным параклинических обследований явных симптомов органического поражения головного мозга не выявлено. Пол пациентки, возраст дебюта заболевания соответствует классическим представлениям о мигрени. Наличие дефекта межпредсердной

перегородки, выявленного при профилактическом осмотре, является коморбидным в отношении данного заболевания.

У внучки нашей пациентки отмечалось более 5 приступов локальной головной боли с тошнотой, иногда рвотой, фото-, фонофобией. Характерна смена локализации очага боли. Приступ длился от 8 до 12 часов, провоцировался физической и умственной нагрузкой. Интенсивность головной боли при различных приступах неодинакова, от 5–6 до 8 баллов по ВАШ. По данным параклинических исследований явные симптомы органического поражения головного мозга также отсутствуют. Пол и возраст дебюта также соответствует классическим представлениям о мигрени. На основании основных критериев диагностики внучке пациентки можно выставить диагноз мигрени без ауры. Наличие у матери диагноза мигрени с аурой подтверждает наше предположение. Имеющаяся у девочки вегетативная дисфункция не опровергает диагноз, а является коморбидным заболеванием при мигрени. С другой стороны, наличие мигрени по своей сути уже предполагает изначальную неполноценность вегетативной регуляции. Поэтому факторы, нарушающие ее регуляторную способность, вызывают дисбаланс вегетативной иннервации.

Мигрень – это заболевание, не имеющее возраста, половой предрасположенности, склонностей к определенному климату. Она возникает

как у детей подросткового возраста, беременных женщин, так и у пожилых людей постклимактерического возраста. В целом по возрастной группе головные боли встречаются реже, но чаще представлены симптоматическими формами и может вызывать диагностические сложности. Характер приступов мигрени в этой группе отличается от классических. С возрастом чувствительность к боли снижается и интенсивность цефалгий уменьшается до так называемой «обезглавленной мигрени», когда мигренозная атака состоит лишь из мигренозной ауры (Bigal M.E., Lipton R.B., 2008). У нашей пациентки имеется стереотипная офтальмическая аура, после которой отмечается давящая диффузная головная боль, сопровождающаяся тошнотой, фото-, фонофобией. Общее состояние ухудшается при физической и умственной нагрузке, вызывая нарушение адаптации. У женщин существует взаимосвязь между течением мигрени и наступлением менопаузы. У части пациенток мигрень во время менопаузы сохраняет прежнее течение, а у 7% – даже ухудшается. При наличии гинекологической патологии и приема заместительной гормональной терапии течение мигрени также меняется (Sarchielli P., 2006). У нашей пациентки в возрасте 35 лет (возраст дебюта мигрени) была прооперирована миома матки с дальнейшим курсом заместительной терапии.

При диагностике мигрени необходимо решить, является ли

мигрень первичной (нозологической формой), вторичной или имеет смешанный характер? В случае если симптомы мигрени впервые появляются в тесной связи с другим заболеванием, которое является причиной этих симптомов, мигрениподобные пароксизмы следует определять как вторичные. В этом нам помогли параклинические методы исследования, которые не выявили выраженных органических проявлений поражения головного мозга, которые могли вызвать подобную клинику. Т.к. мигрень с аурой связана с повышенным риском развития ишемического инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний, то имеющиеся в анамнезе транзиторные ишемические атаки диагноз мигрени не опровергают. Дополнительным критерием для постановки диагноза у нашей пациентки является наличие семейного анамнеза, причем по женской линии.

Таким образом, под нашим наблюдением оказались три поколения одной семьи, у которых отмечались не только межиндивидуальные, но и внутрииндивидуальные различия течения заболевания. Кроме того, выявляется так называемый феномен антицепапии, когда в каждом последующем поколении клинические проявления наследственного заболевания проявляются в более раннем возрасте и более агрессивно. Все это подтверждает гетерогенность приступов мигрени и многоликость ее проявлений. ■

Список литературы

1. Боль (практическое руководство для врачей) / Под редакцией Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011; 512 с.
2. Маркус Д.А. Головная боль / Перевод с англ. под редакцией проф. Г.Р. Табеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 224 с.
3. Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р. И др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. М.: ООО «ОГИИ. Рекламная продукция», 2010; 56 с.
4. Bigal M.E., Lipton R.B. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (3): 301–308.
5. Hardt J., Jacobsen C., Goldberg J., Nickel R., Buchwald D. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Medicine* 2008; in press.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). International Headache Society, 2013. *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808.
7. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157.
8. Sarchielli P., Mancini M.L., Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging* 2006; 23 (6): 461–89.

Впервые опубликовано в журнале «Бюллетень медицинских Интернет-конференций», Том 5, выпуск 3, 2015 г., стр. 168–170.

Клинический случай острого сфеноидита в практике невролога



С.В. Нестерова, Ж.И. Савинцева
ФГБУ науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург

Цель. Отметить клинические особенности острого сфеноидита, а также характеристики методов нейровизуализации.

Материал и методы. В статье описан клинический случай острого сфеноидита у пациента, обратившегося к неврологу за консультацией с единственной жалобой на головную боль.

Результаты. Нетипичные проявления и невыраженная клиническая симптоматика вызвали определенные трудности в диагностике. Благодаря тщательному анализу и последующей интерпретации клинических данных, своевременно проведенному нейровизуализационному исследованию (МРТ), пациентке был поставлен правильный диагноз, а вовремя выполненное хирургическое лечение обеспечило благоприятный исход при лечении данного заболевания, что позволило избежать серьезных осложнений.

Выводы. Данное клиническое наблюдение демонстрирует актуальность своевременной диагностики вторичных головных болей, несмотря на их низкую частоту встречаемости.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта №15-06-10816.

Головная боль (ГБ) может быть симптомом различных заболеваний. Вторичные формы ГБ (обусловленные органическими поражениями головного мозга или других органов и систем) составляют 2–5%. Преобладают первичные формы ГБ (когда не удается выявить органическую причину боли) – 95–98% всех форм цефалгий. Однако в 1–4% головная боль является симптомом тяжелого угрожающего жизни заболевания. Несмотря на то, что процент вторичных ГБ невелик, часто их диагностика представляет сложность [1–8].

Причиной вторичной головной боли может быть сфеноидит. **Сфеноидит** – воспаление клиновидной пазухи, может быть острым или хроническим. Клиновидная пазуха (синоним: основная, сфеноидальная) – это одна из околоносовых пазух, наряду с лобными, гайморовыми, решетчатными. Сфеноидит плохо диагностируется, часто правильный диагноз ставится только в случае возникновения осложнений, поскольку симптоматика со стороны полости носа скудная, а рентгенологическое исследование является ма-

лоинформативным, так как клиновидная пазуха занимает срединное положение в костных структурах основания черепа и при рентгенографии на нее накладываются тени костных и мягкотканых структур головы, располагающихся спереди и позади пазухи. Чтобы визуализировать основную пазуху при рентгенографическом исследовании необходимо применять специальные укладки, отличные от тех, что обычно применяют в общей практике для диагностики патологии гайморовых и лобных пазух. Полное представление о состоянии основной (клиновидной) пазухи можно получить только с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ. Магнитно-резонансная томография в этом случае менее информативна по сравнению с КТ [9–13].

Головная боль может быть единственной жалобой при сфеноидите, что создает значительные трудности в диагностике заболевания. Головная боль (ГБ) при сфеноидите чаще локализуется в затылочной или в теменной области, реже в области лба или в височных областях.

Наглядно особенности течения заболевания, диагностическую тактику демонстрирует следующий клинический случай. Представлено клиническое наблюдение из практики врача-невролога острого гнойного сфеноидита у пациента с ведущей жалобой на одностороннюю головную боль в височной области.

Пациент А., женщина 34 лет, неработающая, обратилась за консультацией к неврологу с жалобами на сильную головную боль в области правого виска, беспокоившую ее в течение пяти дней. ГБ возникла впервые в жизни, через неделю после перенесенного острого респираторного заболевания (ОРЗ). Интенсивность головной боли по шкале ВАШ (визуально аналоговой шкале боли) была 8 баллов. По характеру боль была «сжимающей», «давящей». Боль усиливалась при наклонах головы, при этом появлялось ощущение похожее на ощущение от попадания воды в нос. Головная боль начиналась с утра, усиливалась при обычной физической нагрузке, облегчалась в положении лежа, помогал сон.

Анамнез болезни: примерно с 22 мая 2014 г., т.е. за 18 дней до дня обращения за консультацией, переносила ОРЗ. Повышения температуры тела не было. Был конъюнктивит правого глаза, заложенность левого уха. Потом пропал голос, принимала нimesил в виде порошка в течение 5 дней и голос восстановился. С 5 июня появились вышеуказанные жалобы на головную боль. Воспалительных явлений со стороны глаза и уха уже не было. Обращалась повторно к ЛОР-врачу, при рентгенографии пазух носа патология не была выявлена и диагноз ЛОР-патологии был исключен. Обращалась к неврологу в медицинский центр. Был поставлен диагноз «Мигрень», назначен релпакс, от приема которого эффекта не было.

Из анамнеза жизни: с 2005 г. периодически обращалась к врачам с жалобами астенического спектра, был поставлен диагноз: «Цервикальная миелоишемия С3–С4 с корешковым синдромом С3–С4, С5–С6, с дистоническими явлениями в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ)». В 2013 г. консультирована эндокринологом, наблюдалась с диагнозом: «Субклинический гипотиреоз. Нарушение менструального цикла, синдром преждевременного истощения яичников». Получала эутирокс, ледис формула, последние 3 месяца – джес.

Перенесенные инфекционные заболевания, кроме нечастых ОРЗ, отрицает. Травмы, воспалительные заболевания ЦНС отрицает. Наследственность по головным болям и другим заболеваниям неотягощена.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Астенического телосложения. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Темные круги под глазами. Температура тела нормальная. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД – 16 в минуту. Пульс 70 ударов в минуту, ритмичный. АД – 110/70 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Лимфатические узлы не увеличены. Стул и мочеиспускание в норме.

Неврологический статус: сознание ясное. Предъявляет многочисленные жалобы, многословна, непоследовательна в изложении. Че-

репно-мозговые нервы: Поля зрения не ограничены. Зрачки равные, D=S. Реакция на свет живая. Движения глазных яблок не ограничены.

Диплопии нет. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Глоточные рефлексы в норме. Зрение, слух, обоняние не нарушены. Височно-нижнечелюстные суставы без особенностей.

Пальпация скальпа, надавливание на точки в проекции околоносовых пазух, пальпация точек выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. Отечности в области височных артерий нет, пальпация безболезненная. Пальпация мышц шеи и остистых отростков шейных позвонков безболезненная. Активные движения в полном объеме. Контрактур нет. Мышечный тонус в норме. Сила мышц полная. Сухожильные рефлексы с конечностей: оживлены, D=S. Патологических стопно-кистевых знаков нет. Чувствительность (тактильная, болевая) не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Походка в норме. Положение тела нормальное. Ригидности затылочных мышц нет. Менингеальные знаки отрицательные.

Из предоставленных на момент осмотра обследований: МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 2010 г. (Рис. 1а, б). Заключение: МРТ изменений головного мозга не выявлено. Низкое положение миндалин мозжечка. Околоносовые пазухи дополнительных образований не содержат. МРТ шейного отдела позвоночника от 2010 г.: Остеохондроз С3–С4: дорзальная диффузная протрузия на 1,8 мм без конфликта с корешками. Остеоартроз С3–С4. Унковертебральный артроз С3–С4. Шейные ребра 1 степени. МР-венография от 2011 г., заключение: Асимметрия диаметров внутренних яремных вен, также сигмовидных и поперечных синусов (S>D). Нарушений ликвородинамики не выявлено [14].

Поскольку головная боль была ведущей жалобой у пациента, дифференциальный диагноз проводился с различными типами первичных и вторичных головных болей: «мигре-

ню», «головной болью, связанной с гигантоклеточным артериитом (височным артериитом)», «цервикогенной головной болью», «головной болью, связанной с расслоением артерий», «головной болью, связанной с тромбозом церебральных вен (ТЦВ)», «головной болью, непосредственно связанной с опухолью», «головными болями, связанными с инфекциями, внутричерепной инфекцией или с системными инфекциями» и с «хронической постинфекционной головной болью».

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, с учетом временной связи впервые возникшей ГБ с перенесенной острой респираторной инфекцией, было выдвинуто предположение о вторичном характере головной боли. Впервые возникшая ГБ, строго односторонней локализации, не отвечающая на лечение, является показанием для назначения нейровизуализационных методов исследования [1–8, 15].

Пациентке была назначена МРТ головного мозга. Результат МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника от 17.06.2014 г.: МРТ изменений головного мозга не выявлено. Низкая позиция миндалин мозжечка. Сфеноидит. Начальный остеохондроз С3–С4 и С4–С5 (Рис. 1в, г).

На основании клинических данных и результатов МРТ поставлен диагноз: «Головная боль, связанная с патологией носовых пазух. Сфеноидит. (G44.8)». Пациентке было рекомендовано обратиться за консультацией к оториноларингологу. После консультации пациентка была госпитализирована в ЛОР-стационар. При поступлении клинический анализ крови, общий анализ мочи без отклонений. Биохимические показатели крови в пределах нормы. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 71, неполная блокада правой ножки пучка Гиса [14]. Выполнена срочная хирургическая операция «эндоскопическая правосторонняя сфенотомия», из основной пазухи извлечено 5 мл гноя. Пациентка была выписана с диагнозом: «Острый гнойный правосторонний сфеноидит». Была проведена антибактериальная, противовоспалительная и местная симптоматическая те-

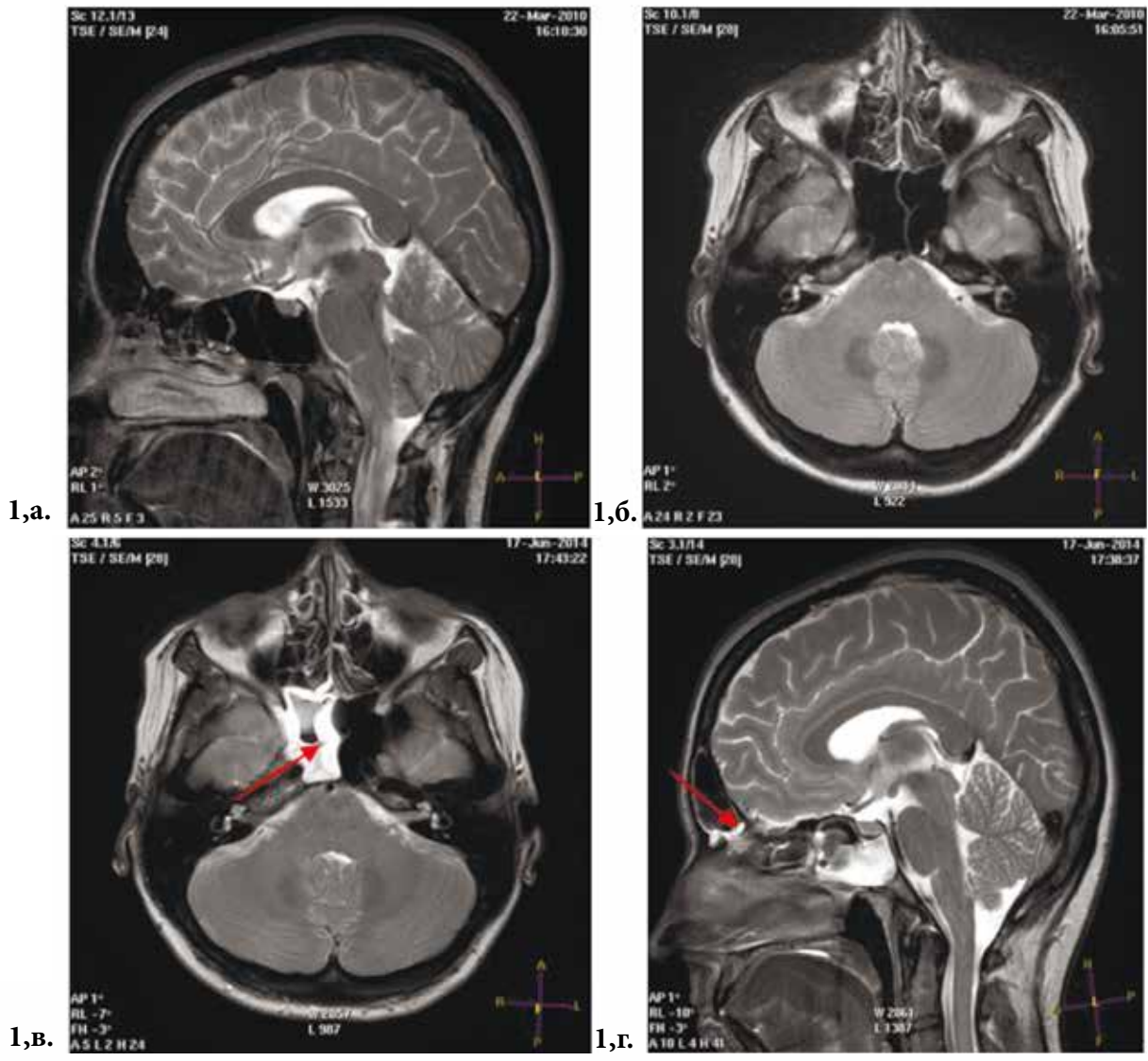


Рисунок 1. МРТ головного мозга
 На серии T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскости (а, б) от 2010 года, воздухоносные пазухи носа дополнительных образований не содержат.
 На МРТ головного мозга через 4 года (от 2014 года) на аксиальных и сагиттальных T2-ВИ (в, г) определяются признаки синусита основной пазухи в виде утолщения слизистой оболочки и неоднородного содержимого. Кроме того, отмечается реакция слизистой оболочки лобной пазухи (г, стрелка).

рапия. Перемещение лекарственных средств по Проетцу. КТ околоносовых пазух в день выписки из стационара: клиновидная пазуха пневматизирована. После проведенного лечения головные боли пациентку не беспокоили, катамнез составил 12 месяцев. Улучшение общего самочувствия повысило повседневную активность женщины и ее социальную адаптацию, пациентка вернулась к работе после длительного перерыва в течение четырех лет.

Обсуждение

Выявление воспаления клиновидной пазухи (сфеноидита) является наиболее сложным в диагностике

синуситов. Клиновидная пазуха расположена в глубоких отделах основания черепа, известна в литературе как «забытый синус». Между тем, заболевание клиновидной пазухи встречается гораздо чаще, чем об этом принято думать. Рядом с основной пазухой находятся несколько важных анатомических образований: сонные артерии, зрительный нерв, кавернозный синус, гипофиз, глазодвигательные нервы. Распространение инфекции за пределы пазухи грозит поражением важнейших анатомических структур. Поэтому сфеноидит более опасен, чем синусит другой локализации. Поражения черепных нервов (обонятельного,

зрительного, отводящего), развитие тромбоза кавернозного синуса и вовлечение оболочек головного мозга являются нередким осложнением сфеноидита [9].

Сфеноидит осложняется зрительными нарушениями в 12% случаев [16]. Это могут быть неврит зрительного нерва, изолированные невриты других черепных нервов (III, IV, VI, VII), а также одновременное поражение всех глазодвигательных нервов (III, IV, VI). К ряду тяжелых глазных и зрительных осложнений относятся так же ретробульбарный неврит и оптохиазмальный арахноидит. Оптохиазмальный арахноидит представляет собой наиболее не-

благоприятный вариант базального арахноидита. В клинической картине его преобладают зрительные нарушения: снижение остроты зрения, концентрическое сужение полей зрения, появление скотом, часто центральных, нарушение цветового зрения. Могут развиваться и глазодвигательные расстройства (птоз, косоглазие, диплопия, реже односторонний экзофтальм), указывающие на вовлечение в воспалительный процесс III, VI и VII пар черепных нервов [9].

Внутричерепные осложнения относятся к одним из наиболее тяжелых и опасных последствий заболеваний носа и околоносовых пазух. В клинической практике наибольшее значение имеют арахноидит, экстра- и субдуральный абсцесс мозга, синустромбоз пещеристого и верхнего продольного синуса, менингит и абсцесс мозга. Среди синустромбозов риногенного происхождения наиболее частым и опасным является синустромбоз кавернозного синуса [17]. Переход воспалительного про-

цесса на стенку синусов приводит к развитию синусфлебита с последующим их тромбозом. Пещеристый синус располагается над телом клиновидной кости и ее пазухи, представляет собой сложноустроенный венозный коллектор, в который отводится кровь из различных венозных источников. Он сообщается с верхним и нижним каменистыми синусами. Пещеристый синус граничит с внутренней сонной артерией, отводящим, блоковидным и глазодвигательным нервами, а также первой и второй ветвями тройничного нерва. Такое сложное строение кавернозного синуса обуславливает клиническую картину его тромбоза (Хилов К.Л., 1960) [9].

Прогноз внутричерепных осложнений воспалительных заболеваний околоносовых пазух всегда был серьезен. До появления антибиотиков смертность при этих осложнениях превышала 80–90%. В настоящее время смертность значительно снизилась и находится в пределах 5–10% [9].

Заключение

Данный клинический случай острого сфеноидита у пациента с единственной жалобой на головную боль показывает сложность диагностики вторичных головных болей, обусловленных патологией ЛОР-органов. Благодаря тщательному анализу и последующей интерпретации клинических данных, своевременно проведенному нейровизуализационному исследованию (МРТ), пациентке был поставлен правильный диагноз, а вовремя выполненное хирургическое лечение обеспечило благоприятный исход при лечении данного заболевания, что позволило избежать серьезных осложнений. Данное клиническое наблюдение демонстрирует актуальность своевременной диагностики вторичных головных болей, несмотря на их низкую частоту встречаемости. Правильная тактика определяет высокую эффективность лечения и способствует социальной реабилитации пациентов. ■

Список литературы

1. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011. 620 с.
2. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень. Патогенез, клиника и лечение. СПб., Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2001. 200 с.
3. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Тарасова С.А., Амелин А.В., Куцемелов И.В., Молдовану И.В., Одобеску С.С., Наумова Г.И. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. 6 (2): 16–21.
4. Осипова В.В. Алгоритм диагностики головных болей. *Нервные болезни*. 2013; 3: 10–14.
5. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. *Вестник семейной медицины* 2010; 2: 8–18.
6. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей, перевод с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. Москва, 2010. 56 с.
7. Амелин А.В. Пропедевтика синдрома «Головная боль». *Справочник врача общей практики*. 2009; 11: 24–32.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33 (9): 629–808.
9. Солдатов И.Б., Гофман В.Р. Оториноларингология: учебник. СПб., ЭЛБИ, ВМедА, 2000. 448 с.
10. Sethi D.S. Isolated sphenoid lesions: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120 (5): 730–36.
11. Friedman A., Batra P.S., Fakhri S., Citardi M.J., Lanza D.C. Isolated sphenoid sinus disease: etiology and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 133 (4): 544–50.
12. Blagoveshchenskaia N.S., Mukhamedzhanov N.Z., Tumanova A.A., Turkin A.M. Magnetic resonance tomography in the diagnosis of paranasal sinusitis. *Vestn Otorinolaringol*. 1990; 1: 41–4.
13. Schwickert H.C., Cagil H., Kauczor H.U., Schweden F., Riechelmann H., Thelen M. CT and MRT of the paranasal sinuses. *Aktuelle Radiol*. 1994; 4 (2): 88–96.
14. Нестерова С.В. Головная боль при остром сфеноидите. Клинический случай. V юбилейный балтийский конгресс по детской неврологии, сборник материалов конгресса. Под ред. Гузевой В.И. СПб., Изд-во «Человек и его здоровье». 2015: 256–258.
15. Нестерова С.В. Вторичная цефалгия при остром сфеноидите. Клинический случай. XIV всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», сборник материалов конференции. СПб. 2015: 273.
16. Lawson W., Reino A.J. Isolated sphenoid sinus disease: an analysis of 132 cases. *Laryngoscope*. 1997; 107 (12): 1590–5.
17. Kriss T.C., Kriss V.M., Warf B.C. Cavernous sinus thrombophlebitis: case report. *Neurosurgery*. 1996; 39 (2): 385–89.

Впервые опубликовано в «Российском электронном журнале Кардиологии», №5 (4), 2015 г., стр. 90–95.

Мигрень и эпилепсия – трудности дифференциальной диагностики



Н.В. Юрьева, Н.Н. Маслова
 ГОУВПО Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

Рассмотрены два варианта доброкачественной затылочной эпилепсии. На клиническом примере пациента с доброкачественной затылочной эпилепсией продемонстрирована общность симптомов при мигрени и эпилепсии.

Успехи эпилептологии последних лет продемонстрировали гетерогенность эпилепсий и эпилептических синдромов по этиологии, клинической картине и прогнозу. Реальность сегодняшнего дня требует от специалистов, занимающихся проблемами эпилепсии, не только знания основных нозологических форм, но и умения дифференцировать эпилептические заболевания от неэпилептических, проявления которых также носят приступообразный характер: мигрень, пароксизмальная дистония, панические атаки и т.д. Объединяющим нейрофизиологическим признаком этих состояний А.М. Вейн считал определенную функциональную организацию центральной нервной системы – так называемый пароксизмальный мозг [1].

Мигрень и эпилепсия – неврологические заболевания, характеризующиеся рядом общих черт: пароксизмальностью возникновения приступов, нормальным неврологическим статусом в межприступном периоде, положительным ответом на прием антиконвульсантов [2, 3]. Более того, мигрень и эпилепсия – коморбидные заболевания. Распространенность головных болей у пациентов с эпилепсией составляет 59% [4]. Наиболее часто у пациентов, страдающих эпилепсией, отмечают мигренозные или «мигреноподобные» головные боли (8–26%) [5]. В свою очередь, эпи-

лепсия повышает риск развития мигрени в 2,4 раза, а мигрень повышает риск развития эпилепсии в 4,1 раза [6].

Эта вероятная патофизиологическая общность еще больше усложняет дифференциальную диагностику. Попробуем проиллюстрировать это на примере эпилепсии с затылочными пароксизмами и мигрени.

Доброкачественная парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами, или доброкачественная затылочная эпилепсия (ДЗЭ), – форма идиопатической локализационно-обусловленной эпилепсии детского возраста, характеризующаяся простыми парциальными приступами со зрительными расстройствами, мигреноподобными симптомами, наличием на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) специфической пик-волновой активности в затылочных отведениях [7]. Она была описана Н. Gastaut в 1950 г. и детализирована им в 1982 г.

Отягощенный семейный анамнез по эпилепсии выявляется у 36,6% больных, страдающих ДЗЭ. В этих семьях частота сопутствующей мигрени достигает 18%.

Выделяют два варианта заболевания: вариант Gastaut и вариант Panayiotopoulos. Первый характеризуется началом в среднем в 8-летнем возрасте. Для данной формы наиболее типичны простые парциальные сенсорные пароксиз-

мы, сопровождающиеся зрительными расстройствами: преходящие нарушения зрения – 65%, амавроз – 52%, элементарные зрительные галлюцинации (мелькание светящихся предметов, вспышки света) – 50%, сложные, сценородные галлюцинации – 14% [8].

Эти проявления носят гемиптопический характер, возникая в соименных половинах полей зрения на обоих глазах. Моторные приступы чаще сложные, с наличием автоматизмов, могут быть вторично-генерализованными. Вегетативные нарушения включают эпигастральные ощущения, тошноту, рвоту, головную боль, головокружение. Продолжительность приступа при ДЗЭ различна: от нескольких минут до нескольких часов. У 1/3 больных в постприступном периоде возникают мигреноподобные симптомы: головная боль по типу гемикрании, тошнота, рвота, головокружение. Именно этот вариант ДЗЭ представляет наибольшие диагностические трудности при дифференциации с мигренью. Приведем клинический пример.

Пациент А., 12 лет. Предъявляет жалобы на периодически возникающие (1 раз в 3–4 нед.) приступы потери зрения. Приступ начинается без видимой провокации, преимущественно в утренние часы, появляются неприятные ощущения в эпигастральной области, затем возникают вспышки перед глаза-



ми, после чего пациент теряет зрение на несколько минут. Сознание во время приступа сохранено. После приступа отмечает выраженную головную боль в течение 30–40 мин., быструю утомляемость. Других приступов на момент осмотра нет.

Дебют заболевания в 10 лет, когда впервые на фоне полного здоровья появились подобные жалобы. Частота приступов в начале заболевания – 1 раз в 2–3 мес. с дальнейшим учащением до 1 раза в месяц. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок, без осложнений. Рос и развивался нормально. Соматически практически здоров. В роду больных эпилепсией нет. Мать пациента страдает мигренью.

Обследован окулистами, острота зрения 1,0 на оба глаза, цветоощущение сохранено, поля зрения нормальные. В неврологическом статусе без очаговой неврологической симптоматики.

Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга – без патологических изменений.

ЭЭГ: в затылочных отведениях обеих гемисфер регистрируются высокоамплитудные острые волны с увеличением амплитуды при фотостимуляции (рис. 1).

При проведении пробы с открыванием глаз через 2 с. отмечается блокирующий эффект с исчезновением эпилептической активности (рис. 2).

Диагноз: доброкачественная затылочная эпилепсия, вариант Gastaut. Назначен депакин в дозе 30 мг/кг. После проведенной терапии через 3 мес. выполнен контроль ЭЭГ, отмечена положительная динамика – исчезновение блокирующего эффекта, снижение амплитуды острых волн.

Для варианта Panayiotopoulos характерно

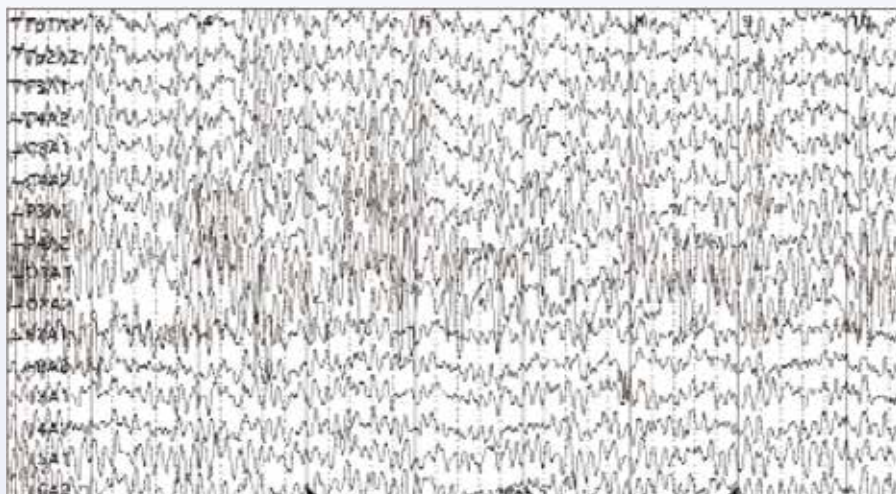


Рисунок 1. ЭЭГ больного А.

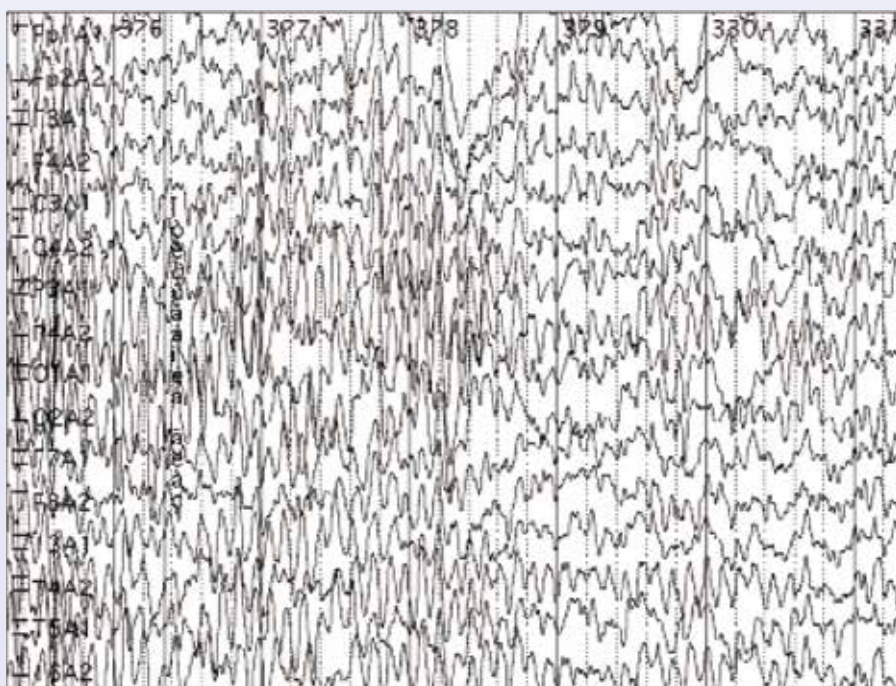


Рисунок 2. ЭЭГ больного А.: проба с открыванием глаз

раннее начало – в среднем в 4,9 года, приступы сопровождаются вегетативными и поведенческими расстройствами, рвотой, тоническим отведением глаз и головы. Далее следуют тонико-клонические судороги. Продолжительность припадка обычно более 5 мин., в 1/3 случаев – несколько часов [9]. Типично возникновение приступов в период сна.

Интеллект у детей с ДЗЭ нормальный, очаговые неврологические симптомы отсутствуют. ЭЭГ таких пациентов характеризуется нормальной основной активностью и наличием высокоамплитудных, ритмично повторяющихся спайков или острых

волн в затылочной или задневисочной области [10]. Большинство авторов отмечают при ДЗЭ достоверное преобладание вовлечения правого полушария. Полная ремиссия наблюдается в 95% случаев, даже при отсутствии лечения.

■ **Мигрень** – пароксизмальное заболевание, которое проявляется приступами в большинстве случаев односторонней головной боли, как правило сопровождающейся тошнотой, рвотой, свето-и/или звукобоязнью. Мигрень чаще встречается у женщин, обычно развивается в возрасте 18–30 лет. Существенную роль



в развитии мигрени играют наследственные факторы: при наличии мигрени у обоих родителей риск заболевания у детей достигает 60–90%. Диагностические критерии мигренозных цефалгий установлены достаточно определенно [11]:

- как правило, гемикраническая локализация боли;
- пульсирующий характер головной боли;
- выраженность болевых ощущений, усиливающихся при физической нагрузке, ходьбе;
- наличие всех или одного-двух сопутствующих симптомов: тошнота, рвота, свето-, звукобоязнь;
- длительность атаки от 4 до 72 ч.;
- не менее 5 атак, отвечающих данным критериям, в анамнезе.

Для мигрени с аурой, кроме названных признаков, обязательными являются следующие положения: ни один из симптомов ауры не должен длиться более 60 мин., полная обратимость симптомов ауры, свидетельствующих о фокальной церебральной дисфункции; длительность «светлого» промежутка между аурой и головной болью не должна превышать 60 мин.

В зависимости от характера фокальных неврологических симптомов, возникающих во время ауры, выделяют несколько форм: офтальмическая (классическая), ретинальная, офтальмоплегическая, гемипаретическая, афатическая, мозжечковая, вестибулярная, базилярная, или синкопальная. Чаще других возникает офтальмическая форма, для которой характерно мелькание ярких фотопсий в правом или левом поле зрения, возможно с последующим выпадением последних. Наиболее грозной формой мигрени с аурой является базилярная, или синкопальная, мигрень. Эта форма возникает чаще у девочек в пубертатном периоде. Фокальные неврологические симптомы обусловлены вовлечением в патологический процесс вертебро-

базилярного сосудистого бассейна. Возникают шум в ушах, головокружение, парестезии в конечностях, могут быть фотопсии, и у 30% возникают синкопе, в результате чего эта форма и получила название синкопальной.

В неврологическом статусе больных мигренью, как правило, отсутствуют какие-либо отклонения. Нейровизуализационные методы (КТ или МРТ) не выявляют органических изменений.

Итак, выделим основные критерии дифференциальной диагностики.

Одним из значимых признаков различия этих состояний является возраст их дебюта. Так, для классического варианта ДЗЭ характерно начало заболевания в 7–8 лет, мигрень с аурой дебютирует, как правило, после 20 лет. По данным обширного эпидемиологического исследования мигрени с аурой в популяции [12], преобладающий возраст первых проявлений заболевания был 26 лет у женщин и 31 год у мужчин. Однако, ориентируясь на возраст дебюта заболевания, не следует забывать, что известны случаи мигрени у 5-летних детей (0,07% в популяции) [13].

Наследственная предрасположенность характерна как для ДЗЭ, так и для мигрени. Как отмечалось выше,отягощенный семейный анамнез по эпилепсии отмечается у больных ДЗЭ в 36,6% случаев и по мигрени – 15,6% (до 18%). При мигрени с аурой риск заболевания у родственников первой степени родства выше, чем в общей популяции, в 4 раза.

В клинической картине подробного анализа требуют характер и длительность развития ауры. При ДЗЭ длительность ауры не превышает нескольких минут (не более 3–5 мин.), при мигрени длительность ауры исчисляется десятками минут (до 1 ч.). Для мигрени с аурой характерно постепенное развитие ауры, причем различные типы (зрительная, сенсорная, двигательная) развиваются в строгой последовательности. Зрительные ауры наиболее частые, вторая по частоте

возникновения – сенсорная аура, она развивается вслед за зрительной; в свою очередь, двигательная аура всегда возникает вслед за сенсорной. Для мигренозной ауры характерна однотипность у каждого пациента. Элементы зрительной ауры могут характеризоваться как позитивными (сцинтилляции), так и негативными (скотомы) симптомами, различной их локализацией в зрительном поле, формой, мерцанием, четкостью и яркостью изображения, расширением в размерах, миграцией в поле зрения. Позитивные феномены часто возникают первыми, сменяясь негативными [13].

Наиболее типичная зрительная аура мигрени включает мерцающую зигзагообразную дугу, внутри которой может формироваться рисунок в виде «елочки», дуга, расширяясь, движется к периферии зрительного поля, одновременно ослабевая по интенсивности мерцания, часто оставляя после себя скотому фасолевидной формы (мерцающая скотома). Для всех элементов зрительной ауры характерно последовательное развитие – изменение в размерах, количестве, нарастании интенсивности цвета, мерцания, миграции в поле зрения. При этом чаще всего отмечаются черно-белые линейные (плоские) образы. Для эпилепсии же наиболее характерны кратковременные перспективные и трехмерные многокрасочные образы, четкая стадийность их развития отсутствует.

Таким образом, для каждого симптома мигренозной ауры характерна стадийность развития – нарастание интенсивности и последовательность распространения по соответствующей области. Это полностью может быть отнесено и к характеру обратного развития. Кроме того, аура однотипна у каждого пациента, отличается длительностью, «плоскими», черно-белыми образами. При эпилептической ауре картины перспективные, цветные, образы сложные, не отмечается стереотипности и строгой после-



довательности развития основных проявлений. Приведенные особенности являются существенными при дифференциальной диагностике ДЗЭ и мигрени.

Одним из наиболее важных диагностических критериев при ДЗЭ является наличие моторных приступов: тоническая девиация глазных яблок, простые и сложные парциальные приступы, автоматизмы, вторично-генерализованные судорожные приступы, сопровождающиеся выключением сознания [14]. Если же моторные феномены являются компонентом ауры при мигрени, то они носят негативный характер: паретические проявления в верхней конечности, чаще кисти. Помимо этого, для мигренозной двигательной ауры характерно постепенное длительное развитие после стадии зрительных и сенсорных нарушений, двигательный дефект поддерживается в течение нескольких часов. Даже для базилярной мигрени, сопровождающейся потерей сознания, характер приступа несколько иной: по типу синкопальных состояний или атонических приступов.

Из дополнительных методов, данные которых существенно облегчают дифференциальную диагностику, ведущим является электроэнцефалографический. ЭЭГ пациентов с ДЗЭ характеризуется нормальной основной активностью и наличием высокоамплитудных, ритмично повторяющихся спайков или острых волн в затылочной или задневисочной области. При этом крайне специфическим признаком является исчезновение эпилептической активности («блокирующий эффект») при записи ЭЭГ с открытыми глазами [7, 15]. При варианте Panayiotopoulos полная темнота провоцирует развитие непрерывных затылочных пароксизмов, даже когда глаза открыты; затылочные пароксизмы пропадают, когда больного просят фиксировать взгляд. Этот феномен был назван феноменом чувствительности к подавлению фиксации взгляда [9]. На ЭЭГ пациентов

с мигренью выявляются межполушарная асимметрия α -ритма, диффузное или фокальное замедление электрической активности, иногда могут регистрироваться эпизоды «быстрой» активности: острые волны и спайки. Если при ДЗЭ спайковая и островолновая активность характеризуется четкой фокальностью (что и является одним из ведущих диагностических признаков ДЗЭ), то при мигрени «быстрая» активность регистрируется диффузно. Однако и здесь все не так однозначно. Panayiotopoulos и соавт. [16], подчеркивая сложность дифференциальной диагностики ДЗЭ и мигрени, описали 3 пациентов, у которых приступы были идентичными таковым при мигрени, но сопровождалась типичной «доброкачественной затылочной» эпилептической активностью на ЭЭГ. Кроме того, отмечено, что у пациентов с ДЗЭ возникновение характерной эпилептиформной активности на ЭЭГ обычно «отстает» от клинических проявлений заболевания и эпилептическая активность констатируется в среднем через 3–10 мес. с момента появления приступов.

В настоящее время доказана возможность сочетания мигрени и эпилепсии у одного и того же больного. F. Andermann и B. Zifkin систематизировали случаи ассоциации мигрени и эпилепсии [5]. Данный симптомокомплекс вошел в классификацию под названием мигрень-эпилепсия. Выделяют 8 синдромов по классификации Andermann, при которых имеет место сочетание эпилепсии и мигрени [17]:

- приступы, индуцированные классической мигренозной аурой;
- эпилептические пароксизмы во время приступа мигрени, в дальнейшем они становятся независимыми от мигренозных приступов;
- эпилептические пароксизмы при инсультах, возникших вследствие тяжелой мигрени;
- доброкачественная затылочная эпилепсия, при которой у 30% больных имеется ми-

грень; 9% больных с мигренью имеют характерные для ДЗЭ изменения на ЭЭГ;

- роландическая эпилепсия, сочетающаяся с мигренью;
- MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды);
- приступная и постприступная головная боль, сочетающаяся с эпилептическими разрядами в височной и затылочной областях.

На возможную патофизиологическую общность таких пароксизмальных состояний, как мигрень и ДЗЭ, в определенной степени указывает эффективность противосудорожных препаратов, в частности вальпроевой кислоты, при мигрени. При сочетании мигрени с изменениями ЭЭГ пароксизмального характера в профилактическом лечении успешно применяются вальпроаты по 250–500 мг 2 раза в сутки [18]. На фоне проводимой терапии снижение частоты приступов головных болей сочетается с нормализацией биоэлектрической активности головного мозга.

Обобщая все сказанное выше, следует еще раз подчеркнуть сложность дифференциальной диагностики доброкачественной эпилепсии с затылочными пароксизмами и мигрени с аурой. Наиболее значимыми признаками являются возраст дебюта заболевания, характер, длительность и стадийность симптомов ауры, наличие двигательных феноменов с выключением сознания, фокальной спайковой активности в затылочных отведениях на ЭЭГ. Несмотря на то, что ни один из этих признаков в отдельности не обладает строгой специфичностью, их совокупность значительно облегчает дифференциальную диагностику.

Достижения последних лет выявляют все больше общего в патогенезе, клинических проявлениях и нейрофизиологических признаках этих пароксизмальных состояний. В то же время нозологическая специфичность каждого из них очевидна. ■

Список литературы

1. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А. и др. Основные клинические формы мигрени. В кн.: Головная боль. М., 1994; 19–33.
2. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и эпилепсия. Эпилепсия 2009; 1: 21–5.
3. Wiffen P, Collins S, McQuay H. et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001.
4. Andermann F. Migraine-epilepsy relationship. Epilepsy Res 1987; 1: 213–26.
5. Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and the relationship to migraine. Epilepsia 1998; 39 (Suppl. 4): 9–23.
6. Batelli L., Black K.R., Wray S.H. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. Neurology 2002; 58: 1066–9.
7. Карлов В.А. Другие виды парциальной эпилепсии. В кн.: Эпилепсия. М.: Медицина, 1990; 182–90.
8. Gastaut H. Bening epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J. et al. (eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: Jonh Libbey, 1992; 201–7.
9. Мухин К.Ю., Стрюк Г.В. Идиопатическая парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами. В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000; 193–202.
10. Зенков Л.Р. Эпилепсия детского возраста с окципитальными пароксизмами (доброкачественная затылочно-долевая эпилепсия). В кн.: Клиническая эпилептология. М.: Медицинское информационное агентство, 2002; 136–7.
11. Бреже М. Электрическая активность нервной системы. М.: Мир, 1979; 193–202.
12. Rasmussen V.K., Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia 1992; 12: 221–8.
13. Вейн А.М., Воробьева О.В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журн. неврол. и психиатр. 1999; 12: 8–12.
14. Панайотопулос Х. Синдром общей предрасположенности к доброкачественным парциальным припадкам детского возраста (синдром Панайотопулоса). Неврол. журн. 2001; 1: 5–11.
15. Вейн А.М., Ефремова И.Н., Колосова О.А. Мигрень с аурой. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 12: 61–5.
16. Panayiotopoulos C.P., Sharqi I.A., Agathonikou A. Acephalgic migraine or childhood occipital seizures? Neurology 1997; 49 (5): 1479–80.
17. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010; 296–316.
18. Самуэльс М. Неврология. М.: Практика, 1997; 347 с.

Впервые опубликовано в «Российском журнале боли», №3–4, 2011 г., стр. 31–35.



Медицинское объединение
профессионального роста

Республиканский медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
свидетельство на 54 часа!**



И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Бренды и генерики – мифы и реальность

Казахстанский фармацевтический рынок в течение последнего десятилетия характеризуется высокими темпами развития. Он представлен инновационными (оригинальными) и генерическими препаратами. При этом необходимо признать, что Казахстан – это страна генериков – 72% всех лекарственных средств составляют генерические препараты (рис.) [Аптека, 2012; 14: 835, www.dagi.kz]. Это обусловлено прежде всего экономической ситуацией в стране и моделью организации здравоохранения.

Вместе с большим количеством препаратов в практику вошли новые для врачей, фармацевтов и потребителей понятия, такие как «оригинальные лекарственные средства», «генерики», «бренды», «брендированные генерики», «блок-бастеры», «генерические генерики», «одноисточниковые препараты», «воспроизведенные препараты» и др. Данные социологических опросов, проведенных среди потребителей лекарственных средств в странах СНГ, свидетельствуют о том, что о существовании таких понятий и о различиях между ними имеют представление только около 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей! Большинство этих терминов не только непонятны потребителям, но они не несут никакой информации о качестве самого препарата [4].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инновационный (одноисточниковый, оригинальный, патентованный) препарат – это обычно наиболее подходящий для сравнения препарат, качество, безопасность и эффективность которого хорошо оценены в доклинических и клинических (I–IV фазы) исследованиях и обычно дополнены определенными технологическими стандартами производства и контроля качества. Согласно определению, принятому в странах Европейского Союза, оригинальный препарат – это лекарственное средство, разрешенное к использованию на фармацевтическом рынке на основании полного досье (включающего химические, биологические, фармацевтические, фармакологические, токсикологические и клинические данные).

Генерический препарат – это лекарственное средство, предназначенное в качестве взаимозаменяемого с инновационным продуктом, выпускаемое, как правило, без лицензии компании, производящей инновационный препарат, и размещенное на рынке по истечении срока действия патента или других исключительных прав (ВОЗ, 1999).

Большим доверием как среди врачей, так и среди пациентов пользуются оригинальные препараты. Главное их преимущество состоит в том, что это современные высококачественные лекарственные средства, прошедшие исследования в многочисленных клинических испытаниях с соблюдением всех требований Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), эффективность и безопасность которых статистически достоверно доказана как на

этапах регистрации, так и в крупных многоцентровых пострегистрационных исследованиях. Главным недостатком этих препаратов является их высокая стоимость, которая иногда делает их малодоступными для многих пациентов и ряда учреждений здравоохранения.

В связи с тем что государственные расходы на здравоохранение во многих странах ограничены, в настоящее время усилилось внимание к использованию генериков. Даже в промышленно развитых странах применение воспроизведенных (генерических) лекарственных средств стимулируется на государственном уровне при обязательном соблюдении патентных прав производителей оригинальных препаратов. Генери-

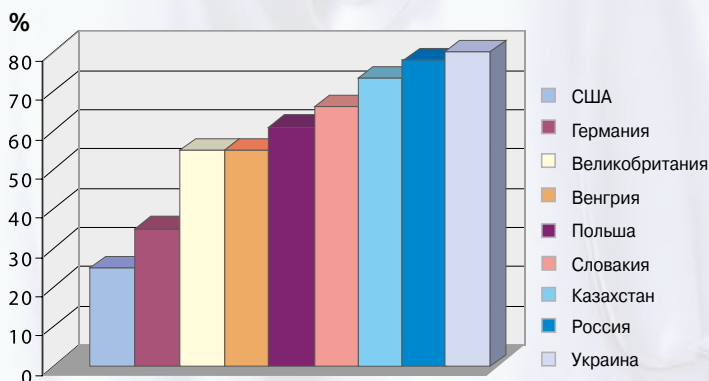


Рисунок. Доля генерических препаратов на фармацевтическом рынке разных стран

ки создают необходимые условия для здоровой конкуренции на фармацевтическом рынке, стимулируют ее.

Генерические препараты, которые могут стать заменой оригинальному лекарственному средству, должны отвечать определенным требованиям (см. ниже), но главное – они должны быть **сопоставимыми по качеству, эффективности и безопасности!**

Основные требования к генерическим препаратам:

- такое же содержание активного ингредиента, как и в оригинальном препарате;
- одинаковая биодоступность;
- такая же лекарственная форма;
- соответствие фармакопейным требованиям, производство в условиях GMP;
- наличие тех же показаний к применению и мер предосторожности.

Для того чтобы утверждать, что генерик может быть достойной заменой оригинальному препарату, т.е. иметь одинаковую эффективность и безопасность, необходимо провести изучение биоэквивалентности. В ходе этих исследований изучается и сравнивается биодоступность генерика и оригинального препарата.

Биодоступность – это относительное количество лекарственного средства, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания).

Исследования биоэквивалентности не рассматриваются как альтернатива исследованию фармацевтической эквивалентности – эквивалентности воспроизведенных препаратов по качественному и количественному составу лекарственных веществ, оцениваемому по фармакопейным тестам, поскольку фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Вместе с тем исследования биоэквивалентности предполагают, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковые эффективность и безопасность фармакотерапии, т.е. они являются терапевтически эквивалентными.

В отношении последнего пункта требований к генерическим препаратам (о наличии тех же показаний) нами была проведена определенная работа

по сравнению инструкций по медицинскому применению оригинального препарата Мовалис® и нескольких его генерических копий.

Инструкции некоторых генериков не совпадают с инструкцией оригинального препарата не только в разделе «Показания», но и в разделах «Противопоказания», «Способ применения и рекомендуемые дозы», «Фармакокинетика».

Почему сложилась такая ситуация? Проводили ли производители генериков собственные исследования по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности у разных категорий пациентов? Почему регуляторные органы не обращают внимания на различия в инструкциях по сути одинаковых препаратов? Как врачу или пациенту (если препарат относится к группе лекарственных средств, отпускаемых без рецепта) определить с дозой препарата, как изменить дозу при необходимости перейти от генерика к генерику или от бренда к генерику и т.д.?

Однако не все вопросы продолжительности и качества жизни населения Казахстана, качества оказания медицинской помощи можно объяснить только качеством лекарственных препаратов.

В Казахстане причина 35,5% смертей (в 2011 году коэффициент смертности составил 309,6 (в 2010 г. – 404,0) на 100 тыс. человек.) – это результат сердечно-сосудистой патологии, и эта статистика сопоставима с таковой в мире по заболеваемости и причинам смерти. Но, если посмотреть на ТОП-10 (объем аптечных продаж в денежном эквиваленте за 2012 г.), то в ТОП-5 входят (по убывающей) актовегин, кодтерпин, эссенциале, кардиомагнил, но-шпа (Аптека, 2013; 29: 900). То есть возникает парадокс – население в основном страдает патологией сердечно-сосудистой системы, умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, а лечит – ... какие заболевания? В очередной раз мы убеждаемся и говорим о необходимости придерживаться стандартов/протоколов лечения и о потребности в применении препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью!

В отношении оригинальных и генерических препаратов существует много мифов. Попытаемся разобраться в некоторых из них.

Миф 1: генерический препарат точная копия оригинального

Ведущий российский клинический фармаколог Ю.Б. Белоусов сказал: «Генерики – не генерики вовсе, если они не имеют доказанного подобия бренду, это только подражание оригиналу, а, чтобы стать генериком, препарат должен пройти ряд исследований по эквивалентности» [2].

Замена оригинального препарата неэквивалентным ему генерическим лекарственным средством только на основании его меньшей стоимости обуславливает риск того, что примененный препарат не будет эквивалентен оригинальному по эффективности и безопасности. Это может стать причиной повышения риска безуспешности лечения и/или возникновения токсического эффекта. В результате это приведет к суммарному увеличению расходов на лечение.

В качестве примера можно привести опубликованные данные о результатах сравнительного исследования, проведенного в США (2003), по содержанию активного действующего вещества (кларитромицина) в оригинальном препарате (Abbott) и 40 генериков из 13 стран Азии и Латинской Америки. В 8 препаратах содержание действующего вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика, у 24 препаратов превышен 3% предел допустимых примесей, у 28 генериков количество освобождающегося при расщеплении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального препарата (Nightingale, 2004). А ведь при проведении антимикробной терапии использование низких доз приводит не только к низкой эффективности лечения, а и к развитию антибиотикорезистентности.

Миф 2: цена на оригинальный препарат неоправданно высокая

В литературе некоторые авторы ввели термин «снятие сливок». На самом деле цена оригинального препарата состоит не только из стоимости активной субстанции, вспомогательных веществ, упаковки и т.д. Оригинальный препарат имеет длинную историю, которая начинается с синтеза химической молекулы, продолжается в доклинических исследованиях на экспериментальных

животных и завершается клиническими испытаниями. В мире существует сравнительно немного крупных фармацевтических компаний, занимающихся разработкой новых лекарственных средств. Такие компании имеют в своем распоряжении современные, прекрасно оснащенные научно-исследовательские центры, в которых ведутся постоянные целенаправленные научные исследования. Процесс создания нового лекарственного средства длительный и дорогостоящий. В среднем на разработку нового препарата от стадии изыскания до стадии регистрации необходимо 12–15 лет. В стоимость оригинального лекарственного средства заложена еще и стоимость так называемых неудач. В течение года синтезируется более 30 тыс. новых молекул. Из них только 2 тыс. (6,7%) проходят этап доклинических исследований; 200 (0,67%) доходят до I фазы клинических исследований; 40 (0,13%) – до II фазы, 12 (0,04%) – до III фазы и только 8 (0,027%) попадают на фармацевтический рынок. Стоимость оригинального препарата включает также расходы на рекламную кампанию, маркетинговую поддержку и другие аспекты.

Компания-производитель генерического препарата не несет затраты на изыскание активной молекулы, разработку технологий ее воплощения в лекарственную форму, проведение большого количества клинических дозарегистрационных исследований. В определенной степени ниша для генерика уже сформирована оригинальным препаратом, поэтому стоимость первого гораздо ниже.

Миф 3: генерик предпочтительнее оригинального препарата

Генерический препарат по отношению к оригинальному имеет только одно преимущество – более низкую стоимость.

Относительно низкая стоимость генериков (рассматриваемая в отрыве от их качества в широком смысле, включая эффективность и безопасность), может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Примерами причин такого явления могут быть:

- величина биодоступности (низкая по отношению к препарату сравнения – меньшая эффективность, вы-

сокая – большая частота побочных эффектов);

- низкая стабильность, наличие примесей (механических, химических или биологических), вызывающих непредвиденные побочные действия и т.п., а значит, эти генерические препараты будут иметь более низкую эффективность и/или более низкую безопасность.

Перефразируя известную поговорку «Лучшее – враг хорошего» по отношению к генерикам и оригинальным препаратам, можно сказать: «Не нужно чтобы они (генерики) были лучше, пусть они будут такими же хорошими (как оригинальные)»!

Миф 4: инновационный препарат – всегда бренд!

Бренд – это маркетинговое понятие, которое символизирует комплекс информации о компании, продукте или услуге; популярная, легко узнаваемая и юридически защищенная символика какого-либо производителя или продукта. Понятие бренда, по мнению некоторых авторов, является некоторой совокупностью объектов авторского права, товарного знака и фирменного наименования. Если инновационный препарат стал брендом – это успех компании-разработчика. К сожалению, как уже указывалось ранее, некоторые оригинальные (инновационные) препараты не попадают на рынок вообще (результаты исследований I или II фазы не позволяют препарату «увидеть свет») или же через непродолжительное время широкого медицинского использования препарат может быть отозван с фармацевтического рынка.

Миф 5: бренд и генерик идентичны

Уже в данной статье упоминалось, что генерические препараты имеют более низкую стоимость (основное их преимущество перед оригинальными). Однако цена – это только видимая часть айсберга, а, как известно, подводная (невидимая часть айсберга) значительно больше.

Ниже приведены основные преимущества оригинальных препаратов:

- производство только в условиях Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP; строгий контроль всех этапов производства);
- высококачественная субстанция

(методы синтеза являются собственностью фирмы-разработчика препарата и, как правило, не афишируются);

- технология производства (также никогда не разглашается);
- всесторонняя клиническая изученность. Фармацевтическая компания-разработчик оригинального препарата проводит большое количество клинических исследований не только до момента регистрации лекарственного средства (доказательство более высокой эффективности по сравнению с существующими аналогами, высокая безопасность, изучение фармакокинетики и др.), но и после появления его на рынке (позитивное влияние на качество и продолжительность жизни, уменьшение сроков лечения и др.). Так, например, для известного оригинального препарата Мовалис® (мелоксикам) производства компании «Берингер Ингельхайм» было проведено более 60 клинических исследований с участием более 100 тыс. пациентов в разных странах мира по различным показаниям с использованием разных доз.

Это, в свою очередь, повышает доверие к препарату, фирме-разработчику;

- доверие к бренду; нельзя исключить у многих пациентов влияние эффекта плацебо – вера пациента в более изученный, дорогостоящий препарат известной компании;
- отслеживание «судьбы» лекарственного средства: фирма-создатель оригинального препарата даже после его выхода на рынок многих стран продолжает проводить постмаркетинговые исследования; на протяжении многих лет мониторирует частоту, выраженность, исход побочных реакций, связанных с приемом препарата; при получении определенных данных вносит изменения в инструкцию по медицинскому применению и т.д.

Нет утверждения, что нельзя доверять генерическим препаратам и отдать предпочтение при этом только оригинальным лекарственным средствам. Конечно же, не все обращающиеся на мировом и отечественном фармацевтических рынках генерики и соответствующие инновационные (оригинальные) препараты можно

считать взаимозаменяемыми. При рассмотрении этой проблемы, очевидно, следует исходить, прежде всего, из представления о неоднородности категории продуктов, именуемых генериками. Это связано с большим разнообразием свойств самих лекарственных средств (около 100 тыс. препаратов и их вариантов – комбинаций, различных солей и др.), различиями в научно-техническом уровне их производителей, а также в регуляторной сфере различных стран. На выпуске генериков специализируются, с одной стороны, всемирно известные корпорации, такие как Ratiopharm, Teva и др., а с другой – мелкие и средние фирмы, в т.ч. расположенные в странах со слабо развитой контрольно-разрешительной системой. Мировая практика показывает, что выше качество тех лекарственных средств, которые выпускаются известными и авторитетными производителями.

Как же врачу, фармацевту, потребителю определить сегодня среди огромного количества генериков – какому препарату можно доверять? Кредит доверия генерическим лекарственным средствам определяется просто – необходимо знать: проведены ли исследования по изучению биоэквивалентности генерического препарата оригинальному, доказана ли их биоэквивалентность? Исследования по изучению биоэквивалентности не являются длительными (клиническая часть – 1–1,5 мес., аналитический этап и статистическая обработка результатов – 1,5–3 мес.), т.е. в достаточно короткий срок мы можем получить результаты исследования с высокой степенью доказательств!

На сегодняшний день ряд отече-

ственных фармацевтических производителей проводят исследования биоэквивалентности препаратов собственного производства, но, к сожалению, не представляют полученные результаты должным образом. Как сегодня потребитель лекарственных средств (врач, фармацевт, пациент) может получить необходимую информацию? Уже неоднократно поднимался этот вопрос на разных уровнях – нам нужно информировать медицинскую общественность, пациентов о тех генерических препаратах, которые имеют доказанную биоэквивалентность.

С целью обеспечения надлежащей безопасности генериков Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) ввело для них специальные коды. Так, например, к категории препаратов с кодом «В» FDA относит лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Принадлежность препарата к той или иной категории можно уточнить, взглянув в ежегодно переиздаваемую, так называемую Оранжевую книгу (цвет обложки – оранжевый), доступную в сети Интернет.

На самом деле вопрос о том, какой препарат лучше или хуже (оригинальный или генерический? Генерик какого производителя использовать предпочтительнее?) – это не только материал для статьи, тема для выступления на конференциях, симпозиумах, круглых столах. Это вопрос национальной безопасности! Выступая с докладами в Министерстве здравоохранения Украины по вопросам обеспечения насе-

ления качественными и доступными лекарственными средствами, мы неоднократно акцентируем внимание, что проблема биодоступности воспроизведенных препаратов (недостаточная концентрация препарата в крови) приводит к:

- снижению эффективности терапии социально-значимых заболеваний (туберкулеза, синдрома приобретенного иммунодефицита, онкопатологии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и т.д.);
- распространению резистентности бактериальных и вирусных патогенов;
- учащению случаев тяжелых осложнений и инвалидности;
- увеличению расходов системы здравоохранения;
- снижению качества и продолжительности жизни населения.

Законодательная база Казахстана [1, 2] в области регистрации лекарственных средств и проведении клинических исследований разработана таким образом, что при регистрации генерических препаратов производитель должен предоставить доказательство их эквивалентности (взаимозаменяемости). Следовательно, производители генерических препаратов обязаны проводить соответствующие исследования, а это значит, что через определенное время на фармацевтическом рынке Казахстана в основном будут только качественные генерические лекарственные средства с подтвержденной эквивалентностью. Это, с одной стороны, позволит повысить эффективность лечения многих заболеваний, а с другой – через определенное время «отсеет» препараты низкого качества, неконкурентоспособные. ■

Список литературы

1. Приказ №735 18 ноября 2009 года с изменениями на 26 июня 2015 года МЗСР РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
2. Приказ №736 18 ноября 2009 года с изменениями на 26 июня 2015 года МЗСР РК «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
3. Белоусов Ю. Генерики – мифы и реалии // Ремедиум. – 2003. – №7–8. – С. 4–9.
4. Зупанец И.А. Исследования биоэквивалентности – шаг к прогрессу // Фармацевт практик. – 2003. – №4. – С. 26–28.
5. Коковин Л. Ключи к успеху бренда // Ремедиум. – 2004. – №11 (93), ноябрь. – С. 6–8.
6. Передерий В.Г., Безюк Н.Н. Бренды и генерики. Друзья или враги? Две стороны одной медали // Украинский медицинский часопис. – 2004. – №5 (43). – С. 5–10.
7. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // РМЖ. – 2008. – Т. 16., №5. – С. 30–35.
8. www.stat.gov.kz
9. <http://www.nomad.su/?a=7-201208240007>

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоровье Украины», №23 (324), 2013 г., стр. 20–22.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ в Республике Казахстан

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

МОВАЛИС®

Торговое название
МОВАЛИС®

Международное непатентованное название
Мелоксикам

Лекарственная форма

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1,5 мл

Состав

1,5 мл раствора для внутримышечного введения содержит активное вещество – мелоксикам 15 мг, вспомогательные вещества: меглумин (N-метил-D-глюкамин), глюкофутол, плуроник Ф68 (Полоксамер 188), натрия хлорид, глицин, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный желтовато-зеленоватого цвета раствор

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты. Оксикамы.
Мелоксикам.
Код АТХ М01АС06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1,6–1,8 мкг/мл, достигается через 60–96 мин.

Распределение. Мелоксикам интенсивно связывается с белками плазмы, особенно с альбуминами (99%). Проникает в синовиальную жидкость, где концентрация его составляет примерно 50% от концентрации в плазме. Объем распределения низкий, составляет в среднем 11 л, индивидуальные различия составляют 7–20%.

Биотрансформация. Мелоксикам подвергается значительной биотрансформации в печени. В моче определены четыре различных метаболита, неактивных в фармакодинамическом отношении. Основной метаболит (5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы)) образуется путем окисления промежуточного метаболита (5'-гидрокси-метил-мелоксикам (9% от величины дозы)). В образовании двух других метаболитов, составляющих 16% и 4% от величины дозы препарата, вероятно, принимает участие пероксидаза.

Выведение. Мелоксикам выводится в равной степени через кишечник и почки, в неизменном виде – 5% от суточной дозы через кишечник, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Период полувыведения варьирует от 13 до 25 часов после введения. Общий плазменный клиренс составляет 7–12 мл/мин.

Линейность/нелинейность фармакокинетики. Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5 мг – 15 мг при приеме внутрь или внутримышечном введении.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная/печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность, а также почечная недостаточность от легкой до умеренной степени тяжести существенно влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывают. При терминальной почечной недостаточности увеличение объема распределения может привести к повышению концентрации свободного мелоксикама.

Лица пожилого возраста

Пожилые мужчины имеют фармакокинетические параметры, сходные с параметрами молодых мужчин.

Пожилые женщины имеют более высокие значения AUC и более длительный период полувыведения по сравнению с пациентами молодого возраста.

Фармакодинамика

МОВАЛИС – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса еноловой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм вышеперечисленных эффектов состоит в способности МОВАЛИСА ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает

терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

Показания к применению

начальный период лечения и краткосрочная симптоматическая терапия:

- болевого синдрома при остеоартрите (артрозе, дегенеративном заболевании суставов)
- ревматоидного артрита
- анкилозирующего спондилоартрита

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение МОВАЛИСА показано только в течение первых нескольких дней лечения (от 3 до 5 дней в зависимости от тяжести состояния). Для последующего лечения следует принимать таблетки. Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Общую суточную дозу МОВАЛИСА следует принимать однократно. Максимальная рекомендуемая суточная доза МОВАЛИСА независимо от формы выпуска составляет 15 мг.

Болевой синдром при остеоартрите: 7,5 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 15 мг/сут.

Ревматоидный артрит: 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

Анкилозирующий спондилоартрит: 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

Особые группы пациентов.

У пациентов с повышенным риском развития нежелательных реакций, например, желудочно-кишечными заболеваниями или факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний, лечение следует начинать в дозе 7,5 мг/сут. При незначительном или умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина снижен не более чем на 25 мл/мин. от нормы) снижение дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящимся на гемодиализе, МОВАЛИС противопоказан.

Максимальная суточная доза МОВАЛИСА в ампулах у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Начальная доза у пациентов с повышенным риском побочных эффектов составляет 7,5 мг/сут.

Введение МОВАЛИСА осуществляется путем **глубоких внутримышечных инъекций.**

Внутривенное введение препарата МОВАЛИС запрещено.

Учитывая возможную несовместимость, содержимое ампул не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, не часто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 10\ 000$, не известно – не может быть определено из доступных данных.

Расстройства кровеносной и лимфатической систем

Нечасто:

– анемия

Редко:

- изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения
- цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата)

Расстройства иммунной системы

Нечасто:

– другие реакции гиперчувствительности немедленного типа

Редко:

- анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции

Психиатрические расстройства

Редко:

– изменение настроения

Неизвестно:

– спутанность сознания, нарушение ориентации

Расстройства нервной системы

Часто:

– головная боль

Неизвестно:

– головокружение

– сонливость

Офтальмологические расстройства

Редко:

– конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения

Расстройства органов слуха

Нечасто:

– головокружение

Редко:

– шум в ушах

Сердечные расстройства

Редко:

– сердцебиение

Сосудистые расстройства

Нечасто:

– повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу

Расстройства органов дыхания

Редко:

– острое развитие бронхиальной астмы (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП)

Желудочно-кишечные расстройства

Часто:

– боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота

Нечасто:

– скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит

– запор, метеоризм, отрыжка, стоматит

Редко:

– гастродуоденальная язва, колит, эзофагит

Очень редко:

– перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход)

Расстройства гепатобилиарной системы

Нечасто:

– преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина)

Очень редко:

– гепатит

Дерматологические расстройства

Нечасто:

– зуд, ангиоэдема

Редко:

– токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница

Очень редко:

– буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь

Неизвестно:

– фотосенсибилизация

Расстройства мочеполовой системы

Нечасто:

– изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)

Очень редко:

– острая почечная недостаточность

– затруднение при мочеиспускании, острая задержка мочи

Расстройства со стороны репродуктивной системы:

Неизвестно:

– женское бесплодие, задержка овуляции

Общие расстройства и местные реакции

Часто:

– отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения

Нечасто:

– отеки

Противопоказания

– повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому другому компоненту препарата

– признаки астмы, носовых полипов, ангионевротического отека или крапивницы при совместном использовании ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе

– периоперационная боль в области установки трансплантата для шунтирования коронарной артерии (ТШКА)

- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки/перфорация в фазе обострения или недавно перенесенные
- острые воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит в фазе обострения, болезнь Крона)
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ)
- язвенное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенное цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- одновременный прием антикоагулянтов, учитывая возможный риск развития внутримышечной гематомы
- беременность, грудное вскармливание
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

- Другие ингибиторы синтеза простагландинов (ИСП), включая кортикостероиды или салицилаты (ацетилсалициловую кислоту): одновременное назначение ИСП не рекомендуется, так как синергическое взаимодействие может увеличить риск развития изъязвления или желудочно-кишечного кровотечения.
- Пероральные антикоагулянты, гепарин, тромболитики: повышенный риск развития кровотечения. Если избежать совместного назначения препаратов не удастся, необходимо тщательно контролировать действие антикоагулянтов на коагуляцию.
- Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышенный риск развития кровотечения из-за снижения функции тромбоцитов.
- Литий: сообщалось, что НПВП повышают уровень лития в плазме крови. Одновременное назначение не рекомендуется. Если избежать совместного применения не удастся, необходимо определять уровень лития в плазме в начале и конце лечения, а также после изменения дозы МОВАЛИСА.
- Метотрексат: НПВП снижают канальцевую секрецию метотрексата, тем самым увеличивая концентрацию метотрексата в плазме. По этой причине для пациентов, принимающих метотрексат в высоких дозах (более 15 мг/неделю), сопутствующее применение НПВП не рекомендуется. Риск взаимодействия НПВП и метотрексата следует рассматривать и у пациентов, принимающих метотрексат в низких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. В случае необходимости комбинированного лечения следует контролировать формулу крови и функцию почек. Следует проявлять осторожность при совместном приеме НПВП и метотрексата в течение 3 дней, когда уровень метотрексата в плазме может увеличиваться и привести к усилению токсичности.
- Контрацепция: имеются сообщения о том, что НПВП снижают эффективность внутриматочных контрацептивов.
- Диуретики: при лечении НПВП имеется потенциальная возможность развития острой почечной недостаточности у пациентов с дегидратацией. Пациенты, принимающие МОВАЛИС в сочетании с диуретиками, должны получать достаточное количество жидкости, необходимо проверить функцию почек перед началом терапии МОВАЛИСОМ.
- Антигипертензивные средства (напр., бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вазодилаторы, диуретики): во время лечения НПВП отмечалось снижение эффективности антигипертензивных препаратов вследствие блокирования простагландинов-вазодилаторов.
- Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (также, как и ингибиторов АПФ) усиливает эффект снижения гломерулярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек – это может привести к развитию острой почечной недостаточности.
- Холестирамин связывает мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, что приводит к ускоренному выведению препарата из организма.
- Циклоспорины: НПВП могут опосредованно через почечные простагландины усиливать нефротоксичность циклоспоринов. Во время совместного назначения этих препаратов необходимо осуществлять контроль функции почек.
- Пеметрексед: Для сопутствующего применения мелоксикама с пеметрекседом у пациентов с клиренсом креатинина от 45 до 79 мл/мин. прием мелоксикама следует приостановить за 5 дней до приема, в день приема и через 2 дня после приема пеметрекседа. Если комбинация мелоксикама с пеметрекседом является необходимой, пациентов следует тщательно контролировать, особенно на предмет миелосупрессии и желудочно-кишечных нежелательных реакций. У пациентов с клиренсом креатинина ниже 45 мл/мин. сопутствующее применение мелоксикама с пеметрекседом не рекомендуется.
- Мелоксикам почти полностью выводится за счет метаболизма в печени, который примерно на две трети опосредован ферментами цитохрома (CYP) P450 (основной путь CYP2C9 и минорный путь CYP3A4) и на одну треть – другими путями, например, пероксидазным окислением. Сле-

дует принимать во внимание возможность фармакокинетических взаимодействий при одновременном введении мелоксикама и препаратов, заведомо ингибирующих или метаболизирующих CYP2C9 и/или CYP3A4. Взаимодействии, опосредованное CYP2C9, можно ожидать в комбинации с такими лекарственными средствами, как пероральные антидиабетические препараты (производные сульфанилмочевины, натеглинид); это взаимодействие может привести к повышению уровня этих препаратов и мелоксикама в плазме.

Пациентов, принимающих мелоксикам и препараты сульфанилмочевины или натеглинид, следует тщательно контролировать на предмет гипогликемии.

Никаких фармакокинетических лекарственных взаимодействий не было выявлено при одновременном назначении мелоксикама и антацидов, циметидина, дигоксина, фуросемида.

Особые указания

МОВАЛИС в ампулах не предназначен для внутривенного введения!

Как и при применении других НПВП, при лечении в любое время может возникнуть потенциально смертельное желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление или перфорация как с наличием настоящих симптомов или с серьезными желудочно-кишечными нарушениями в анамнезе, так и без них. Последствия таких нарушений, как правило, более серьезны у пожилых людей.

Следует проявлять осторожность при лечении больных с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Следует контролировать пациентов с желудочно-кишечными симптомами. МОВАЛИС следует отменить при возникновении пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения. В связи с применением МОВАЛИСА изредка сообщалось о серьезных кожных реакциях (некоторые из которых приводили к смертельному исходу), в том числе эксфолиативном дерматите, синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе. Наибольший риск этих реакций у пациентов, по-видимому, имеет место в начале терапии, причем в большинстве случаев реакция проявляется в течение первого месяца лечения. Прием МОВАЛИСА следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, поражений слизистых или любым другим признаке гиперчувствительности.

НПВП могут повысить риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут привести к смерти. Этот риск может увеличиться вместе с продолжительностью терапии. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний могут подвергаться большему риску.

НПВП ингибируют синтез простагландинов почек, которые играют вспомогательную роль в поддержании кровотока в почках. У пациентов с пониженным почечным кровотоком и объемом крови введение НПВП может вызвать выраженную почечную декомпенсацию; при прекращении терапии НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного состояния. Наибольшему риску подвержены пожилые люди, пациенты с обезвоживанием, с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом и выраженным заболеванием почек, пациенты, получающие сопутствующее лечение с применением диуретиков, ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II, или пациенты, подвергавшиеся обширному оперативному вмешательству, приведшему к гиповолемии. У таких больных в начале лечения следует тщательно контролировать функции почек, в том числе объем диуреза.

В редких случаях НПВП могут вызывать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, медуллярный некроз почек или нефротический синдром.

Доза МОВАЛИСА у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (т.е. у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин.) снижение дозы не требуется.

Как и при применении других НПВП, иногда отмечается повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови или других параметров функции печени. В большинстве случаев эти эффекты представляли собой незначительное проходящее повышение параметров выше нормальных значений. Если такая аномалия является значительной или стойкой, прием МОВАЛИСА следует остановить и провести необходимое обследование пациента с последующим наблюдением.

Для больных с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы не требуется.

Болезненные или ослабленные пациенты могут хуже переносить побочные эффекты, в этом случае необходим тщательный контроль. Как и при применении других НПВП, следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, которые с большей вероятностью страдают от нарушения функции почек, печени или сердца.

НПВП могут вызывать задержку натрия, калия и воды и мешать натрийуретическому действию диуретиков. В результате у пациентов, подверженных этим эффектам, может

усилиться или обостриться сердечная недостаточность или гипертензия. Для пациентов группы риска рекомендуется клинический мониторинг.

Мелоксикам, как и любой другой НПВП, может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Фертильность, беременность и период лактации

Фертильность. Применение мелоксикама, как и любого препарата, ингибирующего циклооксигеназу/синтез простагландинов, может отражаться на репродуктивной способности и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Таким образом, для женщин, которые имеют трудности с зачатием или подвергаются исследованиям в связи с бесплодием, следует рассмотреть отмену приема мелоксикама.

Беременность. МОВАЛИС противопоказан во время беременности.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и/или развитии эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск выкидыша, пороков сердца и гастрошизиса после приема ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут подвергать плод:

- сердечно-легочной токсичности (с преждевременным закрытием боталлова протока и легочной гипертензией)
- нарушению функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с маловодием;
- мать и плод в конце беременности:
- возможно увеличению времени кровотечения, эффекту антиагрегации, который может возникнуть даже при очень низких дозах
- подавлению сокращений матки, приводящему к задержке или увеличению продолжительности родов.

Период лактации. Известно, что НПВП проникают в грудное молоко. Хотя специальные исследования МОВАЛИСА в этом отношении не проводились, следует избегать его применения у женщин, кормящих грудью.

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

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и использовать механизмы не проводились. Тем не менее, пациентов следует проинформировать о возможном проявлении нежелательных эффектов, таких как нарушение зрения, в том числе нечеткость зрения, головокружение, сонливость, другие нарушения центральной нервной системы. В случае возникновения любого из указанных побочных эффектов пациенты должны избегать управления транспортными средствами и отказаться от работы с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, усиление других побочных эффектов препарата.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот неизвестен. Во время клинических испытаний было показано, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Форма выпуска и упаковка

По 1,5 мл препарата разливают в ампулы из бесцветного стекла с кольцом желтого цвета и кольцом надлома ампулы. По 3 ампулы помещают в пластмассовый поддон. По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от света месте.

Хранить в безопасном, недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Берингер Ингельхайм Эспана С.А., Сан-Кугат-дель-Вальес, Испания

Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Ингельхайм, Германия

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

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мБХ» в РК

адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52

Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж

тел: +7 (727) 250-00-77

факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

УДК 616.8-009.836:616.8-07/-08

Инсомнии в общей врачебной практике



В.В. Скворцов – д-р мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Д.А. Меднова – врач-интерн
ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград

Расстройства сна приводят к ухудшению качества жизни, являясь причиной дневной сонливости, которая снижает продуктивность дневного труда. В связи с этим являются актуальными вопросы клиники, диагностики и терапии нарушений сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, хронизация, полисомнография, нарушения сна, гигиена сна, лечение.

Summary. Sleep disorders impair quality of life, cause daily sleepiness that slacken productivity of daily work. That is why are current questions of clinical findings, diagnostics and treatment of sleep disturbances.

Key words: sleep, insomnia, chronization, polysomnography, sleep disorders, sleep hygiene, treatment.

Хороший сон – один из важных компонентов качества нашей жизни. С ним связаны не только показатели продуктивной деятельности, уровень работоспособности, но и самочувствие, работа иммунной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Сон играет важную роль в формировании стрессоустойчивости.

Нарушения сна приводят к социальной дезадаптации, хронизации сопутствующих заболеваний, являющихся причиной дорожно-транспортных происшествий, снижают коэффициент полезного действия работников в разных сферах труда. Кроме этого, инсомнии увеличивают риск сердечно-сосудистых событий.

Физиология

Сон является сложным физиологическим процессом, который характеризуется покоем, неподвижностью и значительным снижением реакций на внешние раздражители.

Выделяют две фазы сна: с быстрыми движениями глаз (БДГ) и без БДГ (медленный сон). Во время сна с БДГ наблюдается значительное снижение мышечного тонуса, возникают физические подергивания и вспышки быстрых движений глаз. Именно в эту фазу сна человек видит сновидения. Медленный сон, в свою очередь, разделяется на четыре стадии различной продолжительности следующих закономерно друг за другом. На протяжении всего сна происходит чередования фаз с БДГ и без БДГ примерно каждые 90 минут.

Сложная организация сна требует соответственной регуляции, которая реализуется как на нейронном, так и на гормональном уровнях. Известно, что наступление сна реализуют супрахиазмальные ядра гипоталамуса, смену фаз сна осуществляют ядра, расположенные в понтомезэнцефальной области. Гормональная регуляция сна осуществляется с помощью мелатонина, гормона, синтезируемого эпифизом.

На качество сна влияют следующие факторы: общая продолжительность, количество пробуждений (как полных, так и неполных) и распределение стадий сна. Нарушение любого элемента системы приводит к манифестации инсомнии.

Классификация

Согласно Международной классификации расстройств сна 2014 года (МКРС-3), инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся повторением нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, которые:

- носят стойкий характер (сохраняются на протяжении нескольких ночей),
- возникают, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна,
- проявляются разными нарушениями дневной деятельности в виде снижения внимательности, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов.

По течению выделяют:

- острую (адаптационную) инсомнию, возникающую из-за стресса, неблагоприят-

ных жизненных событий, изменения внешнего окружения. Продолжительность расстройств сна в этом случае не превышает трех месяцев.

- хроническую, при которой вышеупомянутые расстройства беспокоят больного не менее трех раз в неделю на протяжении более чем трех месяцев.

Выделяют следующие виды хронической инсомнии:

Психофизиологическая инсомния характеризуется наличием болезненного напряжения и чрезмерным беспокойством пациента по поводу нарушений его сна.

Идиопатическая инсомния – как правило, наблюдается у

пациента с детского или младенческого возраста и продолжается без периодов ремиссии; является диагнозом исключения.

Парадоксальная инсомния (псевдоинсомния, агнозия сна): пациент предъявляет жалобы на отсутствие ночного сна, тогда как при полисомнографическом исследовании не обнаруживается нарушений сна. Это может быть связано с тем, что периоды бодрствования в ночное время запоминаются, в то время, как периоды сна амнезируются.

Инсомния при нарушении гигиены сна связана с нарушением режима сна и бодрствования, употреблением алкоголя, кофеина, никотина перед сном, физи-

ческим и/или умственным перенапряжением и др.

Инсомния при психических расстройствах возникает с дебютом депрессивных и тревожных расстройств и усугубляется по мере их развития.

Инсомния при соматических заболеваниях. Нарушения сна возникают с началом основного заболевания или немного позже, и могут проявляться в периоды обострения.

Инсомния, связанная с приемом лекарственных или других препаратов, развивается на фоне приема или отмены лекарственного препарата или других веществ, включая алкоголь.

Детская поведенческая инсомния возникает при формиро-

Таблица 1. Факторы развития и поддержания инсомнии (по А. Spielman)

	Биологический аспект	Социальный аспект	Психологический аспект
Предрасполагающие факторы	Генетическая предрасположенность, наличие гипервозбуждения/гиперактивности, повышение уровня кортизола, нарушение симпатико-адреналовых соотношений	Несовместимый с партнером график сна, социальные/профессиональные требования, рождение ребенка	Высокий уровень тревожности, беспокойство, раздражительность, склонность к снижению настроению
Провоцирующие факторы	Наличие психических и/или соматических заболеваний, которые могут быть прямо или косвенно связаны с инсомнией	Изменение в социальной среде пациента, которые требуют от него гибкой адаптации с изменением предпочтительного ритма сна	Острые реакции на стресс и/или начало заболевания
Поддерживающие факторы	Различные неадекватные стратегии, используемые пациентами для улучшения качества сна		

Таблица 2. Клиническая феноменология инсомнии

Пресомнические расстройства	Интрасомнические расстройства	Постсомнические расстройства
Трудности засыпания (период засыпания составляет более 30 минут, иногда даже несколько часов, тогда как в норме занимает не более 10 минут).	Ночные пробуждения, обусловленные внешними (например, шум) или внутренними причинами (позывы к мочеиспусканию, болевые ощущения, страшные сновидения), после которых пациент испытывает затруднения при повторной попытке уснуть; ощущения поверхностного сна.	Ощущение неудовлетворенности сном, чувство разбитости, дневной сонливости.
Встречается при адаптационной, психофизиологической инсомнии, нарушении гигиены сна, детской поведенческой инсомнии, тревожных состояниях.	Встречаются чаще при синдроме обструктивного апноэ сна, болевых синдромах, синдроме беспокойных ног, при соматических заболеваниях парадоксальной инсомнии и др.	Наблюдаются при депрессивных и других расстройствах сна.

вании у ребенка неправильных установок, связанных со сном, а попытка коррекции встречается, как правило, протест со стороны ребенка, что приводит к сокращению продолжительности ночного сна.

К *неуточненным расстройствам* сна относятся случаи, когда имеющиеся нарушения не попадают под критерии хронической или острой инсомнии.

Патогенез инсомнии

Современные представления о возникновении и хронизации инсомнии представлены в диатез-стрессовой модели разработанной А. Spielman, также известной как 3«Пэ»-модель (3P model). Данная модель отражает факторы, которые predisполагают, провоцируют и поддерживают расстройства сна. Указанные факторы рассмотрены в биологическом, социальном и психологическом аспектах (см. табл. 1).

Клинические проявления

Клинические проявления нарушений сна представлены пре-, интра- и постсомническими расстройствами. Их основные проявления обозначены в таблице 2.

Диагностика

«Золотым стандартом» диагностики нарушений сна является полисомнография (ПСГ). Это исследование позволяет в каждом конкретном случае с высокой точностью установить причину и объективизировать тяжесть нарушений сна.

ПСГ представляет собой регистрацию большого количества физиологических параметров во время сна, таких как:

- Электрическая активность мозга (электроэнцефалограмма – ЭЭГ);
- Движения глаз (электроокулограмма – ЭОГ);
- Состояние мышц (электромиограмма (ЭМГ) с подбородочной мышцей);
- Деятельность сердца (электрокардиограмма – ЭКГ)

или частота пульса;

- Назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости);
- Дыхательные усилия (движения грудной и брюшной стенки);
- Насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация, SpO₂);
- Храп или вокализация (аудиомониторирование);
- Положение тела во сне (актография);
- Движение нижних и/или верхних конечностей (видеомониторирование).

Минимальная полисомнография включает в себя не менее 4-х параметров (ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ, ЭКГ). При необходимости, а также для более полной и достоверной оценки список может быть расширен (можно включить также мониторинг АД, эзофагальную pH-метрию и др.). Выбор параметров, регистрируемых во время сна, обосновывается клинической симптоматикой и той патологией, которая встречается во время сна.

ПСГ предполагает специально оборудованную палату, где в течение 6–8 часов будет проводиться исследование. Необходимо отметить, что ПСГ не имеет противопоказаний, не вызывает дискомфорта и позволяет наблюдать физиологический сон пациента в условиях, очень близких к привычным.

Показания для проведения полисомнографического исследования:

- стойкие нарушения цикла сон-бодрствование;
- патологические состояния, возникающие непосредственно во время сна;
- нарушение деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем;
- избыточная двигательная активность (подозрение на ночную миоклонию, синдром беспокойных ног);

- подозрение на наличие парасомнических расстройств во сне (снохождение, сногворение);
- нарушения сна у больных эпилепсией, наличие ночных эпилептических приступов (для проведения дифференциальной диагностики);
- патологические состояния, возможно, связанные с нарушением сна, но проявляющиеся, главным образом, во время бодрствования: избыточная дневная сонливость, которую трудно интерпретировать клинически.

При полисомнографическом исследовании у больных инсомнией часто можно выявить:

- уменьшение продолжительности сна,
- увеличение числа пробуждений из сна 1-й стадии,
- явления бодрствования внутри сна,
- уменьшение 3-й и 4-й стадий ФМС,
- укорочение фазы быстрого сна (ФБС).

Лечение

В терапии инсомний применяются немедикаментозный и медикаментозный подходы. Немедикаментозное лечение предусматривает соблюдение гигиены сна:

- отход ко сну и подъем с кровати в одно и то же время;
- исключение дневного сна (особенно – во второй половине дня);
- отказ от приема на ночь чая, кофе, алкоголя;
- уменьшение выраженности стрессовых ситуаций;
- снижение умственной нагрузки (особенно в вечернее время);
- организацию физической нагрузки в вечернее время (но не позже чем за 3 ч. до сна);
- регулярный прием водных процедур перед сном.

В лечении инсомнии используются лекарственные средства, влияющие на постсинаптический ГАМКергический комплекс. Это барбитураты – препараты 1-го поколения. Однако из-за большого количества побочных эффектов их применение не оправдано. Препараты 2-го поколения – бензодиазепины имеют свойство кумулироваться в организме, вызывать дневную сонливость и привыкание.

В настоящее время предпочтение отдается 3-му поколению

снотворных средств, так называемым Z-препаратам: зопиклон, золпидем, залеплон. Эти препараты селективно воздействуют на ГАМК-рецепторный комплекс, не вызывают постсомнического синдрома и не влияют на психомоторные и когнитивные функции.

Препараты мелатонина (циркадин, мелаксен) эффективны при различных нарушениях сна. Кроме снотворного, мелатонин обладает антиоксидантным, адаптогенным, синхронизаци-

онным эффектами. Препараты мелатонина целесообразно назначать лицам пожилого возраста, у которых снижение секреции этого гормона с возрастом может быть причиной расстройства сна.

Лекарственную терапию инсомнии рекомендуется дополнять анксиолитиками или антидепрессантами. Это позволит устранить факторы, провоцирующие хронизацию нарушений сна, а также улучшить психологический фон. ■

Список литературы

1. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Видео-ЭЭГ полисомнография / Русский журнал детской неврологии. Т. 5. Вып. 3, 2010.
2. Д.А. Харламов, М.Р. Кременчугская, О.Е. Трифонова. Полисомнография в диагностике нарушений сна у детей / Российский вестник перинатологии и педиатрии, №5, 2008.
3. Курушина О.В., Куракова Е.А., Рязанцева С.В. Диагностика и лечение инсомнии / Лекарственный вестник №2 (54), Т. 8, 2014.
4. Левин Я., Магомедова К. Фармакологическое пособие при инсомнии. / Врач №4, 2012.
5. Маркин С.П. Диагностика и лечение расстройств сна / Лечащий врач №4, 2010.
6. Полуэктов М.Г., Т.М. Остроумова. Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения. / Лечащий врач №5, 2015.
7. Шавловская О. Особенности терапии инсомнии у лиц пожилого возраста / Врач №9, 2012.

Механизмы патогенеза очаговых поражений головного мозга и использование Милдроната в комплексной противоишемической терапии



Ю.Г. Шанько, А.Ф. Смянович

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ,
г. Минск

Всякая болезнь представляет собой цепь адаптивно-приспособительных реакций в ответ на исходное повреждение ткани, которое может носить макроструктурный, микроструктурный или функциональный характер. Развитие патофизиологических механизмов болезни в любых органах и системах, в том числе в головном мозге, вне зависимости от этиологического фактора протекает по общим законам острого воспаления. Концепция заболевания поврежденного мозга рассматривает эти механизмы с позиций их единства, однако подразумеваются и определенные различия, которые зависят от характера, вида и формы повреждающего воздействия [3, 13, 38, 45, 48–50].

Основная функция нервных клеток заключается в обеспечении информационных взаимодействий с соматическими клетками организма и непосредственно друг с другом. Такая сложная регуляторная деятельность поддерживается не менее сложной системой химических связей. Биохимические реакции модулируются на различных уровнях физиологического процесса посредством влияния разнообразных факторов, индуцирующих те или иные формы нейро-иммуно-гормонального воздействия [14, 15, 18, 39]. При этом существует четкая специализация систем химической регуляции как на уровне синаптической передачи, так и на постсинаптическом уровне, с участием пролонгирующих, катализирующих и ингибирующих ферментов [6, 9, 51, 52, 61, 67, 72, 73].

Многочисленными исследованиями доказана общность патогенетических механизмов черепно-мозговой травмы, мозгового

инфаркта, аневризматического субарахноидального кровоизлияния и других поражений головного мозга, которые сводятся к ишемическому повреждению [38, 39, 45, 48–50, 69]. Подобные изменения характерны в том числе и для реакций головного мозга после открытых нейрохирургических вмешательств, каждое из которых само по себе является серьезным травмирующим фактором [26, 27]. Такие вмешательства по степени тяжести воздействия на головной мозг (энцефалотомия, тракция мозга, пересечение сосудов, термическое воздействие и др.) сопоставимы с ушибом головного мозга [40, 41, 48–50]. Это делает обоснованным рассмотрение патогенетических механизмов раннего послеоперационного периода у нейрохирургических больных в рамках общей концепции болезни поврежденного мозга.

При развитии патологических состояний происходит рассогласование различных химических систем контроля клеточного и

тканевого гомеостаза, а их компоненты сами начинают оказывать повреждающее действие на клетку, примером чего может служить нарушение медиаторной функции глутамата и образование на его основе нейротоксических продуктов [8, 9, 59, 63]. Нейрональные клетки становятся объектом воздействия каскада нейродеструктивных процессов, вызывающих нарушения структурной и функциональной целостности нейрона. Это сопровождается изменением уровня цитокинов и нейротрофических факторов, усилением экспрессии различных протекторных химических систем (антиоксидантных ферментов, протективного белка Bcl-2, ингибиторов апоптоза и др.), которые защищают целостность клеточного генома и структуры ДНК. В названных механизмах защиты работают и стволовые клетки, поддерживающие уровень компенсации поврежденных нейронов и глии [8, 9, 13, 50, 63–65, 71].

Основной фактор формирования нейродеструктивных патологий – гибель нейрона. Причинами, обуславливающими острую нейрональную деструкцию, являются эндогенные изменения, приводящие к развитию окислительного стресса. При этом важная роль принадлежит медиаторному дисбалансу с повышением уровня глутаминовой кислоты в нейрональных структурах, а также генетическим факторам, определяющим степень переносимости кислородного голодания, темп и выраженность развития ишемических изменений [6, 8, 9, 12, 15, 21, 30].

Улучшение результатов лечения больных нейрохирургического профиля с очаговыми поражениями головного мозга обеспечивается не только усовершенствованием микро-нейрохирургических технологий, позволяющих минимизировать операционную травму, но и разработкой новых методов оптимальной патогенетической терапии острого и раннего послеоперационного периода, снижающей негативные эффекты воздействия деструктивных клеточных процессов на головной мозг. Одним из путей коррекции гипоксических нарушений в организме является комплексная активация дыхательной цепи за счет подавления свободно-радикальных процессов в клетке и стимуляции NAD-зависимого окисления. В условиях гипоксии, при резком снижении активности NAD-зависимых ферментов цикла Кребса, активируются окислительные шунты – пентозофосфатный, сукцинат-дегидрогеназный и др., которые в

определенной степени обеспечивают поступление электронов на терминальный цитохромный участок и поддерживают способность к образованию энергии [9, 12, 39, 57].

Химические соединения, нейтрализующие биологическую активность свободнорадикальных процессов в тканях, получили название антиоксидантов. Основные механизмы действия антиоксидантных препаратов базируются на стимуляции естественных ферментных реакций. Физиологическая антиоксидантная система представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов организма, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы его саногенетических реакций, в том числе в условиях ишемии и стресса. Она включает внутриклеточные антиокислительные ферментные системы, обезвреживающие патологически активные формы кислорода [6, 7, 9]. Особого внимания заслуживает L-карнитин (γ -триметиламин – β -оксибутират) и его производные. Основная его функция заключается в транспорте длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, где осуществляется β -окисление. Субстратом для связывания с карнитином являются насыщенные жирные кислоты – пальмитиновая, стеариновая, олеиновая. L-карнитин и его производные проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают положительное воздействие на метаболизм ткани головного мозга.

Структурным аналогом L-карнитина является препарат Мил-

дронат [3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат], выпускаемый фармацевтической компанией «Гриндекс» (Латвия). В основе действия препарата лежит уменьшение концентрации свободного карнитина и снижение интенсивности карнитинозависимого окисления жирных кислот. С одной стороны, он обеспечивает ограничение транспорта в клетки активированных форм жирных кислот, с другой – задерживает их внутриклеточное накопление. Такие влияния на метаболические процессы предотвращают повреждение клеток при сохранении возможности транспорта АТФ из митохондрий и активизации гликолиза, при котором для производства энергии используется связанный кислород. В экспериментальных исследованиях и в клинической практике продемонстрировано наличие у Милдроната антиоксидантной активности, которая выражается в повышении резистентности липопротеидов к перекисному окислению двухвалентными ионами железа.

В комплексной терапии больных с острыми очаговыми поражениями нервной системы нами использовался Милдронат (препарат L-карнитина) в форме 10,0% раствора, ампул по 5,0 мл.

Исследование проведено среди 60 больных. 20 пациентов были с верифицированными ушибами головного мозга II и III типа, которые лечились консервативно, 40 пациентов – после операций по поводу опухолей головного мозга (супратенториальных – 20 чел., субтенториальных – 20 чел.).

Таблица 1. Динамика неврологического статуса в балльной оценке по шкале комы Глазго у больных с черепно-мозговой травмой

Группа	Исходное состояние	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
Основная (n=20)	9,2	10,9	13,4	15	15	15
Контрольная (n=10)	8,8	10,4	12,9	14,6	14,8	15

Таблица 2. Динамика неврологического статуса в балльной оценке по шкале комы Глазго у больных, оперированных по поводу супратенториальных опухолей головного мозга

Группа	Исходное состояние	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
Основная (n=20)	12,4	14,7	14,9	15	15	15
Контрольная (n=10)	12,6	13,0	13,9	14,7	15	15

Группу контроля составили 10 больных с сопоставимыми ушибами головного мозга, 10 – после удаления супратенториальных опухолей головного мозга и 10 – с субтенториальными новообразованиями. Во всех случаях диагноз подтвержден КТ головного мозга. Показанием к назначению Милдроната служило субкомпенсированное и декомпенсированное состояние больных. Препарат назначался в суточной дозе 1000 мг (10,0 мл раствора), вводимого инфузионно в смеси с изотоническим раствором NaCl – 200,0 со скоростью 20–30 капель в минуту; продолжительность терапии – 7–14 суток.

Оценку эффективности препарата проводили на основании анализа клинического состояния больных с использованием шкалы комы Глазго. При выполнении повторных люмбальных пункций измеряли давление цереброспинальной жидкости, которое является прямым отражением выраженности внутричерепной гипертензии.

Исходное состояние у пострадавших с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени перед назначением Милдроната как в основной, так и в контрольной группе оценивалось от 6 до 12 баллов по шкале комы Глазго (в среднем 9,2 балла в основной группе и 8,8 балла в контрольной). Динамика неврологического статуса прослежена на протяжении 10 дней (табл. 1).

На фоне проводимой комплексной терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика. Улучшение состояния сопровождалось нормализацией уровня сознания и неврологических функций. Однако средняя оценка в основной группе составила 15 максимальных баллов уже к 6-м суткам, в то время как в контрольной группе 15-балльная оценка статуса достигнута только к 10-м суткам.

Эти показатели согласуются с показателями давления цереброспинальной жидкости, полученными при выполнении разгрузочных люмбальных пункций. В основной группе стабилизация давления на уровне 150–180 мм вод.ст. достигалась к 6-м суткам (средний показатель – 175 мм вод.ст.), в то время как в контрольной группе на 6-е сутки ликворное давление составляло в среднем 215 мм вод.ст., а нормализовалось только к 10-м суткам (средний показатель – 165 мм вод.ст.).

В группе больных, оперированных по поводу супратенториальных опухолей головного мозга, получены сходные результаты (табл. 2).

Назначение инфузий Милдроната приводило к более быстрой стабилизации уровня сознания и других неврологических функций. Динамика изменения давления цереброспинальной жидкости прослежена у 5 больных основной и 4 больных контрольной группы. У всех пациентов давление стабилизировалось на уровне 150–180 мм вод.ст. к 6-м суткам, отчетливых различий между группами не прослежено.

У больных, оперированных по поводу субтенториальных новообразований головного мозга, установлены закономерности, отраженные в табл. 3.

Динамика неврологического статуса не зависела от включения в схему лечения Милдроната. Как в основной, так и в контрольной группе состояние больных стабилизировалось к 4-м суткам после операции. Однако при повторных люмбальных пункциях установлено, что нормализация давления цереброспинальной жидкости быстрее наступала в основной группе: к 4-м суткам оно составляло в среднем 170 мм вод.ст. в основной группе и 195 мм вод.ст. – в контрольной.

Уже с 30-й минуты после иницирующего воздействия включаются такие тканевые реакции в очаге первичного повреждения, как отек и набухание [33, 34, 36, 48, 50, 66, 69, 70]. Выраженность этого процесса напрямую зависит от размеров повреждения, определяющих объем антигенного материала, подлежащего удалению, и от индивидуальной реактивности организма. Накопление воды в межклеточных пространствах мозга способствует отмыванию продуктов распада из очага некроза, снижению концентрации гистотоксических веществ и обеспечивает свободный доступ иммунокомпетентных клеток в эти очаги. По сути локальный отек мозга является адаптивным саногенетическим процессом [6, 9, 33, 48]. Одновременно начинают формироваться геморрагические очаги с распадом форменных элементов крови, образованием гемосидерина и фибрина [21, 22, 39, 49]. Распадающиеся некротические ткани первичного очага и локальных геморрагий приводят к формированию лейкоцитарных инфильтратов в субарахноидальных щелях и к активации систем протеолиза для устраниения образовавшихся антигенов.

По мере истощения адаптационных систем гистологические метаболиты начинают накапливаться [2, 4, 11, 22, 39, 53, 58, 68]. Отмечается ишемическая гомогенизация клеточной цитоплазмы с гиперхроматозом ядер и изменением клеточных мембран. Развивающиеся при этом ацидоз, ионный дисбаланс, возрастание концентрации возбуждающих аминокислот, образование свободных радикалов и т.п. ведут к нарушению функции митохондрий, обеспечивающих энергетический обмен нейрональной ткани и поддержание внутриклеточной концентрации ионов кальция [2, 9, 13, 49, 60, 68, 72]. Наиболее патогенными

Таблица 3. Динамика неврологического статуса в балльной оценке по шкале комы Глазго у больных, оперированных по поводу субтенториальных опухолей головного мозга

Группа	Исходное состояние	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
Основная (n=10)	13,9	14,6	15	15	15	15
Контрольная (n=5)	14,0	14,4	15	15	15	15

являются супероксидные радикалы, особенно агрессивные в отношении фосфолипидов нейронных мембран. Развертываются местные процессы эндотоксемии и эндотоксикоза [2, 9, 13, 43, 49, 54, 55]. Отмечается выброс избыточного количества глутамата (медиатора), который оказывает цитотоксическое воздействие и является основной причиной разрушения клеточных мембран (феномен экс-айтотоксичности) [9]. Деградация фосфолипидных структур мембран нейронов с высвобождением жирных кислот, в том числе ненасыщенных, за счет активации фосфолипидного гидролиза стимулирует образование свободнорадикальных соединений – кислородных и гидроксильных [16, 17, 35, 43]. Окислительные радикалы, формирующиеся при ишемии-реперфузии, способствуют высвобождению цитокинов и избыточного количества глутамата пресинаптическими нервными окончаниями. Агрессивные метаболиты кислорода и продукты перекисного окисления липидов потенцируют нейротоксический эффект глутамата и включают механизмы разрушения нервных клеток (первичный некроз и апоптоз) [1, 2, 5, 9, 13, 17, 19, 28, 32, 36, 37, 42, 43, 56, 59, 60, 62, 72].

К концу первых суток за счет диапедезной миграции нейтрофилов зона полного некроза отчетливо ограничивается валом зернистых шаров и макрофагов, содержащих гемосидерин в цитоплазме. На фоне интенсивного лейкодиапедеза появляются признаки тромбоза отдельных вен и стаз крови, сопровождающиеся выраженной плазморрагией. Вены растягиваются, стенки их разрываются, эндотелиальный слой разрушается. Это приводит к гиперемии, возникает риск вторичных паренхиматозных кровоизлияний [22, 45]. Локальное нарушение венозного оттока способствует очаговому увеличению объема мозга и его дислокации в пределах полости черепа, нарастанию внутричерепного давления [22, 45, 48–50, 58].

Однако медленно формирующиеся внутричерепные объемные образования, например, опухоли, сами по себе приводят к дислокации го-

ловного мозга. Удаление объемного образования, которое происходит в течение относительно короткого интервала времени, первоначально обуславливает редислокацию мозга в полости черепа. В свою очередь она, уже в связи с операционной травмой, за короткий промежуток времени сменяется повторной дислокацией мозга в сторону, противоположную первичному очагу [22, 24, 46, 48, 70]. При этом основное значение имеют темпы развития смещений мозга [22].

При субарахноидальном кровоизлиянии любого происхождения эндотелиальная оболочка артерий разрушается, и этот процесс сопровождается выходом продуктов ее распада в ликвор. Элементы излившейся крови через поврежденные базальные мембраны инфильтрируют нервные стволы поверхностного адвентициального сплетения артерий мозга, обуславливая развитие локального артериального спазма [10, 20, 21, 23, 25, 57, 59]. В его основе лежит изменение структуры эндотелия и гладкомышечных клеток с развитием фиброза сосудистой стенки за счет качественного изменения коллагена миофибробластов, что ведет к сужению просвета артерий и усугублению ишемии мозговой ткани. Критическим является уровень объемного мозгового кровотока в 10–15 мл/100 г в 1 минуту, который обуславливает гибель и первичный некроз нервной клетки через 6–8 минут [8, 9, 19, 39]. В определенной степени на формирование сосудистого спазма у оперированных больных, вероятно, оказывают влияние и хирургические манипуляции на сосудах: отделение их от поверхности опухоли, выделение, смещение, тракция и др. [48, 50]. Нарушение мозгового кровообращения на фоне сосудистого спазма, как и вследствие тромбоза поврежденных сосудов мозга, обуславливает вторичное расширение зоны ишемического поражения нервной ткани (penumbra) с формированием зон вторичных очаговых некрозов [8, 9, 13, 29].

Патобиохимические процессы формирования очагового поражения головного мозга включают три основных механизма: местную циркуляторную гипоксию, нарушение электролитного баланса в системе плазма – цереброспинальная жид-

кость, протеолиз (некролиз) очагов первичного разрушения мозговой ткани и экстравазальных элементов крови [9, 13, 22, 31, 39]. Процессы протеолиза (некролиза), сопровождающаяся нарушением перекисного окисления липидов различной степени выраженности, ведут к постепенному нарастанию концентрации токсических веществ, представляющих собой метаболические яды (эндогенная интоксикация) [3, 6, 9, 13, 39, 43]. При этом реакция тканей, граничащих с очагами деструкции, направлена на противостояние их повреждающим воздействиям, которые при неэффективности саногенетических механизмов детоксикации способствуют прогрессированию ишемического повреждения мозга.

Развивающиеся нарушения обуславливают существенные изменения условий гомеостаза в пограничных с очагами деструкции областях мозга. По мере нарастания локальных изменений увеличивается объем очага первичного повреждения за счет отека и набухания [21, 33, 34, 58]. Поскольку мозг располагается в замкнутой и нерастяжимой костной полости черепа, при значительном по объему антигенном раздражении физиологически целесообразная степень выраженности отека приводит к анатомическому диссонансу между сформировавшимся в патологических условиях объемом мозга и вместимостью черепной коробки. На фоне смещения мозга в полости черепа, перераспределения цереброспинальной жидкости и нарушения ликвородинамики происходит повышение внутричерепного давления [31, 44, 47], что обуславливает вторичное сдавление магистральных артерий и дренирующих вен (циркуляторная гипоксия) с дальнейшим нарастанием уровня ишемического повреждения мозга [44, 45, 47, 50].

Нейрохирургическое вмешательство оказывает воздействие на мозговую гемодинамику в связи с возможным уменьшением объема циркулирующей крови (кровотечение по ходу операции), пересече-

нием и выключением из кровотока сосудов, ретракционным повреждением стенок мозговой раны и т.д. [26, 27, 48].

По мере нарастания локальных изменений и перехода их на органический уровень доминирующим патофизиологическим механизмом становится внутричерепная гипертензия, реализующая несоответствие анатомических условий замкнутой полости черепа адаптативным реакциям саногенеза [22, 31].

Расстройства системоорганизующих функций ЦНС вследствие нарушений нейродинамических процессов приводят к нарушению физиологических функций систем жизнеобеспечения. В связи с возрастанием внутричерепного давления и нарушением условий кровообращения в стволе мозга изменяются параметры функционирования сосудодвигательного и дыхательного центров [22, 45, 58]. На фоне обструктивных явлений в верхних дыхательных путях и аспирационного пульмонита (синдром Мендельсона) формируется вентиляционная дыхательная недостаточность с развитием гипоксии [22, 31, 47]. Изменяются условия циркуляции крови в малом круге: возникает спазм посткапиллярных сфинктеров в легких с увеличением периферического сосудистого сопротивления и повышением уровня систолического АД. Увеличение легочного венозного сопротивления способствует возрастанию капиллярного давления и шунтированию легочного кровотока с транссудацией плазмы и ателектазированием. Развивается отек легких,

который нередко сопровождается кровоизлияниями в перивазальные пространства и альвеолы, что приводит к формированию респираторного дистресс-синдрома взрослых («влажного» или «шокового» легкого) [44, 47].

Таким образом, адаптативно-приспособительная реакция, исчерпав свои компенсаторные возможности, превращается в мощный патогенетический фактор, порождающий системную гипоксию смешанного типа и замыкающий еще один круг патологического процесса [22, 48]. Роль легочных нарушений при очаговом поражении мозга не ограничивается только расстройствами газообмена и кровообращения в малом круге. Саногенетический потенциал легких тесно смыкается с иммунной системой организма [44, 45].

Устранение аутоантигенного субстрата, образующегося в результате первичного и вторичного ишемического повреждения мозга, происходит путем иммунной аутосанации. Однако при значительной и продолжительной внутричерепной гипертензии за счет нарушений кровообращения непосредственно в гипоталамических отделах и портальной системе гипофиза возникает и поддерживается интраселлярная гипертензия, которая обуславливает нейроэндокринно-иммунный дисбаланс [45]. В свою очередь он вызывает истощающее перенапряжение гормонопродуцирующих систем, а адекватность нейроэндокринно-иммунной реакции в рамках механизмов общей и локальной воспалительной реакции

определяет эффективность всего комплекса процессов аутосанации, компенсации и регенерации при повреждениях мозга [9, 11, 22, 36, 56, 64, 70, 72].

В связи с этим медикаментозное воздействие на разных этапах патологического процесса будет способствовать прерыванию патогенетической цепи деструктивных реакций головного мозга. Как показано в экспериментах, введение Милдроната способствует ограничению зоны некроза в миокарде с усилением биоэлектрической активности сердца и улучшением локальной гемодинамики. В постреанимационном периоде Милдронат способствовал нормализации функций центральной нервной системы путем ингибирования процессов перекисного окисления липидов и уменьшения содержания свободнорадикальных продуктов. Доказано благоприятное влияние препарата на структурно-морфологическое и функциональное состояние ретикуло-стволовых и корковых церебральных структур. Как установлено в нашем исследовании, введение Милдроната способствует нормализации внутричерепного давления и улучшению процессов функционального восстановления поврежденных отделов мозга.

Таким образом, структурный аналог L-карнитина Милдронат, обладающий многокомпонентным антигипоксическим и антиоксидантным действием, целесообразно использовать при различных церебральных постгипоксических и эндотоксических нарушениях для нейропротекторной терапии. ■

Список литературы

1. Артемьев Б.В., Куршакова И.В., Селезнев С.А. // ЦНС и постреанимационная патология организма. – М., 1989. – С. 30–31.
2. Башкатова В.Г., Раевская К.С. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, N 7. – С. 1020–1028.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989.
4. Викторов И.В. // Вестник РАМН. – 2000. – Т. 4. – С. 5–10.
5. Виленский Б.С. Инсульт. – М., 1995.
6. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М., 2003.
7. Гуляева Н.В., Ерин А.Н. // Нейрохимия. – 1995. – Т. 12, вып. 2. – С. 3–10.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, N 2. – С. 65–70.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001.
10. Доказательная нейротравматология / Под ред. А.А. Потапова, Л.Б. Лихтермана. – М.: НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2003.
11. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. // Бюлл. соврем. биологии и медицины. – 1994. – Т. 118, N 10. – С. 343–348.
12. Завалишин И.А., Захарова М.Н. // Вестник РАМН. – 1999. – Т. 1. – С. 28–33.
13. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М.: Знание-М, 2000.

14. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. 11. Острый период черепно-мозговой травмы: хирургия, анестезиология, интенсивная терапия, клинические формы / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор, 2001.
15. Кожемякин Л.А., Скорняков В.И., Смирнов В.В. и др. // Лабор. дело. – 1987. – N 8. – С. 14–16.
16. Коровин А.М., Савельева Е.А., Чухловина М.Л. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1991. – N 8. – С. 111–115.
17. Короткевич А.Г., Крючков В.В., Чурляев Ю.А. // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – N 4. – С. 12–14.
18. Коттрелл Д.Е. // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – N 2. – С. 81–85.
19. Криворучко А.А., Полищук Н.Е. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии. – Киев: Четверта хвиля, 2004.
20. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. // Нейрохирургия. – 2000. – N 3. – С. 4–13.
21. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. – М., 2001.
22. Крылов В.В., Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. – М., 2000.
23. Крылов В.В., Негрецкий А.П., Захаров А.Г. // Вопр. нейрохирургии. – 1995. – N 1. – С. 6–9.
24. Левченко Л.И., Демчук М.Л. // Вопр. нейрохирургии. – 1991. – N 4. – С. 23–25.
25. Лисяный Н.И., Ромоданов С.А., Трош Р.М. и др. // Вопр. нейрохирургии. – 1991. – N 4. – С. 19–21.
26. Лубнин А.Ю., Коршунов А.Г., Сазонов О.Б. и др. // Вопр. нейрохирургии. – 1995. – N 3. – С. 20–22.
27. Лубнин А.Ю., Лукьянов В.И., Салалыкин В.И., Махмудов У.Б. // Вопр. нейрохирургии. – 1995. – N 3. – С. 21–25.
28. Лыскова Т.И., Аксенцов С.Л., Федорович С.В. и др. // Биофизика. – 1997. – Т. 43, N 3. – С. 408–411.
29. Мурадов М.К., Липатцев И.И., Вахидов А.В. // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – N 4. – С. 9–12.
30. Нейротравматология / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: ИПЦ «Вазар-Ферро», 1994.
31. Попова Л.М. Нейрореаниматология. – М., 1983.
32. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф. // Вестник РАМН. – 2000. – N 4. – С. 11–15.
33. Сергиенко Т.М., Бродская И.А., Копьев О.В. и др. // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – N 4. – С. 6–8.
34. Сировский Э.Б., Амчславский В.Г., Куликовский В.П. и др. // Вести АМН СССР. – 1991. – N 7. – С. 7–13.
35. Скворцова В.И., Насонов Е.Я., Журавлева Е.Ю. и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, N 5. – С. 27–31.
36. Скорняков В.И. Метаболические механизмы активации перекисного окисления липидов при черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1989.
37. Скулачев В.П. // Первое Северинское чтение. Ин-т физ.-хим. биологии им. А.Н. Белозерского. – М., 2000.
38. Смянович А.Ф., Шанько Ю.Г., Антонов И.П. и др. // Здоровоохранение. – 1998. – N 6. – С. 64–66.
39. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004.
40. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е. Хирургия внутричерепных экстрацеребральных опухолей. – СПб., 1997.
41. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутричерепные менингиомы. – СПб.: Изд-во РНХИ им. А.Л. Поленова, 2001.
42. Томников М.А. Диагностическое и прогностическое значение цитокинов ФНО- α , γ -ИНФ, ИЛ-4 в остром периоде нетравматических внутричерепных кровоизлияний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000.
43. Федулов А.С. Очаговые травматические повреждения головного мозга: клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов в комплексном лечении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Мн., 1996.
44. Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Гизатуллин Ш.Х. // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии. – Л., 1988. – С. 69–70.
45. Хлуновский А.Н., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга. – СПб., 1999.
46. Цемахов С.Г., Свинухов А.В. // Периферическая нервная система: Сб. науч. трудов / Под ред. И.П. Антонова. – 1995. – Вып. 18. – С. 169–171.
47. Шанин Ю.Н., Хилько В.А., Хлуновский А.Н. и др. // Вопр. нейрохирургии. – 1987. – N 1. – С. 1–3.
48. Шанько Ю.Г. // Мед. панорама. – 2005. – N 11. – С. 45–48.
49. Шанько Ю.Г. // Теория и практика медицины: Сб. науч. тр. / Под ред. И.Б. Зеленкевича, Г.Г. Шанько. – Мн., 1999. – Вып. 1. – С. 73–74.
50. Шанько Ю.Г. // Вестн. ВГМУ. – 2004. – Т. 3, N 1. – С. 86–92.
51. Averet N., Coussemaeq M., Cohadon F. // Neurochem. Res. – 1990. – V. 15, N 8. – P. 791–795.
52. Bergeron M., Yu A.Y., Solway K.E. et al. // Eur. J. Neurosci. – 1999. – V. 11, N 12. – P. 4159–4170.
53. Castillo J., Davalos A., Alvarez-Sabin J. et al. // Neurology. – 2002. – V. 58, N 4. – P. 624–629.
54. Chan P.H., Schmidley J.W., Fisman R.A., Longar S.N. // Neurology. – 1984. – V. 34, N 3. – P. 315–320.
55. Clemens J.A. // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – V. 28, N 10. – P. 1526–1531.
56. Danbott N.C. // Prog. Neurobiol. – 2001. – V. 65, N 1. – P. 1–15.
57. Fiskum G. // J. Neurotrauma. – 2000. – V. 17, N 10. – P. 843–855.
58. Grau A.J., Reis A., Buggle F. et al. // J. Neurol. Sci. – 2001. – V. 192, N 1–2. – P. 41–47.
59. Hall E.D., Andrus P.K., Althaus J.S., von Voiglander P.E. // J. Neuroch. Res. – 1993. – V. 34. – P. 107–112.
60. Halterman M.W., Miller C.C., Federoff H.J. // J. Neurosci. – 1999. – V. 19, N 16. – P. 6818–6824.
61. Kathman A.N., Herschkowitz N. // Neurosci. Lett. – 1994. – V. 68, N 2. – P. 217–220.
62. Katsuki H., Okuda S. // Prog. in Neurobiol. – 1995. – V. 46, N 5. – P. 607–636.
63. Kelly A., Stanley C.A. // Ment. Ret. Dev. Dis. Res. Rev. – 2001. – V. 7, N 4. – P. 287–295.
64. Lynch M.A. // Vitam. Horm. – 2002. – V. 64, N 2. – P. 185–219.
65. Minami M. // Yakugaku. Zasshi. – 2001. – V. 121, N 12. – P. 875–885.
66. Minghetti L., Polazzi S., Nicolini A. et al. // J. Neurochem. – 1996. – V. 66, N 11. – P. 1963–1970.
67. Orth M., Schapira A.H. // Amer. J. Med. Genet. – 2001. – V. 106, N 1. – P. 27–36.
68. Pellegrini-Giampietro D.P., Chtrici G., Alesiani M. et al. // J. Neurosci. – 1990. – V. 10, N 4. – P. 1035–1041.
69. Richard K.E. // Advanc. Neurotraum. – 1991. – V. 3, N 1. – P. 139–148.
70. Sates B., Hirt L., Thomas S. et al. // Neurobiol. Dis. – 2002. – V. 9, N 1. – P. 24–37.
71. Semenza G.L., Agani F., Feldser D. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – N 475. – P. 123–130.
72. Sims N.R., Anderson M.F. // Neurochem. Intern. – 2002. – V. 40, N 6. – P. 511–526.
73. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. // J. Neurol. Sci. – 2000. – V. 179, S1–2. – P. 1–33.

Биочип поможет справиться с болезнью Альцгеймера

Группа швейцарских ученых из Политехнической школы Лозанны (École Polytechnique Fédérale de Lausanne) создали имплантируемую капсулу, которая поможет остановить прогрессирование болезни Альцгеймера.

Биочип представляет собой запаянную полимерную капсулу, внутри которой находятся биосовместимый гель и генно-модифицированные клетки пациента. Клетки способны вырабатывать антитела к бета-амилоиду, накопление которого является одним из ключевых симптомов болезни Альцгеймера.



Авторы во главе с Патриком Эбишером (Patrick Aebischer) объясняют, что после имплантации устройства под кожу клетки начинают выделять антитела, которые поступают сначала в кровь, а потом в головной мозг пациентов, стимулируя иммунную систему уничтожать бета-амилоидные бляшки. Клетки, вырабатывающие антитела, покинуть полимерную капсулу неспособны.

Биочип эффективно борется с заболеванием лишь на ранних стадиях – это было подтверждено в экспериментах на мышах, продолжавшихся 39 недель. Установка капсулы позволила в 10 раз уменьшить количество амилоидных бляшек в головном мозге грызунов.

Исследователи считают, что предложенная ими методика может стать альтернативой дорогостоящим и неудобным инъекциям антител – капсула самостоятельно продуцирует антитела и поэтому может использоваться для профилактики болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний.

Источник: Implantable capsule shows promise for Alzheimer's prevention

In the journal *Brain*, researchers from the École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in Switzerland reveal how, when implanted under the skin, the capsule releases antibodies that travel to the brain and trigger the patient's immune system to clear beta-amyloid protein. *MedicalNewsToday*

Психотерапия помогает при боли в спине

Боль в нижней части спины – одна из частых причин обращения к врачу среди жителей развитых стран. В США подсчитали, что это состояние является лидирующей причиной потери трудоспособности среди населения.

Из 8 изученных и часто применяемых методов лечения 4 включают работу с психосоциальными компонентами боли. Ученые Вашингтонского университета (University of Washington) во главе с доктором Дэниелом Черкиным (Danien Cherkin) решили оценить эффективность нового психологического метода лечения под названием «Mindfulness-based stress reduction» или снижение стресса с помощью майндфулнесс (ССМ) – метода, включающего черты медитации, йоги и «осознанного» восприятия.

В проведенном исследовании участвовали 342 добровольца с болью в нижней части спины, причем длительность болевых ощущений у них в среднем составляла 7,3 года. Участников распределили на три группы с назначением стандартной терапии, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и ССМ.

Стандартная терапия включала прохождение пациентами того лечения, которое им назначили еще до участия в исследовании; КПТ – проведение индивидуальных и групповых занятий по 2 ч в неделю на протяжении 8 нед, причем форма терапии была специально модифицирована для оказания помощи при хронической боли и дополнена техниками на релаксацию и активное воображение; ССМ – проведение групповых занятий по медитации, йоге и разработке навыков мониторинга состояния тела. Следует отметить, что психологические интервенции проводили сертифицированные специалисты.

Оценку боли функциональных ограничений, связанных с болью, проводили при помощи опросника Роланда – Морриса (Roland – Morris Disability Questionnaire, RDQ), который имеет размах значений от 0 до 23, где большее количество баллов соответствует большим функциональным ограничениям. Непосредственно после лечения, то есть после 8 нед, достоверных различий между группами не выявили, однако на 26-й неделе наблюдения, при проведении повторной оценки состояния, такие различия стали явными. Клинически значимые улучшения в болевых ощущениях определяли у 60,5 и 57,7% пациентов группы ССМ и КБТ соответственно, а также у 41,1% пациентов группы стандартной помощи.

Вероятность клинически значимого улучшения в группе ССМ и КБТ была соответственно на 37 и 31% выше, чем в группе стандартной помощи. Достоверных различий между самими психологическими методиками в контексте исходов не определили. На 52-й неделе наблюдения, когда проводили еще одну оценку состояния пациентов, изменения в баллах были схожими с таковыми на 26-й неделе. Таким образом, результаты исследования наглядно продемонстрировали эффективность ССМ и КБТ при хронической боли в нижней части спины, причем даже в сравнительно отдаленной перспективе.

Cherkin D.C., Sherman K.J., Balderson B.H. et al. (2016) Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. JAMA, 315(12): 1240–1249.

Виталий Безугыйко

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №20

Комбинация витамина В₁ с витаминами В₆ и В₁₂

Тиамин (витамин В₁) активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах
Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы

Цианокобаламин (витамин В₁₂) оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе



Применение:

- полинейропатии различной этиологии (диабетическая, алкогольная и др.)
- невриты и невралгии
- радикулиты на фоне дегенеративных заболеваний позвоночника
- поясничный синдром
- шейный синдром
- ишиас, люмбаго
- плекситы
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва
- парез лицевого нерва

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Обычно назначают по 1 таблетке 1-3 раза в сутки. Продолжительность курса обычно составляет 2-3 недели (по рекомендации врача).

Побочные действия

Препарат хорошо переносится больными.
Редко: головная боль, головокружение, тошнота
Очень редко: нарушения чувствительности при неправильном применении очень больших доз

витамина В₆, кожные реакции гиперчувствительности в виде зуда и уртикарной сыпи.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

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

Представительство ООО «ВАЛЕАНТ» в РК
Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, д. 17,
Бизнес-Центр «Нурлы-Тау» Блок 4Б, офис 1104
Телефон + 7 727 3 111 516 , факс +7 727 3 111 517
Электронная почта: Office.KZ@valeant.kz



Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

РК-ЛС-5-№020424 от 28.03.14, действительно до 28.03.19

Риск развития шизофрении можно определить по возрасту рождения первого ребенка

Дети, родившиеся у родителей пожилого возраста, могут иметь различные отклонения в состоянии здоровья, в том числе психического. Так, известно, что чем старше отец ребенка, тем выше у последнего риск развития шизофрении. Однако в ходе последнего исследования ученые Австралийского университета (Australia's University) предположили, что на вероятность развития у ребенка психоза, частого симптома шизофрении, влияет не только возраст отца, но и матери. В ходе работы они получили крайне неожиданные результаты: женщины, склонные к шизофрении, с большей вероятностью, чем их сверстницы, рожают первого ребенка либо в очень раннем, либо в очень позднем возрасте.

Шизофрения – тяжелое психическое заболевание, при котором отмечается нарушение процессов мышления, управления эмоциями и принятия решений, изменяется отношение к окружающим людям. Распространенность этого заболевания в различных странах составляет около 1%. Пациенты с шизофренией часто замыкаются в себе и не могут отличить вымысла от реальности. Средний возраст манифестации шизофрении у мужчин составляет 20 лет, у женщин – 20–30 лет. Специалисты полагают, что в этиологии патологии важную роль играют генетические факторы, поскольку часто отмечается развитие заболевания у нескольких членов одной семьи. В то же время у большей части пациентов семейный анамнез по данной патологии не отягощен. В настоящее время не идентифицирован ни один ген, который был бы ответственен за развитие расстройства, что делает невозможным разработку генетического теста в качестве скринингового исследования. Специалисты полагают, что в данном случае имеет место сочетанное влияние различных генов и факторов окружающей среды.

Именно генетические факторы и стали объектом исследования австралийских ученых под руководством доктора Хонга Ли (Hong Lee). Они основывались на результатах предыдущих работ, в ходе которых ученые доказали, что чем старше мужчина, тем выше риск развития шизофрении у его будущего ребенка, что, по всей видимости, обусловлено повышением частоты спонтанных мутаций с возрастом. В ходе еще одного исследования специалисты предположили, что определенную роль в вероятности развития шизофрении может играть и возраст будущей матери. Для того чтобы определить, какая же работа была более близка к истине, ученые проанализировали данные нескольких геномных исследований, касающихся людей с шизофренией (n=18 957) и без нее (n=22 673). Путем сравнения генетической информации у представите-



лей различных групп исследователи определили, какие аллели были связаны с развитием изучаемой патологии. Затем они отдельно проанализировали данные генотипов 12 247 женщин, и, основываясь на оценке отдельных аллелей, создали генетический профиль, соответствующий повышенному риску развития шизофрении. Затем они сравнили возраст, в котором женщины рожали первого ребенка, и их генетический профиль. Оказалось, что риск развития психического расстройства был в значительной степени ассоциирован с возрастом первых родов. Кроме того, ученые обратили внимание, что взаимосвязь между риском развития шизофрении и возрастом матери имеет вид U-образной кривой. В среднем женщины, которые рожают первого ребенка до достижения 20 лет и после 35 лет, в большей степени повышают риск развития шизофрении у будущего ребенка, чем матери других возрастных групп.

Авторы исследования сделали вывод, что высокая степень генетической предрасположенности к шизофрении очень часто ассоциирована с рождением первого ребенка в более раннем или позднем возрасте, чем в среднем в популяции. У большинства женщин с патологией, чей генотип анализировали в ходе работы, семейный анамнез по поводу шизофрении был отягощен, возможно, это затрудняло их социальные взаимодействия и увеличивало время, необходимое для создания пары. В других случаях, наоборот, риск развития шизофрении повышал выраженность импульсивного поведения, что приводило к ранним беременностям. Исследователи отметили, что всякий раз, когда появляются доказательства того, что с увеличением возраста матери повышается риск развития шизофрении у ее будущего ребенка, следует помнить, что у участниц таких работ партнеры обычно также зрелого возраста, что может быть причиной окончательных результатов.

Mehta D., Tropf F.C., Gratten J. et al. (2016)

Evidence for genetic overlap between schizophrenia and age at first birth in women. *JAMA Psych.*, Mar. 23 [Epub ahead of print].

Scutti S. (2016) A Genetic predisposition for schizophrenia aligns with timing of first birth. *Medicaldaily*, Mar. 23 (<http://www.medicaldaily.com/genetic-predisposition-schizophrenia-first-child-379121>).

Юлия Котикович

Противоопухолевый препарат против болезни Альцгеймера

Противоопухолевый препарат позволит справиться с симптомами болезни Альцгеймера. К таким выводам пришли ученые из Университета Кембриджа (University of Cambridge).

Группа ученых из Швейцарии и Австрии обнародовала результаты своего исследования, которые указывают на возможность передачи болезни Альцгеймера от человека человеку.

Они провели серию экспериментов на нематодах с признаками болезни Альцгеймера и выяснили, что бексаротен, используемый в онкологии, препятствовал формированию новых амилоидных бляшек. Их присутствие является одним из симптомов заболевания.

Мишель Вендрусколо объясняет, что препарат позволил остановить прогрессирование заболевания у червей, хотя и оказался неспособен справиться с уже образовавшимися бляшками. Исследователи изучили механизм работы бексаротена. Оказалось, что он блокировал процесс нуклеации – начальной стадии образования бета-амилоида.

Авторы объясняют, что подобные исследования проводятся не в первый раз. В более ранних экспериментах было показано, что он помогает избавиться от симптомов болезни Альцгеймера, однако позднее полученные результаты были опровергнуты. Исследователи подчеркивают, что клинические исследования бексаротена на пациентах с болезнью Альцгеймера оказались неудачными. Однако результаты экспериментов на червях дают основания предполагать то, что давать препарат нужно на ранних стадиях развития заболевания – это позволит предотвратить образование бета-амилоидных бляшек и развитие деменции.

Источник: FDA-approved cancer drug shows signs of preventing Alzheimer's symptoms

An anti-cancer drug that's currently on the market has shown potential in halting the first stages of Alzheimer's disease, and researchers are now looking at developing a treatment that can be taken as a preventative measure long before symptoms develop.

ScienceAlert

Причиной бессонницы является нарушение структуры белого вещества мозга

В ходе новой работы китайские ученые обратили внимание на то, что изменения в поведении и самочувствии человека с бессонницей, по всей видимости, ассоциированы с нарушениями, выявленными в белом веществе головного мозга. Результаты работы опубликованы в журнале «Radiology».

Согласно данным, предоставленным специалистами Американской ассоциации исследователей сна (American Sleep Association), каждый 3-й взрослый в какой-либо момент жизни испытывал симптомы бессонницы, а у каждого 10-го патология приобретает хроническое течение. Женщины более склонны к развитию бессонницы, и распространенность данной патологии среди представительниц прекрасного пола повышается с возрастом.

С помощью современных методов визуализации, таких как магнитно-резонансное сканирование, ученым удалось с нового ракурса посмотреть на причины возникновения бессонницы. В данном исследовании ученые под руководством доктора Джуихуа Джиянгу (Guihua Jiang) сфокусировали свое внимание на изучении изменений в белом веществе мозга, обеспечивающем взаимосвязь между его отдельными участками, под влиянием бессонницы. Они предположили, что нарушению сна должны сопутствовать подобные изменения. Белое вещество составляет основную часть глубоких тканей мозга. Его цвет, определивший анатомическое название, обусловлен миелиновой жировой оболочкой, защищающей отростки нервных клеток и позволяющей эффективно и быстро передавать нервные импульсы. Ранее белое вещество считалось не более чем пассивным носителем, однако в последние годы появляется все больше доказательств о его непосредственном участии в процессе обучения и обработки информации.

Ученые проанализировали результаты специфического сканирования головного мозга – диффузионно-тензорной томографии – у 23 пациентов с бессонницей и 30 здоровых участников. Перед сканированием каждый из них отвечал на вопросы анкеты, позволяющей оценить степень тяжести бессонницы (Insomnia Severity Index), Питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index) и анкет для определения выраженности тревожности и депрессии. Ученые определили, что у участников с бессонницей наблюдалось значительное нарушение целостности белого вещества головного мозга в правом полушарии и в зоне таламуса, причем отклонения, по всей видимости, были вызваны нарушением миелиновых оболочек. Данные регионы играют важную роль в контроле циклов сна и бодрствования, когнитивных и сенсомоторных функций. Авторы работы обратили внимание, что выраженность изменений в таламусе прямо коррелировала с длительностью бессонницы, а в мозолистом теле – с самооценкой и тяжестью депрессии.

Li S., Tian J., Bauer A. et al. (2016) Reduced integrity of right lateralized white matter in patients with primary insomnia: a diffusion-tensor imaging study. Radiology, April 5 [Epub ahead of print].

Newman T. (2016) Why white matter matters in insomnia. Medical News Today, April 8 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/308797.php>).

Юлия Котикович

www.umj.com.ua

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

МОВАЛИС®

Торговое название
МОВАЛИС®

Международное непатентованное название
Мелоксикам

Лекарственная форма

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1,5 мл

Состав

1,5 мл раствора для внутримышечного введения содержит **активное вещество** – мелоксикам 15 мг, **вспомогательные вещества**: меглумин (N-метил-D-глюкамин), глюкофурил, плуроник Ф68 (Полоксамер 188), натрия хлорид, глицин, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный желтовато-зеленоватого цвета раствор

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты. Оксикамы.

Мелоксикам.
Код АТХ М01АС06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Мелоксикам полностью абсорбируется после внутримышечного введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После введения 15 мг препарата внутримышечно пиковая концентрация в плазме, составляющая 1,6–1,8 мкг/мл, достигается через 60–96 мин.

Распределение. Мелоксикам интенсивно связывается с белками плазмы, особенно с альбуминами (99%). Проникает в синовиальную жидкость, где концентрация его составляет примерно 50% от концентрации в плазме. Объем распределения низкий, составляет в среднем 11 л, индивидуальные различия составляют 7–20%.

Биотрансформация. Мелоксикам подвергается значительной биотрансформации в печени. В моче определены четыре различных метаболита, неактивных в фармакодинамическом отношении. Основной метаболит (5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы)) образуется путем окисления промежуточного метаболита (5'-гидрокси-метил-мелоксикама (9% от величины дозы)). В образовании двух других метаболитов, составляющих 16% и 4% от величины дозы препарата, вероятно, принимает участие пероксидаза.

Выведение. Мелоксикам выводится в равной степени через кишечник и почки, в неизменном виде – 5% от суточной дозы через кишечник, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Период полувыведения варьирует от 13 до 25 часов после введения. Общий плазматический клиренс составляет 7–12 мл/мин.

Линейность/нелинейность фармакокинетики. Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7,5 мг – 15 мг при приеме внутрь или внутримышечном введении.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная/печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность, а также почечная недостаточность от легкой до умеренной степени тяжести существенно влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывают. При терминальной почечной недостаточности увеличение объема распределения может привести к повышению концентрации свободного мелоксикама.

Лица пожилого возраста

Пожилые мужчины имеют фармакокинетические параметры, сходные с параметрами молодых мужчин.

Пожилые женщины имеют более высокие значения AUC и более длительный период полувыведения по сравнению с пациентами молодого возраста.

Фармакодинамика

МОВАЛИС – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из класса еноловой кислоты, оказывающее противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Механизм вышеперечисленных эффектов состоит в способности МОВАЛИСА ингибировать биосинтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления.

Механизм действия связан с преимущественно селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – специфического фермента, участвующего в развитии процессов воспаления. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает

терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как *in vitro*, так и *in vivo*. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

Показания к применению

начальный период лечения и краткосрочная симптоматическая терапия:

- болевого синдрома при остеоартрите (артрозе, дегенеративном заболевании суставов)
- ревматоидного артрита
- анкилозирующего спондилоартрита

Способ применения и дозы

Внутримышечное введение МОВАЛИСА показано только в течение первых нескольких дней лечения (от 3 до 5 дней в зависимости от тяжести состояния). Для последующего лечения следует принимать таблетки. Вероятность нежелательных реакций увеличивается вместе с дозой и продолжительностью воздействия, поэтому следует использовать наименьшую возможную продолжительность и минимальную эффективную суточную дозу.

Общую суточную дозу МОВАЛИСА следует принимать однократно. Максимальная рекомендуемая суточная доза МОВАЛИСА независимо от формы выпуска составляет 15 мг.

Болевой синдром при остеоартрите: 7,5 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 15 мг/сут.

Ревматоидный артрит: 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

Анкилозирующий спондилоартрит: 15 мг/сут. В соответствии с терапевтической реакцией дозу можно уменьшить до 7,5 мг/сут.

Особые группы пациентов.

У пациентов с повышенным риском развития нежелательных реакций, например, желудочно-кишечными заболеваниями или факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний, лечение следует начинать в дозе 7,5 мг/сут. При незначительном или умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина снижен не более чем на 25 мл/мин. от нормы) снижение дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, не находящимся на гемодиализе, МОВАЛИС противопоказан.

Максимальная суточная доза МОВАЛИСА в ампулах у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Начальная доза у пациентов с повышенным риском побочных эффектов составляет 7,5 мг/сут.

Введение МОВАЛИСА осуществляется путем **глубоких внутримышечных инъекций**.

Внутривенное введение препарата МОВАЛИС запрещено.

Учитывая возможную несовместимость, содержимое ампул не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже с использованием следующей классификации: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, не часто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко $< 10\ 000$, не известно – не может быть определено из доступных данных.

Расстройства кровеносной и лимфатической систем

Нечасто:

– анемия

Редко:

– изменение формулы крови (включая изменение лейкоцитарной формулы), лейкопения, тромбоцитопения

– цитопения (при одновременном применении потенциально миелотоксических лекарственных средств, в частности метотрексата)

Расстройства иммунной системы

Нечасто:

– другие реакции гиперчувствительности немедленного типа

Редко:

– анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции

Психиатрические расстройства

Редко:

– изменение настроения

Неизвестно:

– спутанность сознания, нарушение ориентации

Расстройства нервной системы

Часто:

– головная боль

Неизвестно:

– головокружение

– сонливость

Офтальмологические расстройства

Редко:

– конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения

Расстройства органов слуха

Нечасто:

– головокружение

Редко:

– шум в ушах

Сердечные расстройства

Редко:

– сердцебиение

Сосудистые расстройства

Нечасто:

– повышение артериального давления, чувство прилива крови к лицу

Расстройства органов дыхания

Редко:

– острое развитие бронхиальной астмы (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП)

Желудочно-кишечные расстройства

Часто:

– боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота

Нечасто:

– скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит

– запор, метеоризм, отрыжка, стоматит

Редко:

– гастродуоденальная язва, колит, эзофагит

Очень редко:

– перфорация желудочно-кишечного тракта (возможен летальный исход)

Расстройства гепатобилиарной системы

Нечасто:

– преходящие изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина)

Очень редко:

– гепатит

Дерматологические расстройства

Нечасто:

– зуд, ангиоэдема

Редко:

– токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница

Очень редко:

– буллезные дерматиты, мультиформная эритема, сыпь

Неизвестно:

– фотосенсибилизация

Расстройства мочеполовой системы

Нечасто:

– изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови)

Очень редко:

– острая почечная недостаточность

– затруднение при мочеиспускании, острая задержка мочи

Расстройства со стороны репродуктивной системы:

Неизвестно:

– женское бесплодие, задержка овуляции

Общие расстройства и местные реакции

Часто:

– отечность в месте введения, болезненные ощущения в месте введения

Нечасто:

– отеки

Противопоказания

– повышенная чувствительность к мелоксикаму или любому другому компоненту препарата

– признаки астмы, носовых полипов, ангионевротического отека или крапивницы при совместном использовании ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе

– периоперационная боль в области установки транспланта для шунтирования коронарной артерии (ТШКА)

- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки/перфорация в фазе обострения или недавно перенесенные
- острые воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит в фазе обострения, болезнь Крона)
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ)
- язвенное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенное цереброваскулярное кровотечение или другие геморрагические заболевания
- декompенсированная сердечная недостаточность
- одновременный прием антикоагулянтов, учитывая возможный риск развития внутримышечной гематомы
- беременность, грудное вскармливание
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

- Другие ингибиторы синтеза простагландинов (ИСП), включая кортикостероиды или салицилаты (ацетилсалициловую кислоту): одновременное назначение ИСП не рекомендуется, так как синергическое взаимодействие может увеличить риск развития язв или желудочно-кишечного кровотечения.
- Пероральные антикоагулянты, гепарин, тромболитики: повышенный риск развития кровотечения. Если избежать совместного назначения препаратов не удастся, необходимо тщательно контролировать действие антикоагулянтов на коагуляцию.
- Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): повышенный риск развития кровотечения из-за снижения функции тромбоцитов.
- Литий: сообщалось, что НПВП повышают уровень лития в плазме крови. Одновременное назначение не рекомендуется. Если избежать совместного применения не удастся, необходимо определять уровень лития в плазме в начале и конце лечения, а также после изменения дозы МОВАЛИСА.
- Метотрексат: НПВП снижают канальцевую секрецию метотрексата, тем самым увеличивая концентрацию метотрексата в плазме. По этой причине для пациентов, принимающих метотрексат в высоких дозах (более 15 мг/неделю), сопутствующее применение НПВП не рекомендуется. Риск взаимодействия НПВП и метотрексата следует рассматривать и у пациентов, принимающих метотрексат в низких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. В случае необходимости комбинированного лечения следует контролировать формулу крови и функцию почек. Следует проявлять осторожность при совместном приеме НПВП и метотрексата в течение 3 дней, когда уровень метотрексата в плазме может увеличиваться и привести к усилению токсичности.
- Контрацепция: имеются сообщения о том, что НПВП снижают эффективность внутриматочных контрацептивов.
- Диуретики: при лечении НПВП имеется потенциальная возможность развития острой почечной недостаточности у пациентов с дегидратацией. Пациенты, принимающие МОВАЛИС в сочетании с диуретиками, должны получать достаточное количество жидкости, необходимо проверить функцию почек перед началом терапии МОВАЛИСОМ.
- Антигипертензивные средства (напр., бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [АПФ], вазодилаторы, диуретики): во время лечения НПВП отмечалось снижение эффективности антигипертензивных препаратов вследствие блокирования простагландинов-вазодилаторов.
- Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (также, как и ингибиторов АПФ) усиливает эффект снижения гломерулярной фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек – это может привести к развитию острой почечной недостаточности.
- Холестирамин связывает мелоксикам в желудочно-кишечном тракте, что приводит к ускоренному выведению препарата из организма.
- Циклоспорины: НПВП могут опосредованно через почечные простагландины усиливать нефротоксичность циклоспоринов. Во время совместного назначения этих препаратов необходимо осуществлять контроль функции почек.
- Пеметрексед: Для сопутствующего применения мелоксикама с пеметрекседом у пациентов с клиренсом креатинина от 45 до 79 мл/мин. прием мелоксикама следует приостановить за 5 дней до приема, в день приема и через 2 дня после приема пеметрекседа. Если комбинация мелоксикама с пеметрекседом является необходимой, пациентам следует тщательно контролировать, особенно на предмет миелосупрессии и желудочно-кишечных нежелательных реакций. У пациентов с клиренсом креатинина ниже 45 мл/мин. сопутствующее применение мелоксикама с пеметрекседом не рекомендуется.
- Мелоксикам почти полностью выводится за счет метаболизма в печени, который примерно на две трети опосредован ферментами цитохрома (CYP) P450 (основной путь CYP2C9 и минорный путь CYP3A4) и на одну треть – другими путями, например, пероксидным окислением. Сле-

дует принимать во внимание возможность фармакокинетических взаимодействий при одновременном введении мелоксикама и препаратов, заведомо ингибирующих или метаболизирующих CYP2C9 и/или CYP3A4. Взаимодействие, опосредованное CYP2C9, можно ожидать в комбинации с такими лекарственными средствами, как пероральные антидиабетические препараты (производные сульфонилмочевины, натеглинид); это взаимодействие может привести к повышению уровня этих препаратов и мелоксикама в плазме.

Пациентов, принимающих мелоксикам и препараты сульфонилмочевины или натеглинид, следует тщательно контролировать на предмет гипогликемии.

Никаких фармакокинетических лекарственных взаимодействий не было выявлено при одновременном назначении мелоксикама и антацидов, циметидина, дигоксина, фуросемида.

Особые указания

МОВАЛИС в ампулах не предназначен для внутривенного введения!

Как и при применении других НПВП, при лечении в любое время может возникнуть потенциально смертельное желудочно-кишечное кровотечение, язв или перфорация как с наличиемстораживающих симптомов или серьезными желудочно-кишечными нарушениями в анамнезе, так и без них. Последствия таких нарушений, как правило, более серьезны у пожилых людей.

Следует проявлять осторожность при лечении больных с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Следует контролировать пациентов с желудочно-кишечными симптомами. МОВАЛИС следует отменить при возникновении пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения. В связи с применением МОВАЛИСА изредка сообщалось о серьезных кожных реакциях (некоторые из которых приводили к смертельному исходу), в том числе эксфолиативном дерматите, синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе. Наибольший риск этих реакций у пациентов, по-видимому, имеет место в начале терапии, причем в большинстве случаев реакция проявляется в течение первого месяца лечения. Прием МОВАЛИСА следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, пораженной эпидермальной некролизе. Наибольший риск этих реакций у пациентов, по-видимому, имеет место в начале терапии, причем в большинстве случаев реакция проявляется в течение первого месяца лечения. Прием МОВАЛИСА следует прекратить при первом появлении кожной сыпи, пораженной слезистых или любым другим признаке гиперчувствительности.

НПВП могут повысить риск развития серьезных сердечно-сосудистых тромботических заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут привести к смерти. Этот риск может увеличиться вместе с продолжительностью терапии. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний могут подвергаться большему риску.

НПВП ингибируют синтез простагландинов почек, которые играют вспомогательную роль в поддержании кровотока в почках. У пациентов с пониженным почечным кровотоком и объемом крови введение НПВП может вызвать выраженную почечную декомпенсацию; при прекращении терапии НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного состояния. Наибольшему риску подвержены пожилые люди, пациенты с обезвоживанием, с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом и выраженным заболеванием почек, пациенты, получающие сопутствующее лечение с применением диуретиков, ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II, или пациенты, подвергавшиеся обширному оперативному вмешательству, приведшему к гиповолемии. У таких больных в начале лечения следует тщательно контролировать функции почек, в том числе объем диуреза.

В редких случаях НПВП могут вызывать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, медуллярный некроз почек или нефротический синдром.

Доза МОВАЛИСА у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не должна превышать 7,5 мг. Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (т.е. у пациентов с клиренсом креатинина более 25 мл/мин.) снижение дозы не требуется.

Как и при применении других НПВП, иногда отмечается повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови или других параметров функции печени. В большинстве случаев эти эффекты представляли собой незначительное проходящее повышение параметров выше нормальных значений. Если такая аномалия является значительной или стойкой, прием МОВАЛИСА следует остановить и провести необходимое обследование пациента с последующим наблюдением.

Для больных с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы не требуется.

Болезненные или ослабленные пациенты могут хуже переносить побочные эффекты, в этом случае необходим тщательный контроль. Как и при применении других НПВП, следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, которые с большей вероятностью страдают от нарушения функции почек, печени или сердца.

НПВП могут вызывать задержку натрия, калия и воды и мешать натрийуретическому действию диуретиков. В результате у пациентов, подверженных этим эффектам, может

усилиться или обостриться сердечная недостаточность или гипертония. Для пациентов группы риска рекомендуется клинический мониторинг.

Мелоксикам, как и любой другой НПВП, может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Фертильность, беременность и период лактации

Фертильность. Применение мелоксикама, как и любого препарата, ингибирующего циклооксигеназу/синтез простагландинов, может отражаться на репродуктивной способности и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Таким образом, для женщин, которые имеют трудности с зачатием или подвергаются исследованиям в связи с бесплодием, следует рассмотреть отмену приема мелоксикама.

Беременность. МОВАЛИС противопоказан во время беременности.

Ингибирование синтеза простагландинов может негативно сказаться на беременности и/или развитии эмбриона и плода. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск выкидыша, пороков сердца и гастрошизиса после приема ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности.

Во время третьего триместра беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут подвергать плод:

- сердечного-легочной токсичности (с преждевременным закрытием боталлова протока и легочной гипертензией)
- нарушению функции почек, которое может прогрессировать до почечной недостаточности с маловодием;
- мать и плод в конце беременности:
- возможно увеличению времени кровотечения, эффекту антиагрегации, который может возникнуть даже при очень низких дозах
- подавлению сокращений матки, приводящему к задержке или увеличению продолжительности родов.

Период лактации. Известно, что НПВП проникают в грудное молоко. Хотя специальные исследования МОВАЛИСА в этом отношении не проводились, следует избегать его применения у женщин, кормящих грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Исследования влияния на способность управлять автомобилем и использовать механизмы не проводились. Тем не менее, пациентов следует предупредить о возможном проявлении нежелательных эффектов, таких как нарушение зрения, в том числе нечеткость зрения, головокружение, сонливость, другие нарушения центральной нервной системы. В случае возникновения любого из указанных побочных эффектов пациенты должны избегать управления транспортными средствами и отказаться от работы с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, усиление других побочных эффектов препарата.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот неизвестен. Во время клинических испытаний было показано, что холестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Форма выпуска и упаковка

По 1,5 мл препарата разливают в ампулы из бесцветного стекла с кольцом желтого цвета и кольцом надлома ампулы. По 3 ампулы помещают в пластмассовый поддон. По 1 поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от света месте.

Хранить в безопасном, недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту

Производитель

Берингер Ингельхайм Эспана С.А., Сан-Кугат-дель-Вальес, Испания

Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Ингельхайм, Германия

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

Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мбХ» в РК

адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52

Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж

тел: +7 (727) 250-00-77

факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

АКТОВЕГИН®

Торговое название

Актовегин®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма (инъекции)

Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл и 10 мл

Состав

1 мл содержит

активное вещество – депротенинизированного гемодеривата крови телят (в пересчете на сухое вещество)* 40,0 мг.*вспомогательное вещество*: вода для инъекций

*содержит около 26,8 мг натрия хлорида

Описание

Прозрачный раствор желтоватого цвета

Лекарственная форма (таблетки)

Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг

Состав

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови телят – 200,00 мг*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, повидон – (К 90), магния стеарат, тальк
состав оболочки: сахароза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминийный (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К-30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, блестящие

Фармакотерапевтическая группа

Прочие гематологические препараты.

Код АТХ В06АВ

Фармакологические свойства**Фармакокинетика**

Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. Актовегин® обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин. после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч. (2–6 ч.).

Фармакодинамика

Актовегин® антигипоксикант. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Актовегин® вызывает органо-независимую интенсификацию энергетического метаболизма в клетке. Активность Актовегина® подтверждена путем измерения увеличенного поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Эти два эффекта взаимосвязаны, и они приводят к повышению продукции АТФ, тем самым в большей степени обеспечивая энергетические потребности клетки. При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (гипоксия, недостаток субстрата), и при повышенном потреблении энергии (заживление, регенерация) Актовегин® стимулирует энергетические процессы функционального метаболизма и анаболизма. Вторичным эффектом является усиление кровоснабжения. Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению– метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция);
– периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей); диабетическая полинейропатия.**Способ применения и дозы (инъекции)**

Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриахтерально.

Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась вверху. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку.

1) Обычно рекомендуемая доза:

В зависимости от тяжести клинической картины, начальная доза составляет 10–20 мл внутривенно или внутриахтерально; в дальнейшем по 5 мл в/в или медленно в/м ежедневно или несколько раз в неделю.

При применении в качестве инфузий 10–50 мл разводятся в 200–300 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% растворе декстрозы (базовый растворы), скорость введения: около 2 мл/мин.

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

Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Побочные действия

Со стороны иммунной системы

– редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы анафилактического шока).

Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей

– редко: крапивница, покраснения.

Противопоказания

– гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®

– общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация

Способ применения и дозы (таблетки)

Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания.

Внутрь назначают по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды.

Продолжительность лечения от 4 до 6 недель.

При диабетической полинейропатии вводят 2000 мг в сутки внутривенно на протяжении 3 недель с последующим переходом на таблетированную форму, по 2–3 таблетки 3 раза в день не менее 4–5 месяцев.

Побочные действия

– аллергические реакции, крапивница

– внезапное появление жара, повышение температуры

Противопоказания

– гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®

– детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не установлены

Особые указания

Внутримышечно желательно вводить медленно не более 5 мл, так как раствор является гипертоническим.

В виду возможности возникновения анафилактических реакций, рекомендуется перед началом терапии проведение пробной инъекции (2 мл внутримышечно).

Применение Актовегина® должно осуществляться под медицинским наблюдением, с надлежащими возможностями для лечения аллергических реакций.

Для инфузионного применения Актовегин®, раствор для инъекций, может быть добавлен в изотонический раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы. Необходимо соблюдать условия асептики, поскольку Актовегин® для инъекций не содержит консервантов.

С микробиологической точки зрения открытые ампулы и приготовленные растворы должны быть использованы незамедлительно. Растворы, которые не были использованы, должны быть утилизированы.

УТВЕРЖДЕНАПриказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12 февраля 2016 г.
№87, 553, 554

Что касается смешивания раствора Актовегина® с другими растворами для инъекций или инфузий, физико-химическая несовместимость, а также взаимодействие между активными веществами не могут быть исключены, даже если раствор остается оптически прозрачным. По этой причине раствор Актовегина® не следует вводить в смеси с другими препаратами, за исключением упомянутых в инструкции. Раствор для инъекций имеет желтоватый оттенок, интенсивность которого зависит от номера партии и исходного материала, однако цвет раствора не оказывает воздействия на эффективность и переносимость препарата.

Не используйте непрозрачный раствор или раствор, содержащий частицы!

Применять с осторожностью при гиперхлоремии, гипернатриемии.

Дети

В настоящее время нет доступных данных и использование не рекомендуется.

Использование во время беременности

Применение препарата Актовегин® допускается, если ожидаемая терапевтическая польза превосходит возможный риск для плода.

Применение в период лактации

При применении препарата в организме человека не было выявлено никаких негативных последствий для матери или ребенка. Актовегин® следует использовать в период лактации, только если ожидаемая терапевтическая польза превосходит возможный риск для ребенка.

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

Нет или возможны незначительные влияния.

Передозировка

Нет данных по возможности передозировки препаратом Актовегин®. На основе фармакологических данных никакие дополнительные нежелательные эффекты не ожидаются.

Форма выпуска и упаковка (инъекции)

По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома.

По 5 ампул вкладываются в пластиковую контурную ячейковую упаковку.

По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Для ампул объемом 2 мл и 5 мл маркировка наносится на поверхность стекла ампулы или на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Для ампул объемом 10 мл маркировка наносится на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Форма выпуска и упаковка (таблетки)

По 50 таблеток помещают во флаконы темного стекла, завинчивающиеся крышками, снабженные контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Такеда Австрия ГмбХ, Линц, Австрия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва, Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Телефон: +7 (727) 244-40-04
Факс: +7 (727) 244-40-05
Адрес электронной почты:
DSO-KZ@takeda.com