

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

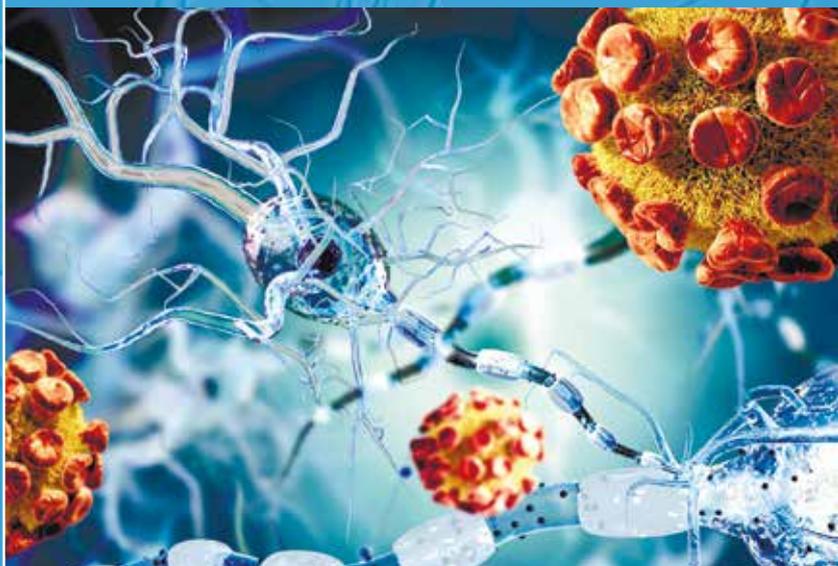
**Клинический протокол  
диагностики и лечения –  
Деменция при болезни  
Альцгеймера**

**Современные подходы  
к фармакотерапии  
нейропатического  
болевого синдрома**

**Лечение постинсультного  
астенического синдрома**

**Прогнозирование  
рассеянного склероза  
с помощью метода  
Вальда**

**Герпес-вирус-  
ассоциированные  
поражения центральной  
и периферической  
нервной системы**



**№ 9 (70), 2016**

**Неврология  
Психиатрия**



## 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-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 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 ампулы 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 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 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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 9 (70), 2016  
Неврология. Психиатрия

*Уважаемые коллеги!*

На страницах очередного номера журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы рассматриваем проблемы неврологии и психиатрии.

Представлен Клинический протокол диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Данный Протокол в своей повседневной практике могут использовать врачи-психиатры. Также особый интерес для психотерапевтов вызовет статья, в которой рассматривается относительно новая диагностическая категория «паническое расстройство».

В других предложенных статьях вы сможете узнать, насколько эффективно и безопасно применение пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта, о необходимости использования в патогенетической терапии препаратов для лечения постинсультного астенического синдрома, об изменениях биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией.

В Клубе неврологов представлен опыт лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга.

Для практических врачей мы посоветуем обратить внимание на описание клинических случаев хронической герпетической инфекции с вовлечением центральной и периферической нервной системы, а также другие, не менее актуальные материалы.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://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:**

**26-27 октября в г. Алматы**

**28 октября в г. Шымкент**

**С программой Конгресса можно ознакомиться  
на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz) с 1 октября 2016 г.**

*С уважением, Дуйсева Гульмира*



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. Дуйсева Гульмира

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

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолқын

Журналисты:  
Гленчиева 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](mailto:masters.trade@mail.ru)

Журнал не для продаж.

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

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](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера ..... 8

## ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов прямого действия в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повседневной клинической практике: факты о ривароксабане. *И.С. Явелов* ..... 13

## ОБЗОРЫ

Современные подходы к фармакотерапии нейропатического болевого синдрома. *Э.В. Супрун* ..... 22

Особенности диагностики панического расстройства. *Л.С. Немых* ..... 29

Метаболический синдром в неврологической практике: возможности патогенетической терапии полинейропатии. *И.А. Григорова* ..... 32

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Энерион (сульбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома. *Д. Хасанова, Э. Мухутдинова, Ю. Житкова* ..... 36

Premonitory urges are associated with decreased grey matter thickness within the insula and sensorimotor cortex in young people with Tourette syndrome. *Amelia Draper, Georgina M. Jackson, Paul S. Morgan and Stephen R. Jackson* ..... 41

Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин. *Е.С. Акарачкова, О.А. Шавловская, С.В. Вершинина, О.В. Котова, И.В. Рябоконт* ..... 48

Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией. *И.В. Кичук, Е.А. Петрова, Н.А. Георгиевская* ..... 56

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. *Т.Е. Попова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, Т.Я. Николаева, Е.А. Кантимирова, Н.В. Исаева, В.А. Шнайдер, Ю.С. Панина, А.В. Дюжакова, С.К. Дюжаков* ..... 61

## КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Применение бенциклана (Галидор) для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга. *П.Р. Камчатнов, Х.Я. Умарова, А.В. Чугунов* ..... 69

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Прогнозирование рассеянного склероза с помощью метода Вальда. *Т.П. Безлепкина* ..... 74

Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза. *А.Н. Боголепова* ..... 77

Цервикалгия у пациентов с мигренью. *А.С. Зенкевич, Е.Г. Филатова, Н.В. Латышева* ..... 84

Бренды и генерики – мифы и реальность. *И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая* ..... 90

Возможности применения холина альфосцерата в анестезиологии и реаниматологии. *Г.Н. Бут* ..... 94

**НОВОСТИ** ..... 98



**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 деменции при болезни Альцгеймера

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:** Деменция при болезни Альцгеймера.

**2. Код протокола:**

**3. Коды МКБ–10:**

F00.0\* Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (до 65 лет).

F00.1\* Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (65 лет и старше).

F00.2\* Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа.

F00.9\* Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная.

**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)

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСЭК – медико-социальная экспертная комиссия

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.

**7. Пользователи протокола:** врачи-психиатры (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: Деменция Альцгеймера** – это первичная дегенеративная болезнь головного мозга неизвестной этиологии с характерными нейропатологическими и нейрохимическими проявлениями. Болезнь обычно начинается незаметно и медленно, но неуклонно прогрессирует в течение нескольких лет [1].

**9. Клиническая классификация:** нет.

## 10. Показания для госпитализации [2, 3]:

10.1 Добровольная (экстренная и плановая) госпитализация:

- психопатологические расстройства психотического и/или непсихотического уровня с дезорганизирующими 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;
- ЭЭГ – при эпилептических и эпилептиформных пароксизмах;
- ЭхоЭГ – при появлении симптомов угнетения сознания;
- РЭГ – при признаках нарушения кровообращения в головном мозге;
- КТ, МРТ – проводятся с целью уточнения области головного мозга, преимущественно вовлеченной в патологический процесс.

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, били-

рубин (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:

- ЭЭГ – при эпилептических и эпилептиформных пароксизмах;
- ЭхоЭГ – при появлении симптомов угнетения сознания;
- РЭГ – при признаках нарушения кровообращения в головном мозге;
- КТ, МРТ – проводятся с целью уточнения области головного мозга, преимущественно вовлеченной в патологический процесс.

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

### 12.1 Жалобы и анамнез:

**Жалобы:** ухудшение памяти, дезориентировка в собственной личности, утрата бытовых навыков.

**Анамнез:** постепенное интеллектуальное снижение.

### Клинические признаки:

#### Требуется наличие обоих признаков:

Ухудшение памяти, наиболее заметное в области усвоения новой информации, хотя в более тяжелых случаях может нарушаться и воспроизведение ранее усвоенной информации. Расстройство касается как вербального, так и невербального материала. Снижение памяти должно подтверждаться объективно надежным анамнезом от информанта и, по возможности, дополняться данными нейропсихологического тестирования или количественной оценки когнитивных способностей. Уровни выраженности ухудшения памяти следует оценивать следующим образом (пороговое диагностическое значение имеет легкое нарушение памяти):

**Легкое расстройство памяти.** Повседневная деятельность затруднена, хотя все же возможно независимое проживание. Нарушено главным образом усвоение нового материала. Например, могут отмечаться трудности в повседневной жизни в фиксации, хранении и воспроизведении, касающиеся местонахождения бытовых предметов, социальных договоренностей или информации, полученной от родственников.

**Умеренное расстройство.** Нарушение памяти представляет собой серьезное препятствие для повседневной жизни. Удерживается только очень хорошо усвоенный или очень знакомый материал. Новая информация удерживается лишь случайно или на очень короткое время. Больной не в состоянии вспомнить основные сведения о том, где он живет, что он недавно делал или как зовут его знакомых.

**Тяжелое расстройство.** Эта степень нарушения памяти характеризуется полной неспособностью усвоенной информации. Больной не в состоянии узнать даже близких родственников.

Снижение других когнитивных способностей характеризуется ослаблением критики и мышления, например, в планировании и организации, а также ухудшением общей обработки информации.

Подтверждение этому должно основываться, если возможно, на данных объективного анамнеза и по возможности дополняться нейропсихологическими тестами или количественными объективными оценками. Должно устанавливаться ухудшение по сравнению с предыдущим более высоким уровнем продуктивности.

Степень снижения должна оцениваться следующим образом (пороговое диагностическое значение имеет легкое нарушение):

**Легкое нарушение.** Снижение когнитивных способностей вызывает нарушение продуктивности в повседневной жизни, не обуславливая, однако зависимости больного от других. Невозможны более сложные повседневные задачи и формы досуга.

**Умеренное нарушение.** Снижение интеллектуальных способностей делает невозможным функционирование в повседневной жизни без посторонней помощи, включая покупки в магазинах и обращение с деньгами. В пределах дома может выполняться лишь простая работа. Интересы очень ограничены и поддерживаются плохо.

**Тяжелое нарушение.** Ухудшение характеризуется отсутствием или фактическим отсутствием разумного мышления.

Общая тяжесть деменции лучше всего определяется уровнем нарушения памяти ИЛИ интеллекта, в зависимости от того, что более выражено (например, при легком расстройстве памяти и умеренном интеллектуальном нарушении деменция оценивается как деменция умеренной тяжести).

**Снижение эмоционального контроля или мотивации, или изменение социального поведения, проявляющееся минимум одним из следующих признаков:**

- эмоциональная лабильность;
- раздражительность;
- апатия;
- огрубение социального поведения;

Минимум одно из следующих требований:

- данные о прогрессировании;

#### 12.6 Дифференциальный диагноз [8–10]:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

Параметры	Деменция	Легкое когнитивное расстройство
Клиническая картина	Тотальное снижение когнитивного уровня, снижение (отсутствии) критики	Клинически выраженные признаки снижения интеллектуальной продуктивности
Инструментальное обследование	Наличие органических изменений головного мозга	
Анамнез	Данные за процессуальный характер расстройств с нарастанием когнитивного дефицита	Часто – указания на травму или иное повреждение головного мозга

- в дополнение к нарушению памяти должны отмечаться афазия (амнестическая или сенсорная), аграфия, алексия, акалькулия или апраксия (вовлечение височной, теменной и (или) лобной долей).

Отсутствие данных физического или специального обследования, или данных из анамнеза о другой возможной причине деменции (например, о цереброваскулярном заболевании, заболевании, обусловленном БИЧ, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, гидроцефалии с нормальным внутричерепным давлением), системном заболевании (например, гипотиреозидизме, дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты, гиперкальциемии) или о злоупотреблении алкоголем или наркотиками.

**12.2 Физикальное обследование:** корковые нарушения при нейропсихологическом или неврологическом обследовании.

**12.3 Лабораторное обследование:** специфических диагностических изменений нет.

**12.4 Инструментальное обследование:** нарастание медленно-волновой активности (преимущественно ее q-диапазона, чаще низкой или средней амплитуды) и D-активности, а также редукция a-ритма в виде снижения его амплитуды и сглаженности региональных различий по сравнению с возрастной нормой. Выраженность b-активности, как правило, была снижена. Довольно часто (у трети больных) наблюдаются генерализованные билатерально-синхронные q- и D-волны, превышающие по амплитуде основную активность. Наибольшей диагностической информативностью обладает такой признак, как нарастание медленно-волновой активности, степень его диагностической значимости колеблется от 68 до 91%.

#### 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.

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

**14. Тактика лечения [3–10, 12–20]:**

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 (таблицы 2 и 4):

*Холинергические препараты* – предназначены для блокирования обратного захвата ацетилхолинэстеразы (патогенетическое лечение) (донепезил, мемантин). Дополнительные ЛС (таблицы 2–5):

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

*Нормотимические препараты* – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (вальпроевая кислота)

*Транквилизаторы* – препараты, предназначенные для купирования тревожных состояний.

*Гипнотики* – препараты, нормализующие ритм сон-бодрствование (зопиклон).

**14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне [4–7, 9, 12–21]:**

Таблица 2. Основные медикаменты:

Рекомендуется монотерапия: один из нижеперечисленных препаратов

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Донепезил (УД – А)	До 10 мг/сутки внутрь	От нескольких месяцев до нескольких лет
Мемантин (УД – А)	30–60 мг/сутки внутрь	

Таблица 3. Дополнительные медикаменты:

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

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Хлорпротиксен (УД – С)	50–150 мг/сутки внутрь	До исчезновения поведенческих нарушений
Сульпирид (УД – В)	До 600 мг/сутки внутрь	
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки внутрь	До признаков стабилизации эмоционального фона
Тофизопам (УД – А)	50–100 мг/сутки внутрь	До купирования тревожных проявлений
Зопиклон (УД – А)	До 15 мг/сутки внутрь	7–10 дней

**14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [4–7, 9, 12–21]:**

Таблица 4. Основные медикаменты:

Рекомендуется монотерапия: один из нижеперечисленных препаратов

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Донепезил (УД – А)	До 10 мг/сутки внутрь	На период стационарного пребывания
Мемантин (УД – А)	30–60 мг/сутки внутрь	

Таблица 5. **Дополнительные медикаменты:**

**Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине коморбидных основным проявлениям заболевания состояний (тревоги, поведенческих расстройств, фазовых колебаний настроения)**

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Хлорпротиксен (УД – С)	50–150 мг/сутки внутрь	До исчезновения поведенческих нарушений
Сульпирид (УД – В)	До 600 мг/сутки внутрь	
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки внутрь	До признаков стабилизации эмоционального фона
Тофизопам (УД – А)	50–100 мг/сутки внутрь	До купирования тревожных проявлений
Зопиклон (УД – А)	До 15 мг/сутки внутрь	7–10 дней

**14.3 Другие виды лечения:** нет.

**14.4 Хирургическое лечение:** нет.

**14.5. Профилактические мероприятия [8–10]:**

Первичная профилактика – нет.

Вторичная профилактика – обоснованное назначение психофармакопрепаратов.

Третичная профилактика – комплаенс-терапия, психосоциальная реабилитация, реализация психообразовательных программ для членов семей пациентов.

Факторы риска – ремиссия низкого качества, снижение количества социальных связей пациента.

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

**15. Индикаторы эффективности лечения:**

Устранение клинических симптомов.

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) Распопова Н.И. – доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».
- 3) Нуркатов Е.М. – кандидат медицинских наук, директор «Медицинский центр 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:**

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

- 2) Семки А.В. – доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института 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.

### 20. Список литературы

1. Международная Классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (Клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ, 1994.
2. Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 г. №193-IV.
3. Приказ и.о. Министра Здравоохранения РК №15 от 06.01.2011 «Об утверждении положения о деятельности психиатрических организаций в РК».
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2 издание, переработанное и дополненное. – Москва «Медицина», 1988.
5. Арана Дж., Розенбаум Дж. Руководство по психофармакотерапии. – 4-е изд. – 2001.
6. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: «Восток». – 1996 г. – 288 с.
7. Яничак Ф.Д и соавт. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев. – 1999. – 728 с.
8. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. – Воронеж НПО «МОДЭК», 1995.
9. Руководство по психиатрии / Под редакцией А.С. Тиганова. – Т. 1–2. – Москва: «Медицина», 1999.
10. Справочник по психиатрии / Под редакцией А.В. Снежневского. – Москва: «Медицина», 1985.
11. Приказ МЗ РК от 20 декабря 2010 года №986 «Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи».
12. Национальное руководство по психиатрии / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – Москва, 2009. – 993 с.
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск 10 / под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – Москва. – 2009. – 896 с.

*Полный список литературы находится в редакции*

# Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов прямого действия в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повседневной клинической практике: факты о ривароксабанае



**И.С. Явелов** – д.м.н., ведущий научный сотрудник  
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины  
Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

**В статье представлены результаты применения ривароксабана для профилактики инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в широкой врачебной практике. Показано, что в целом эффективность и безопасность этого лекарственного средства в повседневной врачебной деятельности соответствует ожиданиям, сформировавшимся по итогам крупного контролируемого клинического испытания ROCKET-AF.**

**Ключевые слова:** пероральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий, ROCKET-AF, ривароксабан.

После публикации результатов крупных проспективных контролируемых исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [2, 3, 4] и получения одобрения регулирующих инстанций началось широкое использование пероральных антикоагулянтов прямого действия (новых пероральных антикоагулянтов или пероральных антикоагулянтов, не зависящих от витамина К) апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана для профилактики инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы при неклапанной фибрилляции предсердий.

К настоящему времени опубликованы результаты ретроспективного изучения многочисленных электронных баз данных, ряда регистров и одного крупного

проспективного международного наблюдательного исследования, позволяющие охарактеризовать особенности и результаты применения этих лечебных подходов в повседневной врачебной практике. Известно, что при рутинном использовании лекарственных средства обычно назначаются более широкому контингенту больных без учета многих ограничений, имевшихся в рамках первоначальных клинических испытаний, что позволяет получить дополнительные сведения об их эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях. Вместе с тем закономерности, выявленные при анализе данных такого рода, не столь очевидны, как итоги специально спланированных проспективных рандомизированных исследований, поскольку многие

факторы, способные оказать существенное влияние на результат, остаются неизвестными, и важнейшее значение имеют объективные и субъективные причины, побуждавшие врача предпочесть тот или иной подход к лечению конкретного больного. Кроме того, опыт показывает, что на практике не всегда соблюдаются правила выбора доз, изученные в рамках контролируемых клинических испытаний. Учесть все эти обстоятельства в регистрах и наблюдательных когортных исследованиях невозможно. Соответственно, основная задача последних – оценить, насколько эффекты, выявленные при первоначальном изучении, воспроизводятся в повседневной врачебной практике и каковы текущие особенности применения тех или иных лекар-

ственных средств. При этом интерпретация любых найденных закономерностей требует осторожности (в особенности если они противоречат итогам проведенных ранее контролируемых исследований), полученный результат может служить только в качестве отправной точки (гипотезы) для планирования дальнейшего клинического изучения и не должен рассматриваться как несомненный и окончательно установленный факт. Эти соображения касаются как оценки эффективности и безопасности отдельных пероральных антикоагулянтов прямого действия, так и результатов их сопоставления в рамках одного регистра или когортного исследования, поскольку, несмотря на попытки с помощью различных статистических методов устранить неизбежные различия между группами по факторам, оказывающим существенное влияние на прогноз, никогда нет уверенности в том, что эта попытка оказалась успешной и были учтены все важные показатели, включая основания для выбора врачом того или иного лекарственного средства.

При анализе надежности данных, полученных при оценке повседневной врачебной практики, необходимо также учитывать характер проведенного изучения. Наименее надежны ретроспективные когортные исследования, основанные на анализе медицинской документации. Помимо указанных выше ограничений при подобном способе извлечения информации добавляются сомнения в точности и полноте введенных данных, обычно нет многих важных сведений о состоянии больных и исходах заболевания. Кроме того, при анализе электронных баз данных страховых компаний для отбора больных и оценки прогноза часто используются коды Международной классификации заболеваний, не предназначенной для клинического применения. Наиболее надежны проспективные наблюдательные

исследования, выполненные по заранее разработанному протоколу, с заранее разработанным алгоритмом отбора больных, сбора сведений о них, аудитом качества представленных данных и в идеале – верификацией конечных точек, запланированных для анализа, специально созданной группой специалистов.

#### **Анализ базы данных выписанных препаратов IMS LifeLink в США**

Для анализа доз пероральных антикоагулянтов прямого действия, которые назначают при неклапанной фибрилляции предсердий, была изучена база данных IMS LifeLink, включающая сведения о выписанных препаратах для более 70% всех больных в США [5]. С 19 сентября 2014 г. по 11 сентября 2015 г. были проанализированы 3 625 105 рецептов на ривароксабан и апиксабан, внесенных кардиологами. Оказалось, что уменьшенную дозу ривароксабана (15 мг 1 р/сут) предпочитали в 21,7% случаев, апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) – у 20,8% больных. При этом в исследовании ROCKET-AF сниженная доза ривароксабана применялась у 21,1% больных. Соответственно, в повседневной врачебной практике уменьшенная доза ривароксабана применялась ненамного чаще, чем в клиническом исследовании, послужившем основанием для его одобрения (чаще всего на 3% в относительном и на 0,6% в абсолютном выражении). В исследовании ARISTOTLE сниженная доза апиксабана потребовалась всего 4,7% больных, и в повседневной врачебной практике сниженная доза апиксабана использовалась намного чаще (в 4,4 раза в относительном и на 16,1% в абсолютном выражении). Причины такого несоответствия неясны, и в качестве гипотез предлагают рассматривать различие контингентов больных, изученных в исследовании ARISTOTLE и в рутинной практике кардиологов

США, а также более сложный алгоритм выбора дозы апиксабана. Кроме того, имевшиеся в базе данных сведения не позволили оценить соответствие выбранных доз существующим рекомендациям, что не исключает влияние субъективного фактора (например, стремление максимально уменьшить риск кровотечений у определенных групп больных даже ценой снижения эффективности защиты от инсульта). Соответственно, для понимания причин этой находки необходимо дальнейшее изучение.

#### **Анализ электронных медицинских записей в базе данных лечебных учреждений Министерства обороны США**

За период с 1 января 2013 г. по 31 марта 2014 г. были проанализированы электронные записи 27 467 больных, получавших ривароксабан для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, в базе данных лечебных учреждений Министерства обороны – одной из крупнейших систем здравоохранения США [5]. Поиск проводился с использованием кодов Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра. Частота крупных кровотечений составила 2,86 на 100 человеко-лет и, соответственно, была близка к отмеченной в исследовании ROCKET-AF (3,0 на 100 человеко-лет). Частота крупных кровотечений у больных в возрасте 55–64 года составляла 1,61 на 100 человеко-лет, в возрасте 65–75 лет – 2,0 на 100 человеко-лет, в возрасте 75–84 года – 3,38 на 100 человеко-лет, в возрасте 85 лет и старше – 3,46 на 100 человеко-лет. Аналогичные показатели в группе ривароксабана исследования ROCKET-AF – 2,47, 3,03, 4,66 и 7,07, соответственно. При этом следует учитывать, что помимо различий в контингентах изученных больных критерии крупных кровотечений в данном анализе и исследовании ROCKET-AF не совпадали.

Так, в данном анализе учитывались крупные кровотечения, потребовавшие госпитализации и указанные при выписке в качестве первого диагноза. Этот валидизированный алгоритм, предложенный A. Cunningham, имеет положительную предсказуемую ценность 89–99% и используется в других когортных исследованиях [6, 7]. Критерии крупных кровотечений в исследовании ROCKET-AF были более широкими и включали клинически явную кровопотерю со снижением гемоглобина  $\geq 2$  г/дл или с переливанием  $\geq 2$  единиц крови/эритроцитной массы, а также кровотечение в критическую анатомическую область или кровотечение, приведшее к смерти. Очевидно, что в последнем случае ожидаемая частота крупных кровотечений будет выше.

Наиболее часто отмечались желудочно-кишечные кровотечения (88,5%), доля внутричерепных кровотечений была небольшой и составляла 7,5%. Среди больных с крупными кровотечениями 63,2% получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р./сут., 32,2% – в дозе 15 мг 1 р./сут. Летальность при крупных кровотечениях составляла 2,9%, что соответствует частоте смертельных кровотечений 0,08 на 100 человеко-лет. При этом смертельные кровотечения были в основном внутричерепными (50% случаев) или желудочно-кишечными (21,4% случаев), а средний возраст умерших составлял 82,4 года.

#### **Исследование REVISIT-US – анализ базы данных US MarketScan**

За период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в базе данных записок на выписку лекарственных средств US MarketScan были проанализированы сведения о взрослых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , которым впервые были назначены пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан или варфарин) [8]. Согласно

сообщению, представленному в марте 2016 г. на 12-м ежегодном конгрессе европейского общества сердечных аритмий, для отбора записей использовались коды Международной классификации заболеваний 9 пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов. К необходимым условиям относили выдачу рецептов как минимум в течение 180 дней. Больные с инсультом, тромбозом, тромбозом центральной нервной системы или внутричерепным кровотечением в анамнезе не включались. В качестве первичной конечной точки рассматривали сумму случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений, которые выявляли по кодам Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра с учетом только основных (первичных) диагнозов с использованием валидизированного алгоритма поиска неблагоприятных исходов FDA Mini-Sentinel. В итоге для группы из 4083 больных, получающих варфарин, была подобрана группа сравнения среди получавших апиксабан, сопоставимая по основным факторам риска. По риску суммы случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений статистически значимых различий между группами варфарина и апиксабана не было. Назначение апиксабана было сопряжено с тенденцией к увеличению риска ишемического инсульта (на 13%) и достоверным снижением риска внутричерепных кровотечений на 62%. При этом низкая доза апиксабана (2,5 мг 2 р/сут) использовалась в 3 раза чаще, чем в исследовании ARISTOTLE. Из 11 411 больных, получавших ривароксабан, в 17,3% препарат назначали в уменьшенной дозе (15 мг 1 р/сут), что близко к частоте применения этой дозы в исследовании ROCKET-AF (21,0%). При сравнении с варфарином назначение ривароксабана было сопряжено с достоверным снижением риска суммы случаев

ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на 39%. При этом имела тенденция к более редкому возникновению ишемического инсульта (снижение риска на 29%) и отмечалось статистически значимое снижение риска внутричерепных кровотечений на 47%. Детальное изложение результатов исследования REVISIT-US пока недоступно.

#### **Анализ базы данных Symphony Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets в США**

За период с мая 2011 г. по июль 2013 г. в электронной базе данных Health Solutions' (SHS) Patient Transactional Datasets было отобрано 3654 больных 18 лет и старше как минимум с двумя эпизодами фибрилляции предсердий и суммой баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ , которым выписывали ривароксабан [9]. Для них среди получавших варфарин была подобрана группа сравнения, состоявшая из 14 616 больных, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям, факторам риска инсульта и кровотечений. В итоге между группами не было статистически значимых различий по регистрируемым факторам риска, а также сумме баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ATRIA и HAS-BLED.

Для выявления подходящих больных и неблагоприятных исходов использовались коды Международной классификации заболеваний 9-го пересмотра.

Средний возраст изученных больных составлял 73,4 года, сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 2,0 и 3,5 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> =1 отмечалась у 40,8% больных. Инсульт в анамнезе зарегистрирован в 9,8% случаев. Таким образом, больные, отобранные для анализа, имели

меньший риск инсульта и артериальных тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы, чем участники исследования ROCKET-AF.

У больных из группы ривароксабана частота крупных кровотечений составляла 3,3 на 100 человеко-лет, внутричерепных кровотечений – 1,8 на 100 человеко-лет, желудочно-кишечных – 9,5 на 100 человеко-лет. Сумма случаев инсульта и тромбоемболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 4,6 на 100 человеко-лет. Очевидно, большинство из этих показателей (за исключением крупных кровотечений) оказались выше, чем в группе ривароксабана, в исследовании ROCKET-AF (табл.), однако аналогичная тенденция отмечена и у получавших варфарин. Таким образом, судя по всему, речь идет о несопоставимости изученных контингентов больных и/или подходов к оценке конечных точек. В частности, наиболее очевидное несоответствие – использование для отбора больных и учета неблагоприятных исходов в данной базе данных только кодов Международной классификации заболеваний, что существенно отличается от подходов, применяемых в проспективных когортных исследованиях и контролируемых клинических испытаниях. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 84,5% больных, варфарина – у 75,6% ( $p < 0,0001$ ), через 6 мес. – у 81,5 и 68,3% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

#### Анализ баз данных Commercial Claims and Encounters и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits в США

За период с октября 2010 г. по март 2013 г. в базах данных Commercial Claims and Encounters и Medicare Supplemental and Coordination of Benefits было отобрано 30 337 больных с неклапанной фибрилляцией пред-

сердий [10]. Ривароксабан получили 7 259 человек, и для них в соотношении 1:1 была подобрана группа получавших дабигатрана этексилат, при формировании которой стремились обеспечить сопоставимость по демографическим показателям, географическому региону и клиническим характеристикам, включая сумму баллов по шкале ATRIA и CHADS<sub>2</sub>. Средний возраст изученных больных составлял 72 года, сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляла 1,8. Через 3 мес. использование ривароксабана (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) продолжалось у 81% больных, дабигатрана этексилата – у 78%, через 6 мес. – у 74 и 70%, через 1 год – у 64 и 60% соответственно. В целом риск оказаться не принимающим пероральный антикоагулянт при использовании ривароксабана был достоверно ниже на 11%. С достоверно более частым сохранением лечения было связано проживание в отдельных географических областях, более высокая сумма баллов по шкале ATRIA, наличие сердечной недостаточности или ХОБЛ и более высокие невозмещаемые финансовые потери на лечение, с более редким – пожилой возраст, большая сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, большее число принимаемых препаратов.

#### Анализ электронных медицинских записей в базе данных IMS® Disease Analyzer в Германии

За период с января 2012 г. по август 2013 г. в базе данных IMS® Disease Analyzer в Германии были проанализированы 7 265 электронных записей амбулаторных больных 18 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым впервые был назначен пероральный антикоагулянт (дабигатрана этексилат, ривароксабан или антагонист витамина К) [11].

Сохранение приема назначенных препаратов (с возможным перерывом на срок не более 60 дней) через 6 мес. отмечено у 66,0% больных, которым выписывали ривароксабан, 60,3% больных, которым выписывали дабигатрана этексилат, и 58,1% больных, которым выписывали антагонист витамина К ( $p < 0,001$  для сравнения ривароксабана с антагонистами витамина К;  $p = 0,001$  для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). Через 1 год указанные показатели составляли 53,1, 47,3 и 25,5% соответственно ( $p < 0,001$  для сравнения ривароксабана и дабигатрана с антагонистами витамина К;  $p = 0,026$  для сравнения ривароксабана с дабигатрана этексилатом). При многофакторном анализе применение ривароксабана вошло в число независимых предикторов сохранения лечения через 6 мес. от начала приема пероральных антикоагулянтов. С более частым сохранением лечения было связано наличие сахарного диабета, с более редким – нарушенная функция почек и одновременное использование антиагрегантов.

#### Дрезденский регистр новых пероральных антикоагулянтов

Для оценки результатов применения ривароксабана был проведен анализ фрагмента, продолжающегося проспективного неинвазивного регистра в административном районе Дрезден (Саксония), в котором аккумулируются данные обо всех больных, как минимум 3 мес. получающих один из пероральных антикоагулянтов прямого действия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий [12]. Единственным условием для участия в регистре является подписанное информированное согласие. С 1 октября 2011 г. по 28 февраля 2013 г. в него было включено 1204 больных, получающих ривароксабан. Среднее время наблюдения составило 796 дней.

Доза ривароксабана 15 мг 1 р/сут использовалась у 384 больных (31,9%), и по сравнению с получавшими 20 мг 1 р/сут они были старше, имели большую распространенность хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, коронарной болезни сердца, периферического атеросклероза, а также большую сумму баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED.

При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад, сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки и тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы составляла 1,7 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (2,7 против 1,25 на 100 человеко-лет;  $p=0,016$ ).

Частота крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу составляла 3,0 на 100 человеко-лет и была выше при назначении препарата в дозе 15 мг 1 р/сут, чем 20 мг 1 р/сут (4,5 против 2,4 на 100 человеко-лет;  $p=0,007$ ). Для их устранения хирургическое или иное вмешательство потребовалось в 43,6% случаев, концентрат протромбинового комплекса использовался в 14,1% (в основном при внутривенных кровотечениях). Смертность составила 3,5 на 100 человеко-лет.

Частота отмены или незапланированного прекращения приема ривароксабана без намерения возобновить лечение за весь период наблюдения отмечена в 12 случаев на 100 человеко-лет. К концу первого года ривароксабан продолжали принимать 85% больных, через 2 года – 78,8%.

Таким образом представляется, что больные, получавшие ривароксабан в Дрезденском регистре, в целом характеризовались меньшим риском ишемического инсульта, чем в исследовании

ROCKET-AF (табл.). По основным показателям эффективности и безопасности итоги применения ривароксабана в широкой врачебной практике соответствовали результатам исследования ROCKET-AF. Более высокая частота ишемических/тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений при использовании ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут соответствует более высокому исходному риску неблагоприятного течения заболевания у этой категории больных и не меняет представлений о порядке выбора доз ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий. При этом привлекает внимание более высокая, чем в исследовании ROCKET-AF, частота назначения сниженной дозы ривароксабана (31,9% против 21,7% соответственно), что может быть следствием различий в контингентах больных, а также невыясненных пока мотивов, которыми руководствуются врачи при выборе дозы ривароксабана. Так, в группе получавших сниженную дозу ривароксабана клиренс креатинина ниже 50 мл/мин. в настоящее время или в анамнезе отмечен только у 29,7% больных и причина снижения дозы в остальных случаях неясна. С учетом многочисленных различий по исходной тяжести не исключено, что на практике врачи могли использовать более низкую дозу ривароксабана в том числе у соматически тяжелых больных без существенного снижения функции почек.

### Перспективное наблюдательное исследование

В настоящее время опубликованы результаты единственного крупного международного проспективного исследования по оценке применения пероральных антикоагулянтов прямого действия при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной врачебной практике.

В проспективное исследо-

вание XANTUS в 311 лечебных учреждениях Европы, Израиля и Канады включались больные с неклапанной фибрилляцией предсердий в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие при скрининге последовательно рассматриваемых кандидатов, которым было начато лечение ривароксабаном [13]. Наблюдение осуществлялось с интервалами примерно в 3 мес. на протяжении 1 года или как минимум 1 мес. после преждевременного прекращения приема препарата. К первичным конечным точкам относили сообщения о нежелательных побочных явлениях (с отдельным учетом серьезных), включающих в т.ч. частоту крупных кровотечений по определению Международного общества по тромбозу и гемостазу, а также общую смертность. В качестве вторичных конечных точек рассматривали тромбоэмболические осложнения и некрупные кровотечения. Сообщения о неблагоприятных исходах оценивались централизованно специально созданным независимым комитетом специалистов. Проводился выборочный аудит качества оценки и первичных данных (61 лечебное учреждение, 581 больной).

С июня 2012 г. до декабря 2013 г. было скринировано 10 934 больных; в исследование включено 6784.

Возраст включенных больных составлял от 19 до 99 (в среднем 71,5) лет, среди них 41% женщин. Средние значения шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляли 2,0 и 3,4 соответственно. Сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 0 или 1 отмечалась у 2764 (40,8%) больных, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 или 1 – у 859 (12,7%) больных. Инсульт, транзиторную ишемическую атаку или тромбоэмболию не в сосуды центральной нервной системы ранее перенесли 19,0% больных. Таким образом, в исследовании XANTUS участвовали больные с меньшим риском инсульта, чем в исследовании ROCKET-AF, в

которое специально отбирались больные только достаточно высокого риска (табл.). По исходной вероятности инсульта включенные в исследование XANTUS были ближе к больным, изученным в исследованиях ARISTOTLE с использованием апиксабана и RE-LY с применением дабигатрана этексилата. Соответственно, исследование XANTUS, так же как и рассмотренные выше базы данных и Дрезденский регистр, дает сведения об эффективности и безопасности ривароксабана, в т.ч. у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и достаточно низким риском инсульта, которые практически отсутствовали в исследовании ROCKET-AF.

Средняя продолжительность лечения составляла 329 дней. За этот срок большинство (96,1%) больных выжило, и у них отсутствовали крупные кровотечения, инсульт и тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы. Достаточно низкой оказалась частота крупных кровотечений (2,1 на 100 человеко-лет), включая желудочно-кишечные (0,9 на 100 человеко-лет) и внутричерепные (0,4 на 100 человеко-лет). Невысокой была и частота инсульта (0,7 на 100 человеко-лет), включая ишемический (0,2%) и геморрагический (0,5%). Умерли 118 человек (1,9 на 100 человеко-лет), в основном из-за декомпенсации сердечной недостаточности и злокачественных новообразований. Доля умерших от кровотечений составила 10,2% (5 человек умерли от внечерепного, 7 – от внутричерепного кровотечения). При дальнейшем анализе было подтверждено наличие ряда ожидаемых закономерностей – частота крупных кровотечений, а также сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы и инфаркта миокарда увеличивались с возрастом (от 0,9 на 100 человеко-лет у больных моложе 65 лет до 3,2 в возрасте старше 75

лет для крупных кровотечений, от 0,8 до 2,3 для ишемических/тромбоэмболических осложнений соответственно). При большей сумме баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc отмечена тенденция к увеличению частоты суммы случаев инсульта тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, крупного кровотечения и смерти. Все это является дополнительным свидетельством надежности полученного результата.

В целом частота неблагоприятных исходов и осложнений в исследовании XANTUS была сопоставимой с исследованием ROCKET-AF, при том что частота ишемического инсульта, крупных кровотечений (особенно желудочно-кишечных) оказалась ниже (табл.). Прямое сравнение этих результатов невозможно, поскольку имеются явные несовпадения контингента изученных больных (которые в исследовании XANTUS имели более низкий риск неблагоприятного течения заболевания) и подходов к учету неблагоприятных исходов. Тем не менее очевидно, что основные показатели безопасности и эффективности применения ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий в повседневной («реальной») врачебной практике не противоречат итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для широкого практического использования. Важной находкой представляется также достаточно низкая частота крупных желудочно-кишечных кровотечений, которые по данным исследования ROCKET-AF на ривароксабана встречались чаще, чем при применении варфарина.

Данные о клиренсе креатинина имелись у 4452 (65,5%) больных, и он оказался ниже 50 мл/мин у 14,4% из них, что соответствует 9,4% от всех включенных в исследование. При этом сниженную дозу ривароксабана

15 мг 1 р/сут использовали заметно чаще – у 1410 больных (20,8%) и среди больных с известным клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин 640 человек (36%) получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут. С другой стороны, 15% больных без умеренного и выраженного снижения функции почек получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут. Все это наводит на мысль, что основания для выбора дозы ривароксабана в широкой врачебной практике были шире, чем в исследовании ROCKET-AF, и при принятии решения врачи ориентировались не только на клиренс креатинина, но и на общее суждение о тяжести состояния больного и риске кровотечения, что перекликается с данными Дрезденского регистра. Так, у получавших пониженную дозу ривароксабана отмечалась тенденция к более высокой смертности, а также более частому возникновению крупных кровотечений и тромбоэмболических осложнений, что может указывать на стремление врачей снизить дозу ривароксабана у больных с более высоким общим риском. Однако, с другой стороны, это могло быть следствием применения стандартной дозы препарата у части больных со сниженным клиренсом креатинина и неоправданное ее уменьшение у части больных с сохранной функцией почек. К сожалению, данные, собранные в исследовании XANTUS, не позволили детальнее охарактеризовать причины этих находок и сопоставить результат лечения с выбранной дозой ривароксабана при учете различий по другим факторам риска.

При возникновении крупных кровотечений неспецифические методы устранения эффекта пероральных антикоагулянтов прямого действия (введение концентрата протромбинового комплекса, транексамовой кислоты или этамзилата) использовались в единичных случаях.

О хотя бы одном временном прекращении применения рива-

Таблица. Проспективное изучение ривароксабана при неклапанной фибрилляции предсердий

Исследование	ROCKET-AF	XANTUS	Дрезденский регистр новых пероральных антикоагулянтов
Число больных	14 264	6784	1204
Возраст (лет)	Медиана 73	В среднем 71,5	Медиана 75
Мужчин	60,3%	59,2%	52,4%
Средняя сумма баллов по шкале CHADS <sub>2</sub>	3,5	2,0	2,4
Сумма баллов по шкале CHADS <sub>2</sub> 0 или 1	0	40,8%	21,2%
Доля больных с инсультом, транзиторной ишемической атакой или тромбоэмболией не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе	54,8%	19,0%	15,0%
Перешли с антагониста витамина К	62,4%	45,5%	
Исходы	Число случаев на 100 человеко-лет		
Инсульт или системная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	1,7 (при анализе «по намерению лечить» 2,1)	0,8	1,7**
Инсульт	1,65	0,7	
ишемический	1,3	0,2	
геморрагический	0,3	0,5	
Системные тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы	0,04	0,1	
Инфаркт миокарда	0,9	0,4	
Крупные кровотечения	3,6	2,1	3,0**
смертельные	0,2	0,2	
в критический орган	0,8	0,7	
внутричерепные	0,5	0,4	n=10
желудочно-кишечные	2,0	0,9	
с падением гемоглобина $\geq 2$ г/дл	2,8	0,9	
требующие переливания $\geq 2$ единиц крови или эритроцитарной массы	1,6	0,9	
Некрупные	11,8*	15,4	22,75*
Общая смертность	1,9	1,9	3,5

\* Учитывались только клинически значимые некрупные кровотечения.

\*\* При учете больных, которые продолжали принимать ривароксабан или прекратили лечение не более чем 3 дня назад.

роксабана, медиана длительности которого составляла 4 суток, сообщалось у 598 (8,8%) больных. Препарат отменили у 20,1% больных, в основном из-за появления побочных эффектов. В целом 75,1% больных сообщили врачу, что они «очень довольны» или «довольны» проводимым лечением. Очевид-

но, что эти результаты близки к данным Дрезденского регистра и свидетельствуют о возможности достаточно длительного надлежащего лечения, если при неклапанной фибрилляции предсердий применяется ривароксабан.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа различ-

ных баз данных, проспективного Дрезденского регистра и проспективного наблюдательного исследования XANTUS не вызывают обеспокоенности безопасностью ривароксабана при его широком клиническом применении и в целом соответствуют ожиданиям, сформировавшимся на основании

итогах крупного проспективного контролируемого исследования ROCKET-AF. При этом, хотя ривароксабан, по сведениям одной из баз данных в США и базы данных в Германии, показал наилучшие результаты по частоте сохранения лечения через 1 год при сравнении с дабигатраном этексилатом, и особенно с варфарином, доля сохранивших лечение за этот срок оказалась заметно ниже, чем при анализе других баз данных и при проспективном изучении. Причина таких несовпадений неясна. По-видимому, они могут быть связаны с особенностями контингентов изученных больных и/или подходов к оказанию им медицинской помощи. В пользу последнего предположения свидетельствует

зависимость данного показателя от региона проживания, выявленная при анализе баз данных в США.

### Заключение

Накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют, что при использовании ривароксабана у широкого круга больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в повседневной врачебной практике показатели эффективности и безопасности соответствуют итогам контролируемого клинического испытания ROCKET-AF, ставшего основанием для одобрения препарата для рутинного клинического применения. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного ана-

лиза различных баз данных, итоги Дрезденского регистра, а также крупного проспективного международного наблюдательного исследования XANTUS. В широкой врачебной практике доля больных, продолжающих принимать ривароксабан через 1 год от начала лечения, может достигать до 80%. Выявление факторов, способствующих приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами, является насущной практической задачей. До конца невыясненными остаются основания для снижения дозы новых пероральных антикоагулянтов в широкой врачебной практике, которые, по некоторым данным, выходят за рамки учета только сниженного клиренса креатинина. ■

### Список литературы

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
2. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
3. Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1351.
4. Nguyen E., White C.M., Patel M.R., Fields L.E., Peacock W.F., Crivera C., Coleman C.I. Doses of Apixaban and Rivaroxaban Prescribed in Real-World United States Cardiology Practices Compared to Registration Trials. *Current Medical Research and Opinion*, 2016. Doi: 10.1185/03007995.2016.1170672.
5. Tamayo S., Peacock W.F., Patel M., Sicignano N., Hopf K.P., Fields L.E., Sarich T., Wu S., Yannicelli D., Yuan Z. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol*, 2015, 38: 63–68.
6. Cunningham A., Stein C.M., Chung C.P. et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011, 20: 560–566.
7. Lamberts M., Gislason G.H., Lip G.Y. et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2014, 129: 1577–1585.
8. Coleman C.I., Antz M., Simard E., Evers T., Bowrin K., Bonnemeier H., Cappato R. REAL-WORLD EVIDENCE OF STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN THE UNITED STATES: THE REVISIT-US STUDY. *J Interv Cardiac Electrophysiol*, 2016, 45 (3): 15–48. Режим доступа: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10840-016-0108-7/fulltext.html>.
9. Laliberte F., Cloutier M., Nelson W.W., Coleman C.I., Pilon D., Olson W.H. et al. Realworld comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 1317–1325.
10. Nelson W.W., Song X., Thomson E., Smith D.M., Coleman C.I., Damaraju C.V. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31: 1831–1840.
11. Beyer-Westendorf J., Ehlken B., Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2016, doi: 10.1093/europace/euv421.
12. Hecker J., Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S., Sahin K., Titt L., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*, 2016, 115: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840>.
13. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G.G. on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart J*, 2015, doi: 10.1093/eur-heartj/ehv466.

Впервые опубликовано в журнале «Атеротромбоз», 1/2016 г., стр. 53–64.

Перед назначением и применением 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 и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика повторного тромбоза глубоких вен 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.

**Кардиоверсия:** Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии.

**Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА:** Рекомендованная первоначальная доза препарата для лечения острого ТГВ и ТЭЛА 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 и ТЭЛА. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

#### Побочные действия

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

**Частые побочные действия (от ≥ 1/100 до < 1/10):** анемия, кровоизлияние в глаз, кровоточивость десен, боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, желудочно-кишечное кровотечение, лихорадка\*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоподтек, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях\*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта, почечная недостаточность, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд, сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, гипотензия, гематома.

\* регистрировались после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

**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 (например кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например ритонавиром). Совместное назначение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP 3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней АUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение Ксарелто® с другими сильными индукторами CYP 3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме. Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

**С осторожностью:** Ксарелто®, так же как и другие антитромботические препараты, следует с осторожностью использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, в том числе, если присутствуют: врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе, недавно перенесенная язва желудочно-кишечного тракта, сосудистая ретинопатия, недавно перенесенное внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, сосудистые заболевания головного и спинного мозга, недавно перенесенная операция на головном, спинном мозге или глазах, бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® пациентам, использующим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или другие антитромботические средства).

Ввиду ограниченных клинических данных необходимо с осторожностью применять Ксарелто® при лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с уровнем креатинина < 15-30 мл/мин. Применение Ксарелто® не рекомендуется у больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 15 мл/мин ввиду отсутствия клинических данных.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия, D-51368 Лейпциг, Германия

PK-ЛС-5N#019005, 07.06.2012 – 07.06.2017 г.

PK-ЛС-5N#019006, 07.06.2012 – 07.06.2017 г.

Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

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

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, Бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15  
050057 Алматы, Республика Казахстан тел. +7 727 258 80 40,  
факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com

Оценка на соответствие законодательству Республики Казахстан проведена: акт № 706 от 30.06.2016 г.  
L.KCA.MKT.GM.2016-08-32.0408

## Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

20  
МГ

1 таблетка 20 мг 1р/сут  
для пациентов с  
фибрилляцией  
предсердий



15  
МГ

1 таблетка 15 мг 1 р / сут  
для пациентов с умеренной  
почечной недостаточностью  
(клиренс креатинина  
<15-30 мл/мин)



 **Ксарелто®**  
ривароксабан

# Современные подходы к фармакотерапии нейропатического болевого синдрома

*Qui quaerit, inveniet, pulsanti aperietur.  
Кто ищет, тот найдет, кто стучится,  
тому откроют.*



**Э.В. Супрун** – д.м.н., профессор кафедры общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**В жизни каждого человека появление чувства боли не может остаться без внимания, так как стремительно снижается привычное качество жизни, физические и психические возможности, возникают функциональные проблемы отдельных органов и систем на фоне эмоциональных переживаний. Это первая капля в разворачивании многокомпонентного шторма болевых страданий, которые требуют грамотного и взвешенного решения специалиста.**

Боль является извечной медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей, включая неврологов. В США от хронической боли каждый год страдает больше людей, чем от диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний вместе взятых. Боль негативно влияет на качество жизни, отрицательно сказывается на семейных отношениях, может привести к потере или снижению трудоспособности, связана с огромными затратами для системы здравоохранения и общества в целом. Неадекватная терапия болевого синдрома может иметь ряд неблагоприятных последствий у пожилых людей: снижение подвижности, замедление темпов реабилитации, недостаточная социализация, проблемы со сном, нарушения аппетита, изменения настроения. В США в 2002–2003 гг. только на лечение головной боли было потрачено свыше 4 млрд. долларов, при этом данная

цифра не включает безрецептурные препараты, стационарное лечение и самолечение. Во всем мире обезболивание стало рассматриваться в качестве одного из фундаментальных прав человека. Третий международный симпозиум по социальному влиянию боли, состоявшийся в мае 2012 г. в Копенгагене, завершил разработку меморандума с изложением позиции о необходимости признания правительствами государств-членов Евросоюза хронической боли как заболевания.

Контроль боли является сложной задачей по многим причинам. По механизму возникновения хроническая боль может быть классифицирована на ноцицептивную (боль вследствие повреждения тканей, в т.ч. воспалительные и висцеральные боли), нейропатическую (боль, вызванную повреждением соматосенсорной системы) и смешанную (при наличии ноцицептивного и нейропатического компонентов).

Поэтому своевременное выявление этиологии боли чрезвычайно важно для назначения адекватной терапии. И все же, несмотря на фармакологические разработки, многочисленные руководства и рекомендации, информирующие врачей о принципах адекватной противоболевой терапии, пациенты зачастую не получают соответствующей помощи, особенно при проявлениях нейропатической боли.

Нейропатическая боль – это болевой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы вследствие разных причин, при этом болевые ощущения возникают вне связи с раздражением рецепторного аппарата. Этиологическими факторами развития нейропатической боли являются метаболические, токсические нарушения, травматические и инфекционно-воспалительные поражения. В популяции нейропатическая боль встречается в 6–7% случаев у пациентов с болевыми синдромами.

Нейропатические болевые синдромы (НБС) подразделяются на периферические и центральные. Типичными примерами периферической нейропатической боли

Использованные в тексте сокращения:  
ДПН – диабетическая полиневропатия;  
НБС – нейропатические болевые синдромы;  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;  
ПНн – постгерпетическая невралгия;  
ТН – тройничный нерв.

являются болевая диабетическая полиневропатия (ДПН), боли при невромах, боли при поражении нервных корешков (дискогенная радикулопатия) или дорзальных ганглиев (постгерпетическая невралгия (ПГн)). Центральная невропатическая боль развивается при поражении спинного (травматическое повреждение и сирингомиелия) и головного (рассеянный склероз, постинсультная боль, боль при болезни Паркинсона и др.) мозга. Нейропатическая боль может быть как острой (дискогенная радикулопатия), так и хронической (периферические невропатии, сирингомиелия, постинсультная боль).

**Патофизиологической основой** нейропатической боли является нарушение генерации потенциалов в поврежденном нерве и тормозного контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральных структурах мозга. Важную роль в формировании нейропатической боли играют изменения нейрофизиологических характеристик нервных волокон, нейронов спинномозговых ганглиев и задних рогов спинного мозга. Одним из основных механизмов нейропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон, что связано с увеличением числа активных натриевых каналов. Характерным является увеличение количества  $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов заднего рога спинного мозга, коррелирующее с выраженностью гиперчувствительности. Гиперчувствительность проявляется как непропорционально сильная болевая реакция на слабый стимул, и она может подразделяться на аллодинию и гипералгезию.

Аллодиния – это ощущение боли при воздействии неноцицептивным стимулом, причем при малейшем прикосновении или дуновении ветра пациенты испытывают сильные боли. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. Гипералгезия – появление выраженного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздраже-

ния (незначительное воздействие на болевые рецепторы). Нанесение повторных ноцицептивных стимулов, особенно высокой интенсивности, может вызвать резкое болевое ощущение, обычно плохо локализованное, боль при этом может иметь жгучий оттенок, длительно сохраняться после прекращения раздражения (гиперпатия).

Аллодиния и гипералгезия могут сочетаться со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия). Наряду с изменением чувствительности часто выявляются вегетативные нарушения в соответствующей области: изменение окраски кожных покровов (гиперемия или цианоз), нарушение трофики ткани, потоотделение, отечность. Как правило, у таких больных нарушен сон, имеются депрессивные и тревожные нарушения.

В целом возникновение НБС сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений в разных отделах нервной системы, вследствие чего формируются устойчивые связи между популяциями нейронов, генерирующими патологическую импульсацию, с одной стороны, и подавлением активности собственных противоболевых структур – с другой.

### Диагностика

Диагностика нейропатической боли проводится при помощи опросников и шкал для верификации и количественной оценки боли, а также сложных инструментальных методов (электромиография, вызванные потенциалы, магнитно-резонансная томография – МРТ). Использование нейровизуализационных методик (компьютерная томография и МРТ) целесообразно при хронических болях в спине, а также при центральной нейропатической боли, поскольку позволяет выявить структурные изменения как в центральной, так и периферической (компрессия корешка) нервной системе. Проводя клиническое обследование пациентов с нейропатической болью, следует определить локализацию, качество и интенсивность боли с ее

количественной оценкой (при помощи шкал и опросников). Неврологическое обследование пациентов с подозрением на нейропатическую боль также должно включать в себя картирование двигательных, сенсорных и вегетативных феноменов с целью идентификации всех признаков неврологической дисфункции. В неврологическое обследование важно включить оценку тактильной чувствительности, чувствительности к уколу, температурной и вибрационной чувствительности.

### Лечение нейропатической боли

Лечение базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используют фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, снижающие возбудимость ноцицептивных нейронов ЦНС и усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, и иглорефлексотерапии. Хирургическое лечение в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вживляемых электродов в головной или спинной мозг.

Поскольку одним из основных механизмов нейропатической боли является периферическая сенситизация, при которой особая роль принадлежит избыточной экспрессии и активности вольтаж-зависимых натриевых каналов на мембранах сенсорных периферических нейронов, то в данном случае предпочтительнее назначить препараты, блокирующие эти каналы: пластины с лидокаином или антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин). Другой важный механизм нейропатической боли – центральная сенситизация (гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов), проявляющаяся аллодинией и вторичной гипералгезией. В этом случае

патогенетически обоснованным является назначение средств, уменьшающих центральную сенситизацию (антиконвульсантов габапентина или прегабалина), которые связываются с  $\alpha 2\text{D}$ -субъединицей кальциевых каналов и снижают частоту деполяризации ноцицептивных нейронов в заднем роге спинного мозга.

Европейские рекомендации по лечению нейропатической боли основаны на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований за период с 1966 по 2006 г. Эти рекомендации были разработаны группой экспертов по нейропатической боли и обсуждались на нескольких специализированных симпозиумах. При составлении отечественных рекомендаций по лечению нейропатической боли особое внимание было уделено анализу европейских рекомендаций. Препаратами первой линии для лечения нейропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Эффективность представителей перечисленных фармакологических групп была продемонстрирована в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в большинство рекомендаций по ведению больных с НБС.

**Антиконвульсанты** стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х гг. прошлого века, когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин – препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина является блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов. В 1990-е гг. проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при нейропатической боли нового поколения антиконвульсантов – габапентиноидов (габапентин и прегабалин). Прегабалин умень-

шает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с  $\alpha 2\text{-}\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через каналы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов. В отношении других антиконвульсантов нового поколения – топирамата, ламотриджина – необходимо знать, что, хотя в некоторых контролируемых исследованиях показана их эффективность при лечении нейропатической боли, они, в отличие от прегабалина, не зарегистрированы как лекарственные средства для лечения болевого синдрома.

Зарубежные исследования показывают, что наиболее часто при нейропатической боли пациентам назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и простые анальгетики, которые не должны применяться для лечения нейропатической боли по причине их неэффективности, в то время как препараты, которые относятся к первой линии терапии нейропатической боли, используются врачами значительно реже. В результате лечение нейропатической боли неэффективно, и более чем 50% больных, используя рекомендованные врачами препараты, продолжают испытывать боль средней и высокой интенсивности, снижающую качество их жизни. В этой связи вызывает интерес, какие именно лекарственные средства используют для лечения нейропатической боли неврологи.

Показательными являются результаты масштабного российского исследования Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли (EPIC Study). По данным этого исследования, из 85 923 пациентов, обратившихся к врачам-неврологам, жалобы на боль были у 33 664 (39%) больных. По результатам тестирования с помощью опросника DN4, невропатическая боль выявлена у 15 301 (17,8%) пациента. Невропатические боли оказались ассоциированными с хроническими болевыми синдромами, женским полом, пожи-

лым возрастом больных и невысоким уровнем социального положения, которые могут рассматриваться как факторы риска.

Причины формирования нейропатической боли в исследовании EPIC были аналогичны в большинстве зарубежных исследований, т.е. в большинстве случаев (91,74%) причиной являлись периферические невропатические боли. По частоте доминировали боли в спине, на втором месте также традиционно располагался болевой синдром при ДПН и затем следовали постгерпетические невралгии.

Следует отметить, что европейские врачи и врачи в России достаточно широко применяют НПВП для лечения нейропатической боли. Это приводит к тому, что у более чем 50% больных сохраняются боли средней и высокой интенсивности. В исследовании EPIC показано, что никаких принципиальных отличий от зарубежных врачей в отношении использования лекарственных средств для лечения нейропатической боли у российских неврологов нет. Наиболее часто применялись для лечения нейропатической боли НПВП и анальгетики, в то время как препараты первой линии лечения невропатических болевых синдромов назначались врачами значительно реже. Обращает на себя внимание факт предшествующей терапии анальгетиками и НПВП у 80% больных с болевым синдромом, обратившихся к врачам-неврологам в рамках исследования EPIC. Тем не менее, пациенты обращались к врачам в связи с наличием беспокоящего их болевого невропатического синдрома, что свидетельствует о неэффективности предшествующего лечения.

Особо следует отметить, что средняя интенсивность нейропатической боли в этой группе больных была достаточно высокой (6,3 балла по ВАШ), а средняя продолжительность болевого синдрома составляла 18,3 мес. Таким образом, нельзя говорить о том, что неоптимальная терапия нейропатической боли была обусловлена невысокой интенсивностью болевого синдрома или его недостаточной продолжительностью,

когда качество жизни еще не нарушается и больной настойчиво не обращается к врачу с целью избавления от болей. После консультации больных врачами-неврологами, участвовавшими в исследовании EPIC, лечение по поводу нейропатической боли было рекомендовано 95% больных, что свидетельствует о том, что до участия в исследовании 15% больных не получали лечения для уменьшения интенсивности боли, хотя нуждались в этом.

Результаты исследования EPIC позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению нейропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов. Во-вторых, повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах нейропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволит значительно улучшить качество медицинской помощи больным с НБС.

Одним из перспективных в этой ситуации лекарственных препаратов является прегабалин, который представляет собой структурный аналог g-аминоасляной кислоты – ГАМК (ее алкилированная форма), однако лишен эффектов, оказываемых ГАМК на соответствующие рецепторы. Фармакологические свойства препарата в значительной степени обусловлены присущими ему свойствами лиганда для  $\alpha 2\text{D}$ -субъединицы – белка, структурно и функционально связанного с потенциалзависимыми кальциевыми каналами. Наблюдающаяся вследствие действия прегабалина модуляция кальциевого тока, направленного внутрь нейрона, вызывает уменьшение выброса возбуждающих нейротрансмиттеров из пресинаптической щели. Данный механизм действия объясняет анальгетическую, противосудорожную и анксиолитическую активность прегабалина. Согласно литературным данным, прегабалин с габапентином обладают одинаковой эффективностью в отношении уменьшения нейропатической боли. В экспериментальных исследовани-

ях одна и та же средняя терапевтическая концентрация действующего вещества в плазме достигалась приемом габапентина в дозе 4800 мг/сут., а прегабалина – 900 мг. Прегабалин, в отличие от габапентина, не требует медленного титрования и имеет удобный режим дозирования (2 раза в день), вследствие чего прегабалин нашел широкое применение в клинической практике.

В большинстве исследований, посвященных изучению противоболевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата у рассматриваемого контингента больных сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также улучшением показателей, характеризующих качество жизни. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть, по мнению авторов, связан как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов. Принимая во внимание высокую коморбидность хронической нейропатической боли с тревогой и инсомнией, становится понятной важная роль прегабалина в лечении таких пациентов.

Крайне важно проведенное исследование эффективности прегабалина у больных, резистентных к предыдущей терапии, доказавшее снижение интенсивности боли даже у пациентов с устойчивостью к терапии габапентином и трициклическими антидепрессантами.

Недавно на казахстанском фармацевтическом рынке появился новый генерик прегабалина – Максгалин (Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Индия). Максгалин хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции, к основным относятся сонливость и головокружение, реже наблюдаются периферические отеки и повышение веса. Максгалин обладает высоким профилем безопасности, низким потенциалом взаимодействия с другими препаратами. Все же из-за опасности потенцирования эффектов не следует применять его в сочетании с алкоголем, транквилизаторами, барбиту-

ратами, наркотиками. Концентрация прегабалина в плазме достигает пика – 1 ч. после приема. Интервал дозирования не должен превышать 12 ч. Биодоступность составляет 90 и более процентов. Период полувыведения прегабалина составляет 6,3 ч., что позволяет принимать препарат 2 раза в день.

Прегабалин обладает линейной фармакокинетикой, что обеспечивает предсказуемый дозозависимый эффект. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек, т.к. может происходить накопление избыточного содержания вещества в крови. Препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов используют титрование дозы прегабалина.

### Максгалин в лечении хронических болей в спине

Самой распространенной причиной нейропатической боли, по данным National Center for Health Statistics (США), являются хронические боли в спине преимущественной локализацией в области поясницы (15–45%) и шеи (13–24%). У 10–19% пациентов с болью в спине выявляется нейропатический компонент боли, который связан с повреждением и раздражением спинного мозга, волокон спинномозгового корешка вследствие их компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации. Для НБС у пациентов с радикулопатиями характерно возникновение стреляющей жгучей боли, иррадиирующей в зону иннервации того или иного спинномозгового корешка или нерва и сопровождающейся объективно выявляемым изменением чувствительности. Основными причинами радикулопатии являются стеноз позвоночного канала, грыжа межпозвоночного диска, спондилез с

формированием остеофитов, гипертрофия суставных фасеток, связок, реже – опоясывающий герпес, сахарный диабет, невриномы или иные причины.

Радикулярный болевой синдром имеет отличительные особенности: боль возникает не вследствие раздражения соответствующих рецепторов, а обусловлена компрессией нервного корешка, в котором со временем происходят структурные изменения. Именно этим фактом объясняются иррадиация болевых ощущений и их простреливающий характер, а также низкая эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Известно, что интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или выраженностью компрессии корешка. Как правило, такие боли, кроме иррадиации в конечности, сопровождаются другими симптомами поражения корешков (снижение поверхностной и глубокой чувствительности, двигательные нарушения). Присутствие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество жизни, повышает расходы на лечение, способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии.

Для многих врачей лечение пациентов с хронической нейропатической болью остается сложной проблемой. Традиционно для лечения боли в спине большинство врачей используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые хорошо купируют ноцицептивную боль, но неэффективны при нейропатической боли, возникающей при радикулопатиях. Неверный выбор тактики лечения больных с спондилогенными радикулопатиями способствует снижению ее эффективности и существенному увеличению продолжительности. Результаты недавних систематических обзоров свидетельствуют, что среди используемых для лечения нейропатической боли антидепрессантов, опиоидов и антиконвульсантов наиболее благоприятным соотношении-

ем эффективность/переносимость обладают габапентин и прегабалин, что делает их в настоящее время препаратами первого выбора для лечения боли с нейропатическим компонентом.

В условиях реальной клинической практики («real world») проведено исследование эффективности прегабалина у пациентов с шейной и поясничной радикулопатией. В этом исследовании показано, что уменьшение боли более чем в 2 раза наблюдалось у 63% пациентов, получавших монотерапию прегабалином, и у 56% больных, получавших прегабалин как дополнение к традиционной терапии, включавшей НПВП, габапентин, транквилизаторы, amitриптилин и фентанил. В российском исследовании также была продемонстрирована высокая эффективность прегабалина при лечении нейропатических болей, связанных со спондилогенными пояснично-крестцовыми радикулопатиями.

Ранее было показано, что коррекция сопутствующих нейропатической боли аффективных расстройств и инсомнии позволяет значительно уменьшить как прямые, так и косвенные затраты на лечение пациентов с нейропатической болью и повысить качество их жизни. Учитывая частое сочетание хронической боли с вышеперечисленными расстройствами, роль Максгалина в их коррекции представляется весьма полезной, особенно принимая во внимание данные о том, что опиоиды, эффективные в отношении лечения нейропатической боли, не улучшают в долгосрочном плане эмоциональные расстройства и качество жизни больных, а трициклические антидепрессанты обладают рядом психотропных побочных эффектов и холинолитическим действием, существенно ограничивающими их применение у большой категории больных.

Особый интерес для обсуждения представляет вопрос возможности и целесообразности сочетания антиконвульсанта и НПВП у больных с спондилогенной болью в спине и радикулопатией. Теоретическая обоснованность такой комбинации не вызывает сомнений, поскольку пато-

генез большинства болевых синдромов в спине предполагает наличие как ноцицептивного, так и нейропатического механизмов боли. Существуют свидетельства того, что совместное применение прегабалина и целекоксиба оказалось более эффективным, чем монотерапия каждым из препаратов у пациентов с хронической болью в спине. В этом исследовании комбинация прегабалина и целекоксиба уменьшала интенсивность хронической боли в спине на 38,2%, в то время как монотерапия прегабалином уменьшала боль на 10,4%, а целекоксибом – на 12,4%. Таким образом, в настоящее время существуют свидетельства того, что монотерапия Максгалином, и особенно его комбинация с НПВП, эффективны для лечения пациентов с хронической болью в спине и радикулопатией. Включение Максгалина в схему лечения больных с данной патологией не только способствует более эффективному купированию боли, но и уменьшает симптомы тревоги и инсомнии, часто сопутствующие хронической боли.

### Максгалин в лечении диабетической полинейропатии

Вторая по частоте встречаемости причина нейропатической боли – болевая форма диабетической полинейропатии. Считается, что до 30% пациентов с сахарным диабетом, находящихся на стационарном лечении, и около 25% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, имеют разной степени выраженности дистальную симметричную сенсомоторную диабетическую полинейропатию. Она проявляется онемением, потерей чувствительности, болевыми ощущениями, чувством покалывания в ногах в течение как минимум 3 мес. Невропатическая боль снижает качество жизни больных СД, их социальную адаптацию, трудоспособность и во многих случаях плохо поддается лечению.

Существует несколько проблем, связанных с болевым синдромом при ДПН. Во-первых, больные часто не рассказывают врачу о наличии болей, особенно если интенсивность боли составляет 1–3 мм, а,

во-вторых, даже если больные сообщают врачу о том, что их беспокоят боли низкой интенсивности, все равно лечения по этому поводу часто им не назначается. В основе периферической нейропатической боли, к которой относится болевой синдром при ДПН, лежат патологическая активация путей проведения боли (эктопическая импульсация, феномен эфпаза, снижение порога возбудимости ноцицепторов), повышение возбудимости (сенситизация) нейронов дорсального ганглия, заднего рога, таламуса и сенсорной коры.

Исследований, в которых сравнивается эффективность различных препаратов для лечения болевой ДПН, крайне мало. В рандомизированном исследовании сопоставление эффективности в отношении уменьшения болевого синдрома габапентином, дулоксетином и Максгалином проведено у 152 пациентов с болевой ДПН (по 50 больных получали габапентин и дулоксетин и 52 больных – прегабалин). Прегабалин более выраженно, чем габапентин и дулоксетин, уменьшал боль и улучшал сон, при этом мягкие побочные эффекты отмечены у 9,2% больных.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японские специалисты в 2011 г. изучили эффективность доз 300 и 600 мг прегабалина по сравнению с плацебо у 317 больных с болевой ДПН. Длительность курса лечения составила 14 нед., достоверное уменьшение болевого синдрома при обеих дозах препарата отмечено уже с первой недели лечения. К окончанию исследования снижение боли на 50% и более отмечено при приеме 300 мг Максгалина у 29,1% больных, при приеме 600 мг препарата – у 35,6% больных, а при использовании плацебо – у 21,5% пациентов. Кроме уменьшения болевого синдрома в группах, получавших прегабалин, отмечены также улучшение сна, уменьшение онемения и парестезий.

### Максгалин в лечении постгерпетической невралгии

Постгерпетическая невралгия (ПГН) занимает третье место по ча-

стоте среди всех типов нейропатической боли и развивается у 25–50% больных старше 50 лет, перенесших опоясывающий герпес. Постгерпетическая невропатическая боль в большинстве случаев, особенно у лиц старческого возраста, сохраняется в течение длительного времени, может продолжаться годами и даже в течение всей оставшейся жизни, часто резистентна к разным методам терапевтического воздействия, вследствие чего больные не только теряют трудоспособность, но и ограничены в повседневной активности. Хроническая боль неизбежно приводит к изменениям в психоэмоциональной сфере пациентов, как у женщин, так и у мужчин выявляются депрессии и невротоподобные состояния.

Постгерпетическая невропатическая боль возникает в результате нарушенного взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем вследствие поражения соматосенсорной системы. Вирус *Varicella zoster* в 20–25% случаев поражает узлы чувствительных черепно-мозговых нервов, чаще всего сенсорный ганглий тройничного нерва (ТН) с распространением на офтальмическую ветвь ТН вследствие наименьшей ее миелинизации. Повреждение нервных волокон вызывает активацию  $\alpha$ -2- $\delta$ -субъединиц кальциевых каналов в тригеминальном ганглии с увеличением высвобождения нейротрансмиттеров, генерацию спонтанной эктопической активности, периферическую сенситизацию, что приводит к усилению активности центральных ноцицептивных нейронов – центральной сенситизации. Постгерпетическая тригеминальная невралгия – постоянная или периодически лицевая боль, длящаяся более 4 мес. от дебюта герпетической инфекции, имеет достаточно высокую распространенность, 2 случая заболевания на 1 тыс. населения, а в возрастной группе старше 75 лет 10 случаев на 1 тыс. населения.

Согласно Европейским рекомендациям 2009 г. по лечению нейропатической боли в разделе «Лечение ПГН», терапию первой линии представляют препараты с доказанной эффективностью (класс А): антикон-

вульсанты габапентин и прегабалин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин), местноанестезирующие средства – 5% лидокаин (пластырь). В случае недостаточного эффекта назначаются лекарственные средства второй линии (класс В): опиоиды, капсаицин.

В ходе нескольких рандомизированных исследований продемонстрировано быстрое и стойкое купирование болевого синдрома Максгалином у больных с ПГН. Максгалин достоверно снижает интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в течение 24 ч. по сравнению с плацебо, снижение интенсивности боли прямо пропорционально увеличению дозы. Стойкое развитие противоболевого эффекта достигается в течение первой недели приема. Интенсивность болевого синдрома через 6 нед. применения прегабалина снижается в среднем на 62%. Длительность обезболивающего эффекта у больных, принимавших прегабалин в течение 15 мес., составила минимум 2 года.

Нарушения сна и тревога – коморбидные состояния, которые возникают практически у всех пациентов с ПГН. Максгалин достоверно снижает уровень тревоги и улучшает сон по сравнению с плацебо. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия на 60% и более, улучшение качества жизни, уменьшение депрессии.

Вызывают интерес сравнительные исследования, свидетельствующие об одинаковой эффективности Максгалина и 5% лидокаина, что имеет важное практическое значение, так как у части больных с ПГН выявляются аллергические реакции на лидокаин.

В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность Максгалина у больных с ПГН пожилого и старческого возраста (65 лет и старше), особенно у больных с ПГН ТН. Выявлен высокий комплаенс к терапии прегабалином, особенно у лиц старческого возраста, в связи с простотой применения и быстрым купированием болевого синдрома.

Особый интерес представляет обсуждение эффективной средней суточной дозы Максгалина для лечения нейропатической боли. В рандомизированных клинических испытаниях с применением гибкой схемы дозирования было установлено, что эффективный терапевтический диапазон прегабалина при различных нейропатических болевых синдромах колеблется от 150 до 600 мг/сут. Однако в ряде исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, была продемонстрирована высокая анальгетическая активность прегабалина и в более низких суточных дозах. Например, у больных с поясничной и шейной радикулопатиями

для уменьшения боли в 2 раза и более, по сравнению с исходным периодом, требовалось в среднем 190 мг прегабалина в сутки, в то время как для получения аналогичного результата при лечении постгерпетической невралгии и диабетической полиневропатии требовалась доза почти в 2 раза больше. В настоящее время наиболее эффективным и безопасным представляется индивидуальный подбор дозы Максгалина. Ориентиром может служить доза 150–300 мг/сут., указанная в аннотации по применению препарата.

Таким образом, с учетом европейских и мировых рекомендаций по лечению нейропатической боли

Максгалин относится к препаратам первой линии терапии с доказанностью эффективности класса А при лечении таких нейропатических болевых синдромов, как боли в спине, диабетическая полиневропатия и постгерпетическая невралгия. При этом преимуществами Максгалина являются развитие раннего стойкого противоболевого эффекта и быстрый индивидуальный подбор дозы, благоприятное влияние на качество жизни со значительным снижением уровня тревоги и депрессии, улучшением сна, благоприятный профиль безопасности и возможность комбинированного применения с разнообразными лекарственными препаратами. ■

### Список литературы

1. Амелин А.В. Прегабалин при лечении спондилогенной радикулопатии // РМЖ. – 2013. – №10. – С. 480–481.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли // РМЖ. – 2009. – №20. – С. 1389–1394.
3. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А. Лекарственная терапия нейропатического болевого синдрома // Consilium Medicum. – 2014; 02: 10–13.
4. Котова О.В. Проблема боли в современной неврологии // РМЖ. – 2013. – №16. – С. 840–843.
5. Строков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С. Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии // РМЖ. – 2013. – №9. – С. 422–427.
6. Хабиров Ф.А., Есин Р.Г., Кочергина О.С. и др. Прегабалин при лечении вертеброгенной корешковой боли // «Неврология/приложение к журналу Consilium Medicum», 2011. – №15. – С. 36–41.
7. Чурюканов М.В. Организация медицинской помощи пациентам с хроническими болевыми синдромами: системный подход, доказанная эффективность // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №4. – С. 52–56.
8. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (EPIC Study). Лечение невропатической боли // Consilium medicum. Неврология. – №2. – 2008. – С. 64–70.
9. Argoff C.E. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach // Clin. J. Pain. – 2007. – Vol. 23 (1). – P. 15–22.
10. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication. Association with use of tricyclic agents // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 2–8.
11. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // Pain. – 2005. – Vol. 118 (3). – P. 289–305.
12. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T. et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens // Pain. – 2005. – Vol. 115 (3). – P. 254–263.
13. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // Pharmacother. – 2007. – Vol. 27. – P. 1571–1587.
14. Romano C.L., Romano D., Bonora C., Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain // J. Orthop. Traumatol. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 185–191.
15. Saldana M.T., Navarro A., Perez C. et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings // Rheumatol. Int. – 2010. – Vol. 30 (8). – P. 1005–1015.
16. Satoh J., Yagihashi S., Baba M. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treatment neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebocontrolled trial // Diabet. Med. – 2011. – Vol. 28 (1). – P. 109–116.
17. Seventer R., Sadosky A., Lucero M., Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia // Age Ageing. – 2006. – Vol. 35 (2). – P. 132–137.
18. The Societal Impact of Pain. European positioning statement: chronic pain fundamental for European health. International multi-stakeholder platform acknowledges chronic pain as disease in its own-European policy-makers challenged to respond. 2012. [Accessed on June 27, 2012]. Accessed from <http://www.sip-platform.eu/sip-2012.html>.
19. Tolle T., Xu X., Sadosky A.B. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns // J. Diabetes Complications. – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 26–33.
20. Weiner K. Pain Issues: Pain is an Epidemic. Sonora, CA // American Academy of Pain Management; 2001. [Accessed May 13, 2011]. Available from: <http://www.aapainmanage.org/literature/Articles/PainAnEpidemic.pdf>.

# Особенности диагностики панического расстройства



Л.С. Немых – к.м.н., доцент  
ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, каф. психиатрии и неврологии ИДПО,  
г. Москва

Паническое расстройство относится к числу наиболее распространенных форм психической патологии среди амбулаторных пациентов как в психиатрической, так и в общемедицинской практике, вызывая серьезные нарушения адаптации (высокий уровень суицидального риска), которые сопоставимы по своей выраженности с дезадаптацией при депрессивных расстройствах. Диагноз «паническое расстройство» для отечественных врачей является относительно новой диагностической категорией, отсюда следует недостаточная изученность этого состояния в отечественной неврологии и психиатрии, особенно с коморбидной депрессией. Внимательное отношение к освоению этиологических и дифференциально-диагностических критериев данного состояния позволит клиницистам разных терапевтических направлений успешно проводить своевременную диагностику уже на ранних (не осложненных коморбидными состояниями) стадиях, повысив эффективность лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** паническое расстройство, диагностические критерии, коморбидность, тревожные расстройства, агорафобия.  
L.S. Nemykh

Voronezh State Medical University, Institute of Continuing Professional Education Department of Psychiatry and Neurology

## **Panic disorder: contemporary diagnostic view**

Panic disorder is one of the most common forms of mental pathology among outpatients in both psychiatric and both practice, causing serious adjustment disorder (high suicidal risk), which are comparable in their symptoms with disadaptation with depressive disorders. Diagnosis of panic disorder «for local» doctors is a relatively new diagnostic category, hence the lack of knowledge about this condition in the national Neurology and Psychiatry, especially with comorbid depression. Careful attention to the development of etiological and differential diagnostic criteria of this condition will allow clinicians to different therapeutic directions successfully carry out timely diagnosis early (not complicated by comorbid conditions), increasing the effectiveness of therapeutic interventions.

**Keywords:** panic disorder, diagnostic criteria, comorbidity, anxiety disorders, agoraphobia.

Клинико-эпидемиологические исследования во всем мире демонстрируют неуклонный рост распространенности аффективных расстройств среди населения [4]. Являясь одной из наиболее частых причин психосоциальной дезадаптации, депрессивные, тревожные и соматоформные расстройства имеют первостепенное медицинское, экономическое и социальное значение. Именно тревожные расстройства на сегодняшний день стали наиболее важной проблемой как в психиатрической, неврологической, так и в общемедицинской практике [1]. Эпидемиологические исследования, проводимые ВОЗ, и исследования, осуществленные в отдельных странах, показывают, что пять из де-

сяти основных причин нетрудоспособности в большинстве стран мира имеют отношение к психическим и поведенческим расстройствам [3].

Такую частоту появления аффективных расстройств в популяции объясняют многими причинами: миграцией и увеличением плотности населения, ослаблением социальной поддержки, постоянно возрастающим уровнем стресса [16]. Увеличение средней продолжительности жизни, сопровождающееся депрессией – еще один фактор, способствующий увеличению распространенности аффективных расстройств. И если выраженные (традиционные) формы тревожных и депрессивных расстройств для диагностики как психиатров, так

и врачей общей практики не представляют особой сложности, то менее яркие формы с преобладанием субдепрессивных, болевых, вегетативных, тревожных, астенических и диссомнических симптомокомплексов вызывают значительные трудности [5, 7]. Тем не менее, по данным российских и зарубежных ученых, подпороговые формы панического расстройства регистрируются у 9–10% взрослого населения [6]. В службе скорой помощи и кардиологии пациенты с паническими расстройствами встречаются наиболее часто и только часть из них своевременно консультируются и распознается неврологами и психиатрами [8]. Так, встречаемость данного расстройства в общемедицинской сети

достигает 11,9%, ежегодная болезненность составляет от 0,8 до 2,2%, а прижизненная выявляемость – от 1,7 до 2,9% [15]. Такие пациенты часто обследуются, вызывают скорую помощь, госпитализируются с соматическими диагнозами, у них нарушаются межличностные отношения, снижается трудоспособность, социальная адаптация, развивается лекарственная и алкогольная зависимость [9]. Наличие панического расстройства связано с существенным снижением качества жизни пациента и является частой причиной госпитализаций.

Кроме того, данное расстройство в 30–50% случаев осложняется присоединением агорафобии различной степени выраженности, распространенность которой составляет от 0,6% населения, а по некоторым данным от 2,5 до 5,8% [6, 8, 15], что значительно утяжеляет общую клиническую картину страдания.

Сложную, давнюю, но все еще не решенную проблему представляют взаимоотношения панического состояния и депрессивных расстройств. По данным В.Н. Краснова, Д.Ю. Вельгищева, 2010, в 99% случаев тревожное или депрессивное расстройство сопутствуют паническому, осложняя его течение, при этом депрессия отличается стойкостью и тяжелым течением [6, 13].

В настоящее время существует несколько этиологических теорий возникновения панических реакций [1, 8, 14]. Однако ни одна из них не может в достаточной степени объяснить нейрохимические и когнитивные аспекты этого состояния. Так, катехоламиновая теория обнаружила связь тревожных состояний с повышением уровня катехоламинов (в особенности адреналина) в моче. Генетическая теория предполагает существование предрасположенности к формированию панического расстройства, передаваемого по наследству (Goldstein et al., 1997). Бензодиазепиновая теория, базирующаяся на том, что именно бензодиазепиновые рецепторы регулируют метаболизм ГАМК, которая являясь основным нейротрансмиттером мозга, снижает возбудимость мембраны нервных клеток и уменьшает

тревогу, предполагает, что у больных паническими расстройствами выделяются метаболиты, блокирующие данные рецепторы, что и приводит к появлению приступов тревоги. Когнитивная теория почти утверждает, что биологические проблемы являются лишь одной из причин возникновения приступов паники. Доказано, что реакции паники во всей их полноте испытывают лишь те люди, которые неверно интерпретируют свои внутренние физиологические события. Приверженцы психоаналитической теории возникающие при панике фобии трактуют как страх появления панического приступа в специфической и, с точки зрения больного, безвыходной ситуации. Очевидно, существенную роль в таком поведении играют «запечатленные» панические реакции детей на расставание с родителями [3].

Клиническая динамика панического расстройства имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Так, первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги «ожидания», приступа, который в свою очередь закрепляет повторяемость атак. Повторение атак в сходных ситуациях способствует формированию ограничительного поведения, т.е. избегания потенциально опасных для развития паники мест и ситуаций; тревога по поводу возможного развития атаки в определенном месте (ситуации) и избегание данного места (ситуации) определяется термином «агорафобия». Нарастание агорафобической симптоматики приводит к социальной дезадаптации пациента, из-за страха пациенты могут быть не в состоянии покинуть дом или оставаться в одиночестве. Наличие агорафобии всегда указывает на тяжесть состояния, определяя худший прогноз и требуя особой терапевтической тактики [17].

В последней версии DSM-IV [11] клинически обнаруживаются три варианта течения панического расстройства. При первом варианте расстройства представлены только паническими приступами, клиническая картина которых расширяется лишь за счет преходящих ипохон-

дрических фобий и агорафобии, носящих вторичный характер. После окончания острого периода и редукции приступов происходит и полное обратное развитие всех психопатологических расстройств. При втором варианте к паническому приступу быстро присоединяется агорафобия, которая отличается стойкостью проявлений. Происходит формирование фобии и избегающего поведения. Обратное развитие паники уже не сопровождается редукцией других психопатологических расстройств и в клинической картине агорафобия выходит на первый план, приобретая стойкий и не зависящий от паники характер. Происходит формирование нового стиля жизни (щадящий образ жизни). Третий вариант течения панического расстройства характеризуется возникновением на фоне приступов ипохондрических фобий (кардиофобий, инсультофобий, танатофобий) [5]. После окончания остроты панические приступы начинают определять клиническую картину на протяжении месяцев и даже лет. Именно ипохондрическая озабоченность своим здоровьем и интроспекция становятся постоянными явлениями жизни, при этом поводом для обострения фобий могут стать самые незначительные отклонения в деятельности организма. Агорафобии в этом клиническом варианте не отмечается, долго сохраняется социальная активность пациента.

Однако при любом варианте приступа именно вегетативные симптомы составляют 2/3 клинической картины, касаясь различных систем организма. Клинически это может проявляться в виде дыхательных нарушений, кардиальных реакциях, сосудистых (центральных и периферических) симптомах, изменении терморегуляции и потоотделения, нарушении функций желудочно-кишечного тракта и функций вестибулярного аппарата [12].

Впрочем, в терапевтической и неврологической практике чаще всего встречаются эмоционально обремененные (атипичные) панические приступы. Клиническими проявлениями таких приступов становятся отсутствие эмоций страха и тревоги

в приступе, появление в приступе чувства раздражения, достигающего степени агрессии, замещение страха тоской, подавленностью, безысходностью, беспричинный плач во время приступа [17].

Таким образом, по клинической представленности симптомов можно выделить панические приступы большие (развернутые), возникающие 1 раз в месяц или неделю), малые (симптоматически бедные) которые могут возникать до нескольких раз в сутки. По выраженности преобладающего расстройства обнаруживаются «вегетативные» (типичные) – с преобладанием вегетативных нарушений и недифференцированностью фобий, «гипервентиляционные» – с ведущими гипервентиляционными нарушениями, усиленным дыханием, рефлекторным апноэ, парестезиями, болями в мышцах, связанных с респираторным алкалозом, «фобические» – в структуре паники страхи преобладают над вегетативной симптоматикой. Возникают при присоединении страха в

ситуациях, потенциально опасных, по мнению больного, для возникновения приступов, «конверсионные» – доминирует истеро-конверсионная симптоматика, нередко с сенестопатическими расстройствами, «сенестопатические» – с высокой представленностью сенестопатий, «аффективные» – с выраженными депрессивными или дисфорическими расстройствами, «деперсонализационно-дереализационные» – «дурнота» в голове, «сноподобное состояние», чувство «отдаленности и отделенности» окружающего (т.н. «невротическая» или «истерическая» деперсонализация).

Если суммировать условия, необходимые для диагностики панического расстройства (приступа), то они включают в себя пароксизмальность, полисистемность вегетативных симптомов и наличие эмоциональных расстройств, выраженность которых может колебаться от ощущения «дискомфорта» до «паники». Кроме того, диагностика панического расстройства учи-

тывает повторяемость приступа, беспокойство, озабоченность или изменение поведения, связанные с повторными паниками или их возможными последствиями.

## Выводы

Присутствие атипичных, функционально-неврологических симптомов делает диагностику панических расстройств весьма сложной процедурой. При этом, неприменным условием успешной диагностики становится исключение непосредственной причинной связи с лекарственными факторами, соматическими болезнями и другими клиническими единицами, включенными в класс «Тревожных расстройств» (DSM-IV). Кроме того, высокая частота коморбидных состояний в целом ухудшают прогноз и снижают вероятность ремиссии. Коморбидными состояниями панических расстройств считаются агорафобия, депрессия, генерализованная тревога, социальная фобия, алкогольная и лекарственная зависимость [9, 10]. ■

## Список литературы

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. / Ю.А. Александровский. – Москва, Медицина, 2000. – С. 495.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Изд. 9-е. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2013. – 296 с.
3. Вейн А.М. Панические атаки. / А.М. Вейн, Г.М. Дюкова, О.В. Воробьева, А.Б. Данилов. – М.: Эйдос Медиа, 2004. – 408 с.
4. Ениколопов С. Тревога и гипертоническая болезнь. Порочный круг. Украинский ревматологический журнал. 2008; 2 (32): 27–28.
5. Куташов В.А. Аффективные расстройства в клинической картине язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и бронхиальной астмы: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 2004. – 24 с.
6. Куташов В.А., Самсонов А.С., Будневский А.В., Припутневич Д.Н., Щербак Е.А. Интеллектуализация анализа распространенности депрессивно-тревожных расстройств в клинике внутренних болезней // Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2014. – Т. 134. – №4. – С. 993–996.
7. Куташов В.А., Припутневич Д.Н., Саблина Л.А., Склярова А.В. Распространённость депрессивных расстройств среди больных гипотиреозом. – Воронеж: Прикладные информационные аспекты медицины, 2014. – Т. 17. – №1. – С. 85–86.
8. Куташов В.А., Немых Л.С., Припутневич Д.Н. Паническое расстройство: методические рекомендации / Л.С. Немых, В.А. Куташов, Д.Н. Припутневич. – Воронеж: ВГМА, 2014. – 30 с.
9. Куташов В.А., Немых Л.С., Припутневич Д.Н. Клинические проявления алкоголизма: методические рекомендации / В.А. Куташов, Л.С. Немых, Д.Н. Припутневич. – Воронеж: ВГМА, 2014. – 28 с.
10. Кредитор Д. Паническое расстройство и коморбидные состояния / Д. Кредитор. – М., 2006. – С. 66–75.
11. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ / Пер. с англ. под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. Россия, С.-П., «АДИС». – 1994.
12. Смулевич А.Б. Психокardiология / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин. – М., 2007. – 508.
13. Abbar M. Panic disorder and panic attack / M. Abbar // Encephale. – 2006. – V. 22 (5). – P. 13–18.
14. Ballenger J.C. Comorbidity of panic and depression: implications for clinical management / J.C. Ballenger // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2004. – Vol. 13 (4). – P. 13–17.
15. Ham P. Treatment of panic disorder / P. Ham, D.B. Waters, M.N. Oliver // Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 7, №4. – P. 733–739.
16. Kenardy J.A., Dow M.G. et al. A comparison of delivery methods of cognitive-behavioral therapy for panic disorder: an international multicenter trial / J.A. Kenardy, M.G. Dow et al. // J. Consult. Clin. Psychol., 71, 6, 2003. – P. 1068–1075.
17. Roy-Byrne P.P. Depression and Anxiety. Message from the editor. / P.P. Roy-Byrne // Depression and Anxiety, 25 (9): 725. – 2008.

Впервые опубликовано в журнале «Прикладные информационные аспекты медицины», Том 18, №5, 2015 г.

# Метаболический синдром в неврологической практике: возможности патогенетической терапии полинейропатии



**И.А. Григорова** – д.м.н., профессор,  
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Метаболический синдром является актуальной междисциплинарной проблемой, требующей внимания не только эндокринологов и кардиологов, но и неврологов. В большинстве случаев неврологические последствия метаболических нарушений ассоциируются с сенсорной полинейропатией, которая, в свою очередь, связана с болевым синдромом, существенно ухудшает качество жизни пациентов и требует адекватной медикаментозной коррекции.**

В рамках традиционной научно-практической конференции для украинских неврологов – Школы клинических нейронаук «Карпатские чтения» – вопросам патогенеза и патогенетической терапии полинейропатии посвятила выступление заведующая кафедрой неврологии №1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Григорова.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД). Эти факторы включают дислипкемию, повышенное артериальное давление (АД), повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ожирение (особенно центральное) (рис. 1). Известно, что МС является не только фактором риска развития церебро- и кар-

диоваскулярных заболеваний, но и патологическим фоном для формирования дистальной сенсорной нейропатии (L. Zbou et al., 2011).

Избыточная масса тела, гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности значительно увеличивают риск развития нейропатии даже у пациентов без СД.

Приблизительно у 25–62% больных с идиопатической периферической нейропатией обнаруживают инсулинорезистентность и/или МС. В то же время среди пациентов с предиабетом отмечаются симптомы периферической нейропатии в 11–25% случаев, а жалобы на нейропатическую боль – в 3–26% случаев (D. Ziegler et al., 2014).

Распространенность МС или его составляющих симптомов выше у пациентов с нейропатией, что позволяет выделить МС как независимый фактор развития данной патологии.

Инсулинорезистентность приводит к повреждению периферических нервных волокон, что клинически проявляется нейропатией.

В ряде исследований показано, что частота возникновения нейропатии стремительно возрастает при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) (The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 Prevalence of Polyneuropathy in PreDiabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy) (рис. 3).

Учитывая взаимосвязь, особое внимание следует уделять неврологическим пациентам с различными нейропатиями и МС.

Развитие полинейропатии связано с поражением периферических нервов и нервных

## Метаболический синдром

Основной признак:  
Увеличение обхвата талии (ОТ):  
≥94 см для мужчин;  
≥80 см для женщин.

Дополнительные признаки:

- Повышение артериального давления ≥130/85 мм рт. ст.;
- Повышение глюкозы: ≥5,6 ммоль/л;
- Дислипидемия ТГ ≥1,7 ммоль/л;
- Дислипидемия: ХС ЛПВП  
≤1,0 ммоль/л у мужчин;  
≤1,3 ммоль/л у женщин.

Основной признак + 2 любых дополнительных

**Рисунок 1. Критерии диагностики МС (IDF, 2005)**

корешков. Обычно она начинается с дистальных отделов периферической нервной системы. К основным видам повреждения периферических нервов относят:

- демиелинизацию (возникает замедление или полное блокирование проведения нервного импульса и, как следствие, гип- или анестезия);
- аксонотмезис (повреждение нерва, сопровождающееся дегенерацией аксонов дистальнее места травмы и их атрофией, клинически проявляющееся потерей чувствительности);
- невротмезис (характеризуется полным анатомическим разрывом периферического нерва с невозможностью регенерации).

В то же время существует несколько видов восстановительных процессов нервных волокон, а именно: ремиелинизация, аксональная регенерация (проксимальная, дистальная) и коллатеральная реиннервация (в случае частичного повреждения нерва). Они отличаются между собой по длительности: так, к примеру, ремиелинизация занимает от 2 до 12 нед., а коллатеральная иннервация – 4–6 нед. Для начала аксональной регенерации, скорость которой составляет 1 мм/сут., обязательным условием является сохранность базальной мембраны.

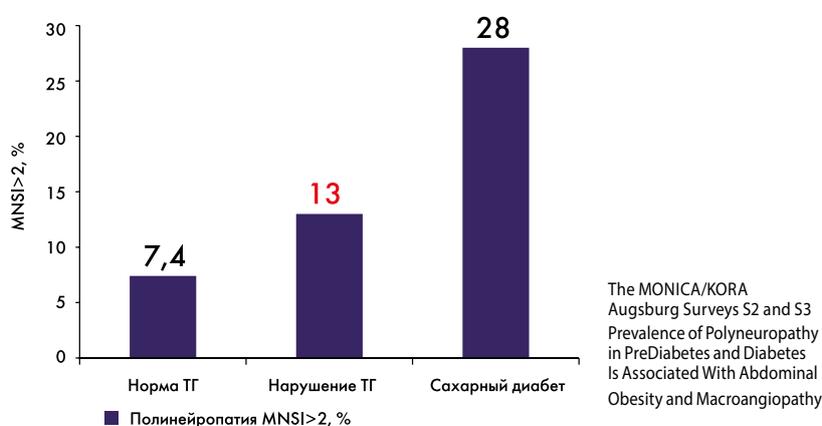
Наиболее часто в клинической практике используют следующую классификацию полинейропатий: 1) по клинической картине полинейропатия бывает симметричная и асимметричная; 2) по течению – острая и хроническая; 3) по патогенетическому механизму – аксональная, демиелинизирующая и нейропатия.

Как правило, полинейропатия сопровождается болевым синдромом. Нейропатическая боль развивается в результате дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем, локализуется в области иннервации пораженных нервов, не соответствует по времени или интенсивности степени повреждения и существенно снижает качество жизни больных. По клиническим проявлениям нейропатическая боль может быть спонтанной (дизестезическая симпатически поддерживаемая – жгучая, симпатически независимая – стреляющая, дергающая, а также



V. Pudata, J.Konduru. Metabolic Syndromes in Endocrine System Journal of Diabetes & Metabolism. 12.2011

**Рисунок 2.** Компоненты метаболического синдрома, в том числе эндокринные (красным цветом)



**Рисунок 3.** Распространенность полинейропатии у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе

воспалительная – глубокая ноющая, ломящая) или стимулзависимой (механическая и температурная гипералгезия).

Патогенетически оправданной стратегией лечения полинейропатий является применение препаратов α-липоевой кислоты (АЛК), которые представлены I и II поколениями. Эффективность АЛК в снижении невропатической боли была подтверждена в недавно проведенном мета-анализе Snodcor и соавт. (2014) (рис. 4), в котором подтверждена высокая эффективность АЛК в снижении невропатической боли в сравнении с традиционными препаратами, используемыми для лечения этого болевого синдрома.

Оригинальным представителем препаратов АЛК является Тиоктацид. Впервые он был синтезирован в 1959 г. Изначально в состав препарата входили этилендиаминовая соль АЛК и пропиленгликоль (1 поколение), но в связи с проблемами

непереносимости при внутривенном введении этилендиаминовую соль заменили на трометамоловую. В 1994 г. из состава препарата был исключен пропиленгликоль, а также начат выпуск инъекционной формы Тиоктацид 600Т (2 поколение).

Большинство клинических исследований по эффективности АЛК проводились именно с оригинальным препаратом Тиоктацид. Первой была серия исследований ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), которые подтвердили эффективность и безопасность лечения дистальной полинейропатии (ДПН) Тиоктацидом 600Т, а также достоверное уменьшение выраженности клинической симптоматики ДПН по шкалам NSS (Neuropathy Symptoms Score – шкала невропатических симптомов) и TSS (Total Symptoms Score – шкала общих симптомов).

В исследовании SYDNEY I установлено, что клинический эффект

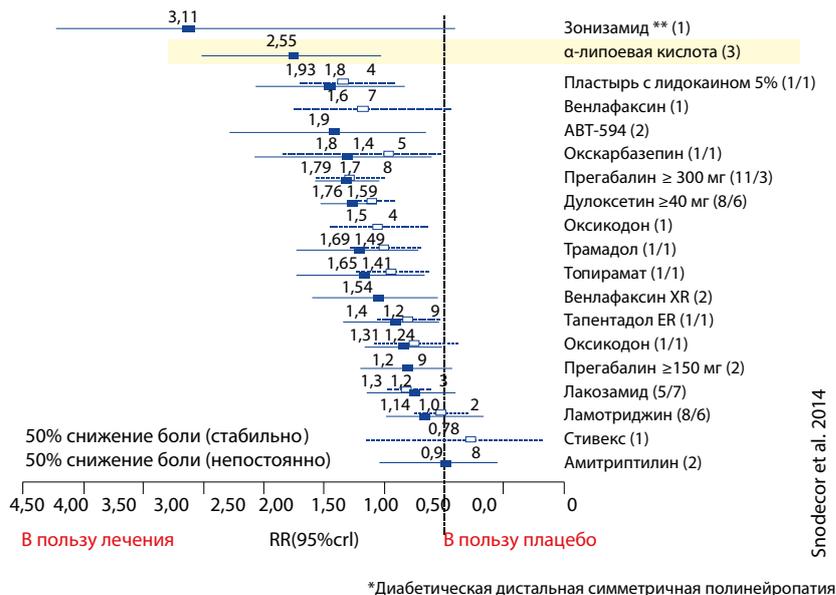
Тиоктацида 600Т наблюдался уже после 3 дней терапии.

Положительное влияние АЛК в дозе 600 мг/сут. на степень выраженности неврологического дефицита наблюдалось в исследовании NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy) при оценке по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score – шкала нарушений, связанных с нейропатией).

В Украине также было проведено широкомасштабное исследование STEP (Symptomatic Treatment of diabEtic Polyneuropathy), посвященное оценке эффективности Тиоктацида в лечении ДПН. В нем приняли участие 1368 пациентов с СД 1 или 2 типа и различной длительностью нейропатии (в 60% случаев – до 5 лет). В результате после проведенного курса терапии интенсивность основных симптомов ДПН (боли, жжения, онемения и парестезий) уменьшилась более чем в 2 раза (рис. 5).

Показательными являются результаты мета-анализа, которые подтвердили лучшую эффективность АЛК в устранении болевых симптомов ДПН по сравнению с нестероидными противовоспалительными средствами, местными анестетиками и антиконвульсантами (S.J. Snedecor et al., 2014) (рис. 4), традиционными препаратами, используемыми для лечения этого болевого синдрома. В связи с этими данными у неврологических пациентов с нейропатической болью и сопутствующим МС существует необходимость использования АЛК совместно с традиционными препаратами для лечения болевого синдрома.

Следует отметить и то, что Тиоктацид<sup>®</sup> способен нормализовать показатели оксидативного стресса и повышать чувствительность тканей к инсулину. Так, после курса лечения данным препаратом уровень 8-изопростагландина (маркера интенсивности окислительного стресса) снизился на 25%, а чувствительность к инсулину повысилась на 18% (Y. Zhang et al., 2011). После приема АЛК в дозе 600 мг/сут. на протяжении 2 нед. у пациентов с ожирением и сниженной толерантностью к глю-



\*Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия

\*\*Применение при ДСПН прекращено (Научно-исследовательские работы – информация от 22.12.2014)

Рисунок 4. Результаты мета-анализа Snedecor et al., 2014

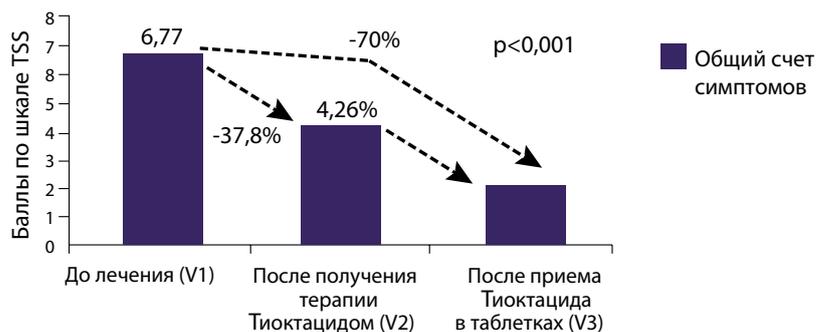


Рисунок 5. Результаты исследования STEP: динамика симптомов

козе повышается чувствительность к инсулину и улучшается липидный профиль крови за счет уменьшения оксидативного стресса, хронического воспаления и повышения уровня адипонектина.

Тиоктацид<sup>®</sup> можно вводить парентерально без разведения, что особенно важно для пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью. При отсутствии показаний к ограничению вводимого объема жидкости Тиоктацид<sup>®</sup> разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Применение таблетированной формы АЛК – Тиоктацид<sup>®</sup> 600 HR – позволяет уменьшить число пациентов, не отвечающих на лечение из-за проблем с абсорбцией обычной формы препарата. Стабильная абсорбция Тиоктацида HR создает

достаточный уровень АЛК в плазме крови, обеспечивающий высокую клиническую эффективность.

Рекомендуется следующий режим дозирования: 1 ампула препарата Тиоктацид<sup>®</sup> 600Т или 3 таблетки Тиоктацида 600 HR в сутки на протяжении 15 дней, затем назначают поддерживающую терапию Тиоктацидом 600 HR по 1 таблетке в сутки.

В ведении больных с неврологическими осложнениями МС важная роль отводится патогенетически обоснованной терапии препаратами АЛК, что позволяет уменьшить симптомы неврологического дефицита, купировать болевой синдром и тем самым повысить качество жизни пациентов с этим хроническим и труднокурабельным состоянием.

Подготовила Людмила Онищук

# ТИОКТАЦИД 600 БВ

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 600 мг

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – кислота тиоктовая (альфа-липоевая) 600 мг, вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, состав оболочки:

гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, хинолиновый желтый (Е 104), индигокармин (Е 132).

### Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой желто-зеленого цвета, продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью.

### Фармакотерапевтическая группа

Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена веществ. Тиоктовая кислота. Код АТХ А16АХ01

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

При пероральном приеме происходит быстрое всасывание тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в организм. Благодаря быстрому распределению по тканям, период полураспада тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в плазме крови составляет примерно 25 минут. Максимальная концентрация в плазме крови на уровне 4 мкг/мл был измерена через 0,5 часа после перорального приема 600 мг альфа-липоевой кислоты. Выведение препарата происходит преимущественно через почки, 80–90% – в форме метаболитов.

#### Фармакодинамика

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота является эндогенным антиоксидантом и выполняет роль коэнзима в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Гипергликемия, вызванная сахарным диабетом, ведет к накоплению глюкозы на матричных белках кровеносных сосудов и формированию так называемых «конечных продуктов избыточного гликирования».

Этот процесс ведет к снижению эндоневрального кровотока и к эндоневральной гипоксии-ишемии, которая сочетается с повышенным производством свободных радикалов кислорода, что приводит к повреждению периферических нервов и истощению таких антиоксидантов, как глутатион.

### Показания к применению

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

### Способ применения и дозы

1 таблетку Тиоктацида 600 БВ принимать один раз в день в виде однократной дозы, за 30 минут до первого приема пищи. Принимать натощак, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Сочетание с приемом пищи может снизить всасывание альфа-липоевой кислоты. Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

### Побочные действия

- тошнота, рвота, боль в желудке и кишечнике, понос
  - кожная сыпь, крапивница, зуд
  - головокружение, потливость, головная боль и расстройство зрения вследствие снижения уровня сахара в крови
  - желтуха
  - язвенная болезнь
- Редко*
- расстройство вкуса

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к альфа-липоевой кислоте
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

Отмечено снижение эффективности цисплатина при назначении его одновременно с Тиоктацидом. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов. Так как может усиливаться сахароснижающий эффект инсулина или пероральных противодиабетических средств, рекомендуется регулярный контроль сахара в крови, особенно в начале терапии Тиоктацидом 600 БВ. Во избежание симптомов гипогликемии необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

### Особые указания

Во время лечения препаратом противопоказано применение алкоголя. Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

### Передозировка

#### Симптомы

- генерализованные судорожные припадки
- тяжелые нарушения кислотно-щелочного баланса, ведущие к лактоацидозу
- тяжелые нарушения свертываемости крови

При малейших опасениях по поводу вероятной интоксикации Тиоктацидом 600 БВ (более 10 таблеток по 600 мг взрослым или более 50 мг на килограмм веса ребенка) показана немедленная госпитализация с проведением общетерапевтических мероприятий по детоксикации (искусственное вызывание рвоты, промывание желудка, активированный уголь).

*Лечение:* симптоматическое, специфического антидота нет.

### Форма выпуска и упаковка

По 30 или 100 таблеток помещают в коричневатый стеклянный флакон с пластмассовой крышкой, с контролем первого вскрытия. Флакон вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

МЕДА Мануфакчуриг ГмбХ, Нойратер Ринг 1, 51063, Кельн, Германия

### Владелец регистрационного удостоверения

«МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия

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

Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмбХ» в Республике Казахстан: г. Алматы, пр. Аль-Фараби 7, ПФЦ «Нурлы Тау», здание 4 А, офис 31 Тел.: +7 (727) 311-04-30, 311-52-49, Тел./факс: +7 (727) 277-77-32 Адрес электронной почты: info.safety@meda-cis.com

# Энерион (сульбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома



**Д. Хасанова** – д.м.н., профессор, Э. Мухутдинова, Ю. Житкова – к.м.н. Казанский государственный медицинский университет, г. Казань Межрегиональный клиничко-диагностический центр, г. Казань

При ишемическом инсульте (ИИ) наряду с применением высокотехнологичных методов лечения большое значение придается ранней нейрореабилитации с оценкой коморбидных ишемическому процессу синдромов. К состояниям, которые могут осложнить реабилитационный процесс в постинсультном периоде, относится астения. Известно, что астенический синдром выявляется более чем у половины больных, перенесших ИИ, независимо от возраста [4]. Основную роль в патогенезе астенического синдрома играет состояние ретикулярной активирующей системы (РАС) [8]. Характер постинсультной астении, вероятно, многомерен – это и перфузионная недостаточность РАС (органическая астения), и реактивный вариант астении (функциональная астения). Астения, часто сочетающаяся с другими симптомами (тревога, депрессия, вегетативные нарушения, диссомния и др.), оказывает отрицательное влияние на темп и качество восстановления больных с нарушением мозгового кровообращения [6], что и определяет необходимость использования в патогенетической терапии ИИ препаратов, уменьшающих выраженность астенических проявлений.

Нами изучена эффективность **Энериона** (сульбутиамин; 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.) при постинсультном астеническом синдроме у больных, перенесших ишемический атеротромботический инсульт в каротидном бассейне. Энерион, являющийся синтетическим соединением, близким по строению к тиамину, оказывает влияние на метаболические процессы в центральной нервной системе (ЦНС), на РАС, в клетках которых он накапливается в значительном количестве. Энерион воздействует также на центральную серотонинергическую систему, циркадность биоритмов [8].

В исследование были включены 60 пациентов (36 женщин и 24 мужчины) в остром периоде ИИ в каротидном бассейне, поступивших в палату интенсивной терапии неврологического отделения Межрегионального клиничко-диагностического центра Казани.

ИИ диагностировали по критериям НИИ РАМН (2000). Неврологический и соматический статусы оценивали по общепринятой методике. У всех пациентов диагноз верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии на аппарате «General Electric» в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, 3DTOF. Больные были в возрасте 45–60 лет (средний возраст – 53,6±3,7 года). Для стандартизации в анализ были включены пациенты с уровнем сознания по шкале комы Глазго не менее 13 баллов с величиной очага не более 1/3 зоны васкуляризации внутренней сонной артерии. Лечение препаратом «Энерион» проводилось в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 28 дней. Всем пациентам была предоставлена информация о действии препарата, возможных побочных эффектах, о целях исследования и получено устное согласие на участие в нем.

На основании опроса и по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) выделены группы больных с астенией и без нее, а в них методом случайной выборки – подгруппы, получающие и не получающие исследуемый препарат. Все больные получали стандартную базисную терапию по общей схеме. Таким образом, пациенты были подразделены на следующие группы:

- 1-я – 15 человек без астении, получавших базисную терапию;
- 2-я – 16 без астении, которые наряду с базисной терапией получали Энерион;
- 3-я – 15 с астенией, получавших базисную терапию;
- 4-я – 14 с астенией, получавших наряду с базисной терапией Энерион.

В процессе работы определялась эффективность лечения по ряду шкал с оценкой исходного со-

стояния (до начала лечения), на 7-е и 28-е сутки непрерывного лечения (табл. 1). Степень неврологического дефицита оценивалась по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): отсутствие изменений в неврологическом статусе – 0 баллов, неврологический дефицит – более 0 баллов. Уровень астении определялся по субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory или MFI-20; шкала содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении; при этом сумма баллов >12 хотя бы по 1 подшкале является основанием для диагноза астении), а также по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) астении (показатели ранжированы от 0 баллов – очень хорошее самочувствие – до 10 баллов – чрезмерное истощение) [2]. Нарушение ночного сна определялось по анкете оценки сна (значения >22 баллов – сон не нарушен, <18 – сон нарушен, 22–18 баллов – пограничное состояние) [2]. Уровень реактивной и личностной тревожности устанавливали при тестировании по Спилбергеру (до 30 баллов – низкая тревожность; от 31 до 44 – умеренная; >45 баллов – высокая) [5], степень депрессивных проявлений – по опроснику Бека. Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб, каждая из которых состоит из нескольких утверждений, ранжированных по величине вклада симптома в общую тяжесть депрессии: значения

от 0 до 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 баллов – умеренная депрессия; 20–29 баллов – депрессия средней тяжести; 30–63 балла – тяжелая депрессия) [7].

Использовали также анкету оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС); анкета состоит из 2 частей: одна часть (анкета субъективной оценки состояния ВНС) заполнялась пациентом, другая – врачом (анкета объективной оценки вегетативных нарушений). Общая сумма баллов у здоровых лиц по анкете субъективной оценки не должна превышать 15 баллов, по анкете объективной оценки – 25 баллов [1]. В ходе исследования оценивали также наличие нежелательных явлений.

В исследование включали:

- пациентов с атеротромботическим ИИ в каротидном бассейне, диагностированным на основании клинико-неврологического осмотра и методами нейровизуализации;
- пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
- пациентов, которые, по мнению исследователя, способны понять устные и письменные инструкции и могут соблюдать все требования исследования;
- пациентов, согласных на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:

- наличие когнитивного расстройства, которое может помешать участию в исследовании;
- нежелание больного взаимодействовать в рамках исследования;
- другой тип инсульта;
- инфекционные, тяжелые соматические заболевания (инфаркт миокарда и т.п.), операции, роды, черепно-мозговая травма, перенесенные в ближайшие 6 мес. до исследования;
- профессиональная деятельность до госпитализации, связанная с напряжением адаптационных механизмов (частая, быстрая смена часовых поясов; сменная работа с нарушением цикла сон – бодрствование; отсутствие в течение длительного времени эмоциональной и физической разгрузки);
- первичные и вторичные надсегментарные вегетативные нарушения, клинически актуальные до госпитализации;
- лечение менее чем за 28 дней до начала исследования психотропными средствами и вегетокорректорами;
- дегенеративные заболевания ЦНС в анамнезе.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета

Таблица 1. Схема обследования пациентов

Показатель	До лечения	7-е сутки лечения	28-е сутки лечения
Оценка по критериям включения в исследование и исключения из него	+	-	-
Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS	+	+	+
Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)	+	+	+
ВАШ	+	+	+
Оценка сна	+	+	+
Тест Спилбергера	+	+	+
Опросник Бека	+	+	+
Анкета оценки состояния ВНС	+	+	+
Регистрация нежелательных явлений	+	+	+

Таблица 2. Динамика астенических проявлений (в баллах) на фоне лечения по шкале MFI-20 (M±m)

Срок исследования	Астения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
До лечения	ОА	5,0±0,6	6,5±0,6	12,5±0,3	13,6±0,4
	ФА	9,3±0,4	9,4±0,4	15,3±0,5	19,5±0,5
	ПА	5,0±0,7	5,5±0,7	12,5±0,8	12,9±1,6
	СА	9,3±1,0	7,6±1,0	14,6±0,9	9,7±0,9
	ПсА	6,0±0,8	6,5±1,2	18,4±1,6	13,4±1,5
7-й день лечения	ОА	3,5±0,6	6,5±0,2	12,2±0,6	12,4±0,8
	ФА	7,0±0,4	8,6±0,5	13,9±0,5	17,3±0,8
	ПА	4,0±0,7	3,5±0,7	12,5±0,1	11,5±0,9
	СА	7,8±0,5	6,1±1,2	12,6±0,9	8,8±0,5
	ПсА	4,5±1,1	4,5±0,7	15,7±0,7	6,6±1,0*
28-й день лечения	ОА	3,3±0,6	5,3±0,3	11,9±0,4	12,4±0,5
	ФА	6,7±0,4*	7,8±0,3	12,7±1,1	11,1±1,2*
	ПА	4,0±0,5	3,1±0,5	9,6±0,7*	11,8±0,6
	СА	7,0±0,6	6,5±1,1	11,3±0,1	8,6±0,4
	ПсА	4,4±0,1	3,4±0,2*	14,9±0,5*	6,1±1,1*

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–6: \* – p<0,05; ОА – общая астения; ФА – физическая астения; ПА – пониженная активность; СА – снижение активности; ПсА – психическая астения.

Таблица 3. Выраженность астении (в баллах) по ВАШ в 3-й и 4-й группах (M±m)

Срок исследования	3-я группа	4-я группа
До лечения	9,0±0,3	9,0±0,3
7-е сутки	7,0±0,4	5,4±0,3
28-е сутки	6,5±0,2	4,7±0,3*

Таблица 4. Динамика неврологического статуса (в баллах) по шкале NIHSS на фоне лечения (M±m)

Группа	До лечения	7-е сутки	28-е сутки
1-я	12,5±1,9	6,7±0,8	2,9±0,7*
2-я	12,0±1,7	4,2±1,8	1,0±1,0*
3-я	7,4±1,4	3,7±1,1	2,3±0,4*
4-я	10,3±1,1	5,4±1,2	2,7±0,3*

Таблица 5. Улучшение неврологического статуса по шкале NIHSS (в баллах) на фоне лечения (M±m)

Группа	Динамика к 7-м суткам	Динамика к 28-м суткам
1-я	5,8±0,8	9,6±1,5*
2-я	7,8±0,1	11,0±1,0*
3-я	3,7±1,1	5,1±1,0*
4-я	4,9±0,6	7,6±1,5*

программ «Biostatistics 4.0». Рассчитывали средние величины, средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали на основании данных дисперсионного анализа или по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

По результатам анализа данных субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) пациенты были отнесены к одной из 4 групп; динамика астенических проявлений на фоне лечения представлена в табл. 2.

В первых 2 группах число баллов по шкале MFI-20 не достигло значений, позволяющих поставить диагноз астении. 3-ю и 4-ю группы составили пациенты с выраженной ФА (среднегрупповой показатель в 3-й группе –  $15,3 \pm 0,5$  балла, в 4-й –  $19,5 \pm 0,5$  балла) и ПсА (среднегрупповое значение в 3-й группе –  $18,4 \pm 1,6$  балла, в 4-й –  $13,4 \pm 1,5$  балла). На фоне лечения в 4-й группе, получающей Энерион, уже на 7-е сутки отмечена достоверная положительная динамика в отношении ПсА по сравнению с исходным уровнем ( $6,6 \pm 1,0$  балла на 7-е сутки лечения против  $13,4 \pm 1,5$  балла до лечения;  $p < 0,05$ ), а на 28-е сутки – и в отношении ФА ( $11,1 \pm 1,2$  против  $19,5 \pm 0,5$  балла до

лечения;  $p < 0,05$ ). У пациентов 3-й группы, не получающих исследуемый препарат, а также у пациентов без астении, достоверный регресс отдельных проявлений астении установлен только на 28-е сутки лечения.

Сравнительный анализ выраженности астении по ВАШ в 3-й и 4-й группах также выявил достоверно больший регресс симптомов астении к концу наблюдения в 4-й группе больных, получающих исследуемый препарат, по сравнению с 3-й группой (табл. 3).

Интегративная функция РАС предполагает влияние этой системы на процессы восстановления при ИИ, что позволяет провести сравнительную оценку неврологического статуса в исследуемых группах и проследить динамику очаговой симптоматики на фоне лечения. Исходно между группами не было значимых различий по шкале NIHSS (в соответствии с принципами стандартизации). Положительная динамика неврологического статуса по шкале NIHSS установлена во всех исследуемых группах к 28-м суткам лечения (табл. 4).

Сравнительный анализ показал, что наилучший результат в восстановлении неврологиче-

ского статуса достигнут по шкале NIHSS у пациентов, получавших антиастеническое средство, в том числе у больных без исходной астении (улучшение к 28-м суткам во 2-й группе на  $11,0 \pm 1,0$  против  $9,6 \pm 1,5$  балла в 1-й группе и в 4-й группе на  $7,6 \pm 1,5$  против  $5,1 \pm 1,0$  балла в 3-й группе;  $p < 0,05$ ), что указывает на возможное влияние данного препарата на нейрональную пластичность, учитывая механизм его действия на синаптическом уровне. Кроме того, у пациентов без астении регресс неврологического дефицита происходил быстрее, что подтверждает значение астении для восстановления в постинсультном периоде и важность подключения специфической терапии (табл. 5).

Тестирование по Спилбергеру исходно продемонстрировало умеренную и высокую степень реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) во всех группах без статистически достоверных различий между группами. В ходе лечения у всех пациентов наблюдалась тенденция к уменьшению РТ и ЛТ на фоне терапии, однако достоверный регресс РТ определялся к 28-м суткам только у больных, принимавших Энерион ( $20,4 \pm 0,5$  и  $30,8 \pm 0,9$  балла на 28-е сутки про-

Таблица 6 Динамика средних показателей (в баллах) тревожности в тесте Спилбергера ( $M \pm m$ )

Срок исследования	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ
До лечения	$40,6 \pm 1,7$	$32,2 \pm 0,2$	$32,9 \pm 1,7$	$34,5 \pm 0,8$	$48,8 \pm 0,7$	$41,5 \pm 0,6$	$46,7 \pm 0,3$	$43,5 \pm 0,3$
7-е сутки	$40,1 \pm 1,5$	$27,0 \pm 0,9$	$29,2 \pm 1,9$	$31,9 \pm 0,9$	$46,5 \pm 1,2$	$39,5 \pm 0,7$	$41,8 \pm 0,2$	$40,7 \pm 0,7$
28-е сутки	$37,7 \pm 0,5$	$27,0 \pm 0,7$	$20,4 \pm 0,5^*$	$31,4 \pm 0,4$	$44,1 \pm 0,2$	$36,8 \pm 1,7$	$30,8 \pm 0,9^*$	$38,2 \pm 1,0$

Таблица 7. Динамика средних показателей анкеты оценки степени вегетативных проявлений (в баллах) ( $M \pm m$ )

Срок исследования	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	П	В	П	В	П	В	П	В
До лечения	$10,6 \pm 0,7$	$18,5 \pm 1,0$	$9,5 \pm 1,5$	$15,4 \pm 0,8$	$18,8 \pm 0,4$	$26,5 \pm 0,3$	$14,4 \pm 0,5$	$27,5 \pm 0,4$
7-е сутки	$7,1 \pm 0,5$	$15,5 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,9$	$14,4 \pm 0,5$	$16,6 \pm 1,0$	$25,9 \pm 0,4$	$13,8 \pm 0,5$	$25,1 \pm 0,8$
28-е сутки	$5,9 \pm 0,9$	$13,1 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,1$	$13,8 \pm 0,8$	$14,3 \pm 0,5$	$23,1 \pm 1,1$	$13,3 \pm 0,4$	$22,5 \pm 1,3$

Примечание. П – субъективная оценка пациента; В – объективная оценка, проведенная врачом.

Таблица 8. Динамика средних показателей (в баллах) по анкете оценки сна на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Срок обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
До лечения	30,0±2,2	32,0±2,0	30,0±2,2	29,0±2,8
7-е сутки	30,5±1,6	32,0±1,8	31,0±1,5	29,0±0,4
28-е сутки	30,5±3,1	31,5 ±1,4	29,0±1,4	30,0±0,4

Таблица 9. Динамика средних показателей (в баллах) при обследовании по опроснику Бека ( $M \pm m$ )

Срок обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
До лечения	12,2±1,2	10,0±1,0	14,9±1,2	15,0±0,8
7-е сутки	12,7±0,6	9,5±1,1	11,3±1,0	14,6±0,5
28-е сутки	9,7±0,1	9,2±0,4	10,6±0,8	14,4±0,8

тив  $32,9 \pm 1,7$  и  $46,7 \pm 0,3$  балла до лечения во 2-й и 4-й группах соответственно;  $p < 0,05$ ) – табл. 6.

Анализ данных анкеты оценки состояния ВНС выявил наличие вегетативной дисфункции, наиболее ярко проявившейся в группах с верифицированной астенией. У всех обследованных на фоне лечения наблюдалась тенденция к нормализации показателей адаптации, не достигающая, однако, степени достоверности (табл. 7).

Данные обследования пациентов по анкете оценки сна и опроснику Бека приведены в табл. 8 и 9.

У больных в остром периоде инсульта клинически актуальных, четких форм диссомнического син-

дрома не выявлено. Количественная оценка депрессии по опроснику Бека позволяет констатировать у всех пациентов ее легкую форму (субдепрессия), которая в соответствии с данными других исследований встречается чаще всего в постинсультном периоде [3]. На фоне лечения проявления депрессии уменьшились, однако снижение не достигло степени достоверности, что, вероятно, связано с коротким периодом наблюдения и необходимостью продолжительной патогенетической терапии у таких больных. Каких-либо нежелательных явлений, исключающих участие в исследовании, у пациентов не наблюдалось.

Таким образом:

- астения у пациентов с ИИ в остром периоде сочетается с другими эмоционально-волевыми расстройствами, в первую очередь – с повышенной тревожностью;
- в остром периоде инсульта у лиц с диагностированным астеническим синдромом Энерион снижал выраженность астении и других коморбидных проявлений;
- Энерион улучшает неврологический статус у больных с атеротромботическим ИИ, причем в большей степени – при астеническом синдроме;
- Энерион хорошо переносится. ■

#### Список литературы

1. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 53–57.
2. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. – С. 655.
3. Савина М.А., Петрова Е.А., Серпуховитина И.А. Клиника постинсультной депрессии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007: 355.
4. Федотова А.В., Миронова О.П., Красноперов Е.Н. и соавт. Клиника и диагностика астенического синдрома у больных с последствиями инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007: 355–356.
5. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. – Л., 1976. – С. 40.
6. Шахпаронова Н.В., Кадыкова А.С. Реабилитация больных с постинсультной депрессией // Атмосфера. – 2005; 3: 22–24.
7. Beck A.T., Ward C.M., Mendelsohn M. et al. An inventory for measuring depression // Arch. Gen. Psychiat. – 1961; 5: 561–571.
8. Feuerstein C. Donnees Neurophysiologiques de la Fatigue. Role du Systeme. Reticulaire Activateur // Entretiens de Bichat. – 1992; hors-serie: 11–19.

Впервые опубликовано в журнале «Врач», №7, 2008 г., стр. 66–70.

# Premonitory urges are associated with decreased grey matter thickness within the insula and sensorimotor cortex in young people with Tourette syndrome



The University of  
Nottingham

Amelia Draper<sup>1</sup>, Georgina M. Jackson<sup>2</sup>, Paul S. Morgan<sup>3</sup> and Stephen R. Jackson<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Psychology, University of Nottingham, UK

<sup>2</sup> Institute of Mental Health, School of Medicine, University of Nottingham, UK

<sup>3</sup> Medical Physics & Clinical Engineering, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK

**Tourette syndrome (TS) is a neurological disorder characterized by vocal and motor tics and is associated with cortical–striatal–thalamic–cortical circuit (CSTC) dysfunction and hyperexcitability of cortical limbic and motor regions, which are thought to lead to the occurrence of tics. Importantly, individuals with TS often report that their tics are preceded by «premonitory sensory phenomena» (PSP) that are described as uncomfortable cognitive or bodily sensations that precede the execution of a tic, and are experienced as a strong urge for motor discharge. While the precise role played by PSP in the occurrence of tics is controversial, PSP are nonetheless of considerable theoretical and clinical importance in TS, not least because they form the core component in many of the behavioural therapies that are currently used in the treatment of tic disorders. In this study, we investigated the brain structure correlates of PSP. Specifically, we conducted a whole–brain analysis of cortical (grey matter) thickness in 29 children and young adults with TS and investigated the association between grey matter thickness and PSP. We demonstrate for the first time that PSP are inversely associated with grey matter thickness measurements within the insula and sensorimotor cortex. We also demonstrate that grey matter thickness is significantly reduced in these areas in individuals with TS relative to a closely age– and gender–matched group of typically developing individuals and that PSP ratings are significantly correlated with tic severity.**

*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.*

Tourette syndrome (TS) is a neurological disorder of childhood onset that is characterized by the presence of chronic vocal and motor tics (Cohen, Leckman, & Bloch, 2013). Tics are involuntary, repetitive, stereotyped behaviours that occur with a limited duration (Cohen et al., 2013). Motor tics can be simple or complex in appearance, ranging from repetitive movements to coordinated action sequences. Verbal tics can consist of repetitive sounds, words or utterances (palilalia), the production of inappropriate or obscene utterances (coprolalia), or the repetition of another's words (echolalia). Tics occur in bouts, typically many times in a single day, and are the most common form of

movement disorder in children. TS is estimated to affect approximately 1% of individuals aged 5–18 years (Cohen et al., 2013).

Individuals with TS perceive a relatively constant demand to suppress their tics, particularly in social situations, and while the voluntary suppression of tics is possible in many cases, patients with TS typically report that it can be uncomfortable and stressful to suppress tics and that the urge to tic becomes uncontrollable after a period of suppression. Importantly, in the context of this study, individuals with TS report that their tics are often preceded by «premonitory sensory phenomena» (PSP), sometimes referred to as premonitory urges, that are described as uncomfortable cognitive or bodily sensations that precede the execution of a tic, and are experienced as a strong urge for motor discharge (Bliss, 1980; Cohen et al., 2013; Leckman, Walker, &

Cohen, 1993; Singer, 2005). PSP are most often measured using self-report or questionnaire measurements, for example the Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS; Woods, Piacentini, Himle, & Chang, 2005), and have been reported to be associated with tic severity scores (Ganos et al., 2015).

Understanding PSP is of theoretical and clinical importance. First, understanding PSP may lead to a different perspective on tics: in which the tics are viewed as a behavioural response that leads to the reduction of uncomfortable bodily sensations (Capriotti, Himle, & Woods, 2014) that are reinforced through the operation of dopamine (Buse, Schoenefeld, Miinchau, & Roessner, 2013). Second, PSP have an important role in behavioural therapies that are currently used in the treatment of tic disorders: such as habit-reversal therapy (Capriotti et al., 2014) and therapies based upon tic suppression

(in which the child must learn to recognize the sensory events that often precede a tic, and use these to exert increased volitional control over motor and vocal outputs; Capriotti et al., 2014). In both of these examples, it is assumed that awareness of PSP can be used by an individual to enhance control over their tics.

Importantly, despite the theoretical and clinical importance of PSP, there is much that is still unclear about the nature of PSP, and there are good grounds for thinking that the occurrence of tics and the occurrence of PSP are independent. First, not all individuals with TS report experiencing PSP. In particular, children under 10 years of age, who present with simple tics, do not typically report being aware of PSP (Cohen et al., 2013; Leckman et al., 1993), and awareness of PSP increases with age across adolescence (Banaschewski, Woerner, & Rothenberger, 2003). This might indicate that the ability to recognize and articulate awareness of PSP is a consequence of general cognitive development, and perhaps the ability to distinguish self-initiated volitional movements from involuntary movements, which emerges early during childhood. However, Banaschewski et al. (2003) note that awareness of premonitory sensations is not necessary for the successful suppression of tics, as 64% of their adolescent sample reported they were able to suppress their tics whereas only 37% reported premonitory sensations. As such, the occurrence of tics, and an individual's ability to suppress them, may occur independently of the awareness of PSP (Ganos et al., 2012).

Behavioural and functional brain imaging evidence indicates that PSP may be particularly associated with brain activity within the insular cortex (Bohlhalter et al., 2006; Ganos et al., 2015), which has been linked to interoceptive awareness (Craig, 2009). First, Ganos and colleagues investigated directly the relationship between the interoceptive awareness system and awareness of PSP in TS (Ganos et al., 2015). Using a heartbeat counting task as an index of intero-

ceptive awareness, they reported that interoception was strongly associated with PSP – specifically, higher interoceptive awareness values were associated with increased PSP ratings. They also reported that increased tic severity scores were associated with increases in premonitory urges (Ganos et al., 2015).

Second, evidence for the involvement of the insular cortex in the perception of «urges-for-action» more generally was provided by a quantitative meta-analysis of functional brain imaging studies that had reported investigating the «urge-for-action» associated with everyday behaviours such as yawning, swallowing, and micturition. This meta-analytic study demonstrated that overlapping regions within the limbic sensory and motor regions – the insula and mid-cingulate cortex – were common to all of these behaviours and overlapped spatially with regions that are strongly associated with the urge to tic in TS (Jackson, Parkinson, Kim, Schuermann, & Eickhoff, 2011).

Finally, it was recently reported that functional connectivity of the anterior insular cortex of the right hemisphere is associated both with the urge to tic in TS and with tic severity (Tinaz, Malone, Hallett, & Horowitz, 2015). Furthermore, a resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) study demonstrated that individuals with TS exhibited increased levels of functional connectivity involving the right dorsal anterior insula region and frontal-striatal brain areas that have been linked previously to the occurrence of tics in TS (Worbe et al., 2012, 2015). Importantly, Tinaz et al. (2015) demonstrated that functional connectivity between the right dorsal anterior insula region and bilateral supplementary motor area – an area associated with the cortical genesis of tics – was positively associated with the strength of PSP reported in the TS group.

In the current study, we conducted a whole-brain analysis of cortical (grey matter) thickness in a sample of children and young adults with TS and investigated the relationship between grey matter thickness and PSP.

We demonstrate for the first time that PSP in TS are inversely associated with grey matter thickness measurements within the insula cortex and sensorimotor cortex.

## Materials and methods

### Subjects

Thirty-five children and adolescents with TS aged between 8 and 21 years were recruited from a specialized TS clinic, or through an advertisement on the *Tourettes Action* charity web page. However, following visual inspection of the data collected, six subjects were removed due to head movement artefact. Twenty-nine children and adolescents with TS (3 females, mean age = 14±3,1 years) were included in this study. All participants had a confirmed clinical diagnosis of TS. One participant had a diagnosis of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), four participants had a diagnosis of comorbid autism spectrum disorder (ASD), and six participants had a diagnosis of comorbid obsessive-compulsive disorder (OCD). On the day of testing, tic symptom severity was measured by administering the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989) and premonitory urges were quantified by administering the PUTS (Woods et al., 2005). A group of 29 typically developing age- and gender-matched adolescents (3 female, mean age = 14,3±3,1 years) were used as a control group. Each control subject was born within 6 months of their matched subject with TS and was of the same gender. The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) was used to measure IQ, and only subjects within a normal range of intelligence were included in the study. Further details of participants with TS can be seen in Table 1. Finally, a between-groups t-test confirmed there was no significant difference in IQ between the TS group and the matched controls (TS mean IQ=110,4, control mean IQ=116,8),  $t(56)=1,8$ ,  $p=,03$ . One subject with TS and one control subject were left-handed.

Table 1. Details of participants with TS

ID	Gender	Age	WASI	YGSS	Motor	Phonic	PUTS	Comorbidity
TS01	M	18,0	103	20	11	9	3	-
TS02	M	19,1	111	70	22	18	16	-
TS03	M	15,4	118	3	3	0	14	-
TS04	M	14,0	123	63	23	20	21	OCD
TS05	M	16,8	118	19	9	0	16	-
TS06	M	10,0	96	10	6	4	16	ADHD
TS07	M	11,0	99	26	12	9	23	-
TS08	M	15,1	102	63	21	17	28	OCD
TS09	M	13,5	133	19	8	6	0	-
TS10	M	14,6	118	19	10	4	21	OCD
TS11	M	16,2	112	30	12	8	17	OCD
TS12	F	13,6	89	42	15	7	26	OCD
TS13	M	12,3	124	37	14	13	16	-
TS14	F	21,8	126	32	17	10	20	ASD
TS15	M	14,6	111	22	12	0	22	OCD
TS16	M	13,8	119	21	13	8	24	-
TS17	M	13,0	109	71	20	21	25	-
TS18	M	11,2	88	67	20	17	24	-
TS19	M	15,0	96	31	12	14	21	ASD
TS20	F	17,7	116	25	5	10	16	ASD
TS21	M	13,5	115	44	16	8	30	-
TS22	M	8,6	126	23	10	3	18	-
TS23	M	14,3	112	39	15	14	19	-
TS24	M	9,5	129	40	18	12	16	-
TS25	M	13,0	111	41	12	9	18	-
TS26	M	18,9	113	64	22	22	17	-
TS27	M	10,3	90	25	13	7	15	-
TS28	M	10,3	110	19	9	0	13	ASD
TS29	M	12,2	85	6	3	3	0	-

**Note.** WASI = Wechsler's abbreviated scale of intelligence: Matrix reasoning and vocabulary subtests. Motor and Phonic tic scores were measured using the Yale Global Tic Severity Scale on the day of testing. YGSS = Yale global severity score; PUTS = Premonitory Urge for Tics Scale; TS = Tourette syndrome; OCD = obsessive-compulsive disorder; ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ASD = autism spectrum disorder.

#### **Magnetic resonance imaging procedure**

High-resolution, T1-weighted, anatomical images were acquired for all

participants. Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) scans were obtained using a Philips 3-Tesla MRI scanner and a 32-channel SENSE head coil. The MPRAGE scan consisted of 160 axial slices, with a 1×1×1 mm voxel size, and a field of view of 240×160×224 mm centred along the mid-plane of the brain and angled to follow the AP-PC line using an initial survey scan. The TR was 8,26 ms. During this 4-min scan, subjects were instructed to remain as still as possible. Foam padding was placed by the ears of the subject to restrict head movement.

#### **Cortical thickness data processing**

Images were visually inspected and those with movement artefacts were removed from the data set. This included six subjects with TS and two control subjects, all of whom were under the age of thirteen. This leads to a sample size of 29 subjects with TS. We only included the control subjects that matched each subject with TS one-for-one, leading to 29 matched-control subjects. Images were transformed into nifti format and then analysed using FreeSurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) to determine cortical

Table 2. Regions where cortical grey matter thickness had a significant negative correlation with premonitory urge (Premonitory Urge for Tics Scale) scores

Cluster size (mm <sup>2</sup> )	Talairach coordinates			Label
	x	y	z	
67	60	-11	16	Right Rolandic Operculum
54	-29	-90	-2	Left Inferior Occipital Gyrus
15	-39	-17	-11	Left Insula
12	-33	-13	60	Left Pre-Central Gyrus

thickness measures. FreeSurfer can be used to pre-process the image data by correcting for motion, extracting brain tissue, transforming into standard Talairach space, and performing intensity normalization. The normalized images are segmented into anatomical structures (e.g., amygdala, hippocampus, caudate, ventricles, and putamen). Then, surface deformation is performed by following intensity gradients to closely estimate the position of the grey matter-white matter and the grey matter-cerebrospinal fluid boundaries, which are defined by identifying the location of the greatest shift in intensity (for more technical details on FreeSurfer software, please refer to the following publications; Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno & Dale, 1999). Grey matter thickness was measured as the closest distance between these two boundaries (Fischl & Dale, 2000).

**Results**

**Association between grey matter thickness and PUTS ratings in the TS group**

A general linear model (GLM) using QDEC GUI software (which is part of the FreeSurfer package) was used to investigate clusters of voxels where grey matter thickness values correlated significantly with PUTS scores in the TS group. An initial height threshold was set at  $p < .001$ , and identified clusters were then corrected for multiple comparisons ( $p < .05$ ) and an extent threshold of 10 mm<sup>2</sup> was applied. The results of this analysis are presented in Table 2.

Premonitory Urge for Tics Scale scores that were negatively correlated with grey matter thickness were identified in clusters located within sen-

sorimotor cortical areas (S1, S2, and M1) and within the left insular cortex. By contrast, there were no significant clusters of positive correlations between PUTS scores and cortical grey matter thickness.

**Between-group differences in cortical thickness**

A GLM analysis was used to look for clusters of significant difference in grey matter thickness between groups. The statistical threshold was again set at  $p < .001$ , and clusters that were  $< 10$  mm<sup>2</sup> were excluded. This analysis revealed there were many regions in which the TS group has significantly reduced GM thickness (cortical thinning) compared to the matched typically developing control group. These regions included the following: Bilateral sensorimotor and pre-motor areas; bilateral insular cortex; and regions of pre-frontal and parietal cortex. These data are described in full in a separate study (Draper, Jackson, Morgan & Jackson, 2015). However for the purposes of the current study, to aid brevity, and to maintain a clear focus on the an-

atomical correlates of premonitory urges in patients with TS, only those differences observed within sensorimotor and insular cortices (regions that were shown to be associated with PSP) will be reported here and considered further in this study. Relevant data are presented in Table 3. There were no areas in which GM thickness was significantly greater in the TS group. Note that each patient with TS was closely age- and gender-matched with an individual typically developing control subject and the groups did not differ in IQ; thus, any between-group effects due to age, gender, or IQ are assumed minimal and to be adequately controlled.

**Relationship between PUTS ratings, tic severity scores, IQ, and age**

Previous studies have reported that PSP (as measured by the PUTS) are associated with tic severity (Ganos et al., 2012). For this reason, we investigated the relationship between premonitory urges (i.e., PUTS ratings), motor and phonic tic severity, IQ, and age. As predicted, a positive correlation was found between pre-

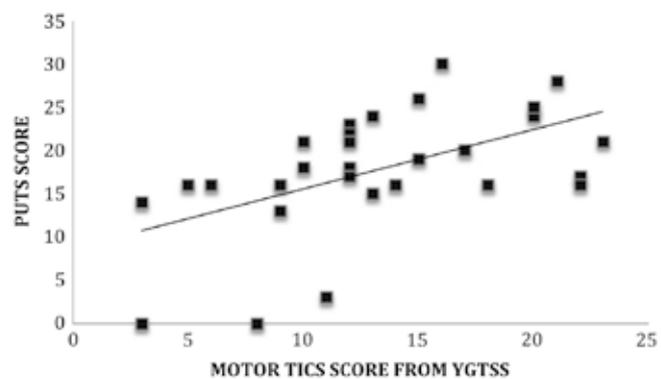


Figure 1. Scatter plot illustrating the positive association between motor tic severity scores from the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) and premonitory urges (Premonitory Urge for Tics Scale [PUTS] scores)

Table 3. Clusters where the Tourette syndrome group had significantly reduced GM thickness compared to the age- and gender-matched typically developing control group

Region	Cluster size (mm <sup>2</sup> )	Talairach coordinates			Label
		x	y	z	
Sensorimotor cortex	366	-22	-11	54	Left precentral gyrus
	215	22	-22	67	Right precentral gyrus
	145	-39	5	13	Left precentral gyrus
	86	17	-27	39	Right paracentral lobule
	37	-55	-3	32	Left precentral gyrus
	34	-56	-18	33	Left postcentral gyrus
	28	5	-24	67	Right paracentral lobule
	17	-36	-34	45	Left postcentral gyrus
Insula and Cingulate cortex	640	-10	-21	38	Left posterior cingulate
	183	-3	27	-2	Left rostral anterior cingulate
	101	35	-1	14	Right insula
	64	-29	19	8	Left insula
	55	7	8	37	Right caudal anterior cingulate
	26	-14	40	10	Left rostral anterior cingulate
	11	11	-34	39	Right posterior cingulate
	10	-8	-52	26	Left isthmus

monitory urges, as measured by the PUTS, and motor tic severity (Pearson's  $R=,53$ ,  $p<,002$ ; Figure 1) and, to a lesser extent, phonic tic severity (Pearson's  $R=,32$ ,  $p<,05$ ) as measured by the YGTSS. By contrast, there was no significant relationship between age and PUTS scores (Pearson's  $R=-,03$ ,  $p>,1$ ), or IQ and PUTS scores (Pearson's  $R=-,06$ ,  $p>,1$ ).

**Discussion**

Premonitory urges, or PSP, are of considerable theoretical and clinical importance in understanding and treating TS and tic disorders, and yet their precise role in the occurrence of tics, and their relationship to tics, remains controversial and the subject of much debate. In the current study, we conducted a whole-brain analysis of cortical (grey matter) thickness in a sample of children and young adults with TS and investigated the relationship between grey matter thickness and PSP. We demonstrated

for the first time that PSP reported by individuals with TS are inversely associated with grey matter thickness measurements within the right sensorimotor cortex and the left insula. We also demonstrated that cortical thickness within the sensorimotor cortex, insula, and anterior cingulate cortex was significantly reduced within the TS group relative to a closely age- and gender-matched group of typically developing young adults. Finally, we replicated a previous finding that PSP are significantly correlated with phonic and motor tic severity. By contrast, we did not replicate a previous report demonstrating that PSP increase with age. These findings are discussed below.

**Role of the insula in the urge to tic**

In the current study, we demonstrated that cortical thickness within the insular and sensorimotor cortex was inversely associated with ratings of the strength of premonitory urges in young adults with TS and that

cortical thickness within the sensorimotor cortex, anterior cingulate, and insula was significantly reduced relative to a matched group of typically developing controls. Our finding of significant cortical thinning within the sensorimotor, insular, and cingulate cortices of individuals with TS confirms similar findings reported by a number of other research groups (Draganski et al., 2010; Fahim et al., 2010; Sowell et al., 2008; Worbe et al., 2010).

Our demonstration that cortical thickness within the insular and sensorimotor cortex was inversely associated with ratings of the strength of premonitory urges in young adults with TS supports the view, expressed previously, that the insula and cingulate cortex may be the most likely anatomical regions responsible for the uncomfortable feelings associated with the premonitory urge to tic (Bohlhalter et al., 2006). Consistent with this proposal, a previous fMRI

study has reported that the insula and operculum were amongst a network of brain regions that increased their activity immediately prior to the occurrence of tics in TS (Bohlhalter et al., 2006), which is also with the demonstration that electrical stimulation of the insular cortex, or the parietal operculum, elicits unpleasant somatosensory or visceral sensations (Augustine, 1996; Ostrowsky et al., 2002; Penfield & Faulk, 1955). This proposal is also consistent with the putative central role for these areas in the neural representation of bodily states more generally, and with the initiation of behaviours associated with such bodily representations (for reviews, see Craig, 2002, 2009). Based upon a meta-analytic analysis of fMRI studies of behavioural urges (Jackson et al., 2011), it was proposed that the insular and opercular regions, together with the cingulate motor cortex, may be central in representing the urge-for-action, and together these regions form a neural circuit that represents bodily sensations, generates an urge-for-action, selects a particular action based upon a cost-benefit analysis of the likely «value» of that action, accumulates evidence on the outcomes of that action, determines whether the conditions giving rise to the urge have been resolved, and, if appropriate, generates a sense that the urge has been satisfied (Jackson et al., 2011).

A core theoretical issue, which is also of considerable clinical importance given their central role in behavioural therapies, has been whether PSP represent abnormally activated bodily or interoceptive states, as some have suggested (Capriotti et al., 2014), or whether they arise simply as a consequence of suppressing or withholding tics, and are therefore not different to the uncomfortable bodily sensations that often accompany other «urges-for-action» in which actions (e.g., micturition, yawning, and sneezing)

are withheld or delayed (Jackson et al., 2011). While the results of functional imaging studies can be interpreted as supporting the notion of abnormally activated bodily or interoceptive states in TS, an important caveat for such studies is that participants are required to remain still while being scanned. This may be more difficult in individuals who may need to suppress their tics, and remaining still and suppressing tics may require substantial additional self-monitoring in the TS group. Each of these factors might conceivably lead to localized increases in fMRI BOLD signal, or functional connectivity, in patients with TS relative to controls, that need not support the conclusion that individuals with TS exhibit abnormally activated bodily or interoceptive states. For this reason, demonstrations that measures of brain anatomy within the insula and sensorimotor cortex are significantly altered in individuals with TS and that variation in these same measures of brain anatomy significantly predict individual levels of PSP strike us as more compelling evidence for abnormal bodily or interoceptive states in TS. In this context, it is of interest to note that a recent positron emission tomography (PET) imaging study has revealed that there are widespread alterations in GABA<sub>A</sub> receptor binding in individuals with TS that include the insular cortex (Lerner et al., 2012) and a post-mortem study has indicated that there may be reduced numbers of GABAergic interneurons within the insula (Vaccarino, Kataoka, & Lenington, 2013). Both of these factors would highly likely to contribute significant changes in the inhibitory-excitatory balance within the insula.

In the current study, we replicated the finding that PSP ratings are significantly correlated with tic severity scores. This finding adds confidence to the claim that tic severity and PSP are often strongly associated.

### Summary

Individuals with TS report that their tics are often preceded by PSP or premonitory urges that are described as uncomfortable bodily sensations that precede the execution of a tic and experienced as a strong urge for motor discharge. Understanding the physiological and anatomical basis for such «urges-for-action» is theoretically important as it may inform our understanding of those mechanisms that govern impulse control more generally, and is of particular clinical importance in TS insofar as behavioural therapies that are currently used in the treatment of tic disorders rely to a large extent on an individual's ability to perceive and use PSP to control their tics. In the current study, we conducted a whole-brain analysis of cortical (grey matter) thickness in a sample of children and young adults with TS and investigated the relationship between grey matter thickness and PSP. We demonstrate for the first time that premonitory urges in TS are inversely associated with grey matter thickness measurements within the sensorimotor and insular cortices and that cortical thickness within the sensorimotor cortex, insula, and anterior cingulate cortex is significantly reduced within the TS group relative to a closely age- and gender-matched group of typically developing young adults. Finally, we replicated a previous finding that PSP are significantly correlated with phonic and motor tic severity.

### Acknowledgements

This work was funded by an MRC programme grant (G0901321) and a grant from the James Tudor Foundation to SRJ. We are grateful to Jane Fowlie and Tourettes Action for help with participant recruitment and particularly to our research participants and their families. ■

*The list of references is in the wording*

*First published in magazine «Journal of Neuropsychology», №10, 2016, p. 143–153.*



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

# X Международный Конгресс

## «Человек и Лекарство – Казахстан-2017»



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



**11 апреля  
г. Кызылорда**

**13–14 апреля  
г. Караганда**

**19 апреля  
г. Уральск**

**21 апреля  
г. Актобе**

**26 апреля  
г. Усть-  
Каменогорск**

**28 апреля  
г. Павлодар**

### Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология

**Конгресс-оператор:**



Контактное лицо – Юсупова Гульжанат

тел.: +7 727 327-72-45, +7 701 716-78-34; e-mail: yusupova\_gulzhanat@mail.ru

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин



**Е.С. Акарачкова** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, О.А. Шавловская, С.В. Вершинина, О.В. Котова, И.В. Рябоконт  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

В последние десятилетия обсуждается роль дефицита магния как запускающего фактора гипоксии и энергодефицита клеток и тканей, что лежит в основе нарушения адаптации и последующего развития психосоматических заболеваний и старения. Цель: выявить уровень дефицита магния у пациенток разных возрастных групп, пребывающих в состоянии хронического стресса, разработать рекомендации по профилактике и коррекции выявленных нарушений. Материал: 100 женщин в возрасте от 20 до 51 лет. Методы: клиничко-неврологическое обследование с оценкой уровня психосоциального стресса, тревожности, выраженности вегетативной дисфункции, качества жизни; оценка содержания магния в биопсийном материале (волосы); оценка вариабельности ритма сердца в покое и при проведении активной ортостатической пробы. Исследование проводилось дважды: исходно и по окончании 2-месячного курса терапии магнийсодержащими препаратами (пидолат магния в дозе 1 амп. 3 раза в сутки в течение 2 недель с последующим переходом на прием цитрата магния в дозе 1 табл. 2 раза в сутки). Результаты: с учетом выявленной корреляционной связи показателей возраста и дефицита магния ( $r=-0,64$ ,  $p=0,039$ ) и известных данных о физиологических изменениях кардио вегетативного баланса после 40 лет, был проведен сравнительный анализ групп женщин до 40 лет и старше, результаты которого показали, что у женщин старше 40 лет магниевый дефицит сопровождался более выраженными проявлениями дезадаптации по клиничко-нейрофизиологическим показателям. На фоне терапии имела место положительная динамика показателей, более выраженная у лиц моложе 40 лет. Заключение: клинические проявления дезадаптации ассоциированы с дефицитом магния и усугубляются по мере старения организма женщины, что требует длительной (более 2 месяцев) коррекции дефицита магния.

**Ключевые слова:** женщины, хронический эмоциональный стресс, дефицит магния, дезадаптация, вегетативная дисфункция, вариабельность ритма сердца, качество жизни, пидолат магния, цитрат магния.

In recent years, discusses the role of magnesium deficiency as the triggering factor hypoxia and energy deficit of cells and tissues, which is the basis of violation of adaptation and further development of psychosomatic diseases and aging. Objective: To determine the level of magnesium deficiency in patients of different age groups who are in a state of chronic stress, to develop recommendations for the prevention and correction of violations. Material: 100 women aged 20 to 51 years. Methods: The clinical and neurological examination with the assessment of the level of psychosocial stress, anxiety, severity of autonomic dysfunction, quality of life assessment of the content of magnesium in the biopsy material (hair), assessment of heart rate variability at rest and during active orthostatic test. The study was conducted twice: at baseline and after 2-month course of therapy magnesium-containing drugs (magnesium pidolate at 1 amp. 3 times a day for 2 weeks followed by a transition to receiving magnesium citrate at a dose of 1 t. 2 times a day). Results: Given the identified correlation parameters of age and magnesium deficiency ( $r=-0,64$ ,  $p=0,039$ ) and the known data on physiological changes kardiovegetativnogo balance after 40 years, a comparative analysis of groups of women up to 40 years of age or older, the results of which showed that that women older than 40 years was accompanied by magnesium deficiency more pronounced manifestations of disadaptation by clinical and neurophysiological index. During the treatment, there was a positive dynamics was more pronounced in patients younger than 40 years. Conclusion: The clinical manifestations of disadaptation associated with magnesium deficiency and aggravated by the aging of the woman's body, which requires long-term (more than 2 months & x) correction of magnesium deficiency.

**Keywords:** women, chronic emotional stress, magnesium deficiency, disadaptation, autonomic dysfunction, heart rate variability, quality of life, pidolate magnesium, magnesium citrate.

Физиологический ответ на стресс – это универсальная форма общего адаптационного синдрома. В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс<sup>1</sup>, модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу [1]. Нарушение вегетативного и гормонального баланса в условиях длительного влияния эмоциональных факторов, отрицательный характер стресса приводят к развитию негативных психологических и соматических последствий стресса [2].

В последние годы активно обсуждается роль  $Mg^{2+}$  в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при этом его дефицит приводит к увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению уровня АКТГ плазмы, что индуцирует развитие патологической тревоги при стрессе и клинически проявляется тревожным поведением и спектром соматовегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Эти проявления объясняются тем, что ионы  $Mg^{2+}$  являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов (рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат), возбуждаемых при стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в том числе и в результате гипоксии и ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ . Установлено, что на фоне терапии транкви-

лизаторами и антидепрессантами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [3]. В ряде российских исследований также было продемонстрировано, что тревожные расстройства и вегетативная дисфункция ассоциированы с дефицитом магния [4].

Магний наряду с  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Процессы синтеза энергии в митохондриях, формирования и выделения всех известных нейротрансмиттеров и нейропептидов, в том числе и медиаторов воспаления (субстанция P и оксид азота – NO) контролируются соотношением  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ . Клеточный дефицит  $Mg^{2+}$  приводит к активации неспецифического кальций-зависимого воспалительного каскада независимо от патологического процесса. Это универсальный запускающий патогенетический механизм при болевых синдромах, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, остеопорозе и др. [5, 6]. Интересными оказались исследования, продемонстрировавшие связь дефицита магния, возраста, старения и риска развития соматических заболеваний. Показано, что присутствие достаточного количества  $Mg^{2+}$  в организме является критическим фактором для нормального клеточного гомеостаза [7], что позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию любого патологического процесса для модификации клеточного метаболизма.

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания клеточного старения [8]. Установлено, что

активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магний-зависима. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного  $Mg^{2+}$ . На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломер, нарушению синтеза белка и функции митохондрий, и как следствие – старению и смерти клетки [9].

Все это в целом определяет актуальность изучения влияния уровня  $Mg^{2+}$  на процессы адаптации у людей в разные возрастные периоды.

Целью настоящего исследования явилось выявление дефицита магния у женщин, пребывающих в состоянии хронического стресса, а также разработка рекомендаций по профилактике и коррекции выявленных нарушений.

## Материал и методы

### Место и время проведения исследования

Работа выполнена в лаборатории патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводило на базе Лечебно-оздоровительного центра МИД УД РФ, в период с октября 2010 г. по март 2011 г.

### Характеристика исследования

Открытое, нерандомизированное, проспективное.

### Участники исследования

В исследование вошли 100 женщин в возрасте от 24 до 51 года, испытывающих хронический эмоциональный стресс и предъявляющих полисистемные соматовегетативные жалобы в сочетании с эмоциональной лабильностью.

В исследование не включали женщин, имеющих текущее органическое неврологическое за-

<sup>1</sup> В основе аллостерического процесса лежит регуляция по принципу обратной связи.

болевание, острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения, актуальное эндогенное психическое заболевание, а также реактивную депрессию по данным заключения врача-психиатра, принимающих психотропные препараты в течение 14 дней, предшествующих исследованию, а также беременных и лактирующих женщин.

#### Методы обследования

Клинико-неврологическое обследование (общеклинический и неврологический осмотры, рутинное параклиническое и инструментальное обследование, которое включало общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, электроэнцефалографическое исследование).

Анкетное тестирование: оценка уровня тревожности – тест Спилбергера (адаптированный Ю.Л. Ханиным) [10], уровня психосоциального стресса – Шкала жизненных событий Холмса-Рея [11], опросник для выявления признаков вегетативных изменений [12], опросник качества жизни SF-36 с оценкой интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья [13].

Исследование содержания магния в биопсийном материале (волосы) проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии с атомизацией в пламени на приборе «Квант-АФА» (Россия), нормы содержания магния 34–200 мкг/кг [14].

Спектральный анализ вариабельности ритма сердца в покое (состоянии расслабленного бодрствования) и последующей активной ортостатической пробы в течение 5 минут. В спектре, полученном при анализе коротких 5-минутных записей R-R интервалов, оценивали общую мощность спектра ( $m^2$ ), относительную дисперсию (процентный вклад колебаний в общую вариабельность ритма сердца, принимаемую за 100%)

трех главных спектральных компонентов волновой структуры сердечного ритма (VLF, %; LF, %; HF, %), а также индекс симпатопарасимпатических отношений LF/HF [15, 16].

#### Медикаментозное вмешательство

Терапия магнийсодержащими препаратами по схеме: питьевой раствор пидолата магния в дозе 1 ампула во время еды 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем прием внутрь цитрата магния в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 6 недель. Общая продолжительность терапии 8 недель магне В<sub>6</sub>.

#### Статистический анализ

Проводился с помощью пакета программ STATISTICA v.6.0 for Windows, количественные данные представлены в формате  $M \pm$  стандартное отклонение. Сравнение двух независимых выборок количественных показателей проводилось с помощью U критерия Манна-Уитни, сравнение групп по качественному бинарному признаку – критерия  $\chi^2$ , по точному критерию Фишера в случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы меньше или равна 5, по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса; оценка динамики лечения – по критерию Вилкоксона. Для выявления и оценки взаимосвязей показателей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ).

#### Результаты Характеристика участников исследования

Всего обследовано 100 женщин в возрасте от 20 до 51 года, средний возраст составил  $37,3 \pm 4,4$  года. Большинство пациенток предъявляли жалобы на: раздражительность (89%), повышенную утомляемость (84%), нарушения сна (88%), повышенную потливость при волнении

(52%), ухудшение самочувствия при смене погоды (55%), ощущения частого сердцебиения и перебоев в работе сердца (52%), головные боли по типу напряжения (72%), склонность к запорам (62%), у половины имели место жалобы на учащенное дыхание и «чувство нехватки воздуха» при волнении (50%).

При исследовании биопсийного материала (волос) пациенток было выявлено, что дефицит магния имел место у 60%, так как средний уровень содержания магния составил  $30,7 \pm 6,6$  (у здоровых лиц нижняя граница нормы содержания магния в волосах составляет 34 мкг/кг [5]). Корреляционный анализ показателей уровня магния и возраста выявил достоверную отрицательную связь ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,039$ ). Этот факт в сочетании с известными данными о возраст-зависимой динамике кардиовегетативной регуляции до и после 40 лет [15, 16] послужили основанием для выделения двух групп пациенток: в первую вошли пациентки моложе 40 лет ( $n = 60$ , средний возраст  $28,6 \pm 5,4$  лет), во вторую – старше 40 лет ( $n = 40$ , средний возраст  $47,3 \pm 2,9$  лет). Дальнейший анализ проводился с учетом возраста пациенток.

Сравнительный анализ показал, что женщины обеих групп предъявляли сходные жалобы (табл. 1). Однако у женщин моложе 40 лет достоверно чаще встречались жалобы на повышенную потливость и головные боли по типу напряжения. Женщины старше 40 лет достоверно чаще отмечали нарушения сна, а также дискомфорт со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Дефицит магния выявлялся одинаково часто у пациенток разных возрастных групп, достоверных различий между группами по средним показателям содержания  $Mg^{2+}$  в волосах пациенток не выявлено.

У пациенток обеих групп выявлен повышенный уровень

Таблица 1. Динамика клинических показателей и уровня магния при проведении терапии магнийсодержащими препаратами у пациенток разных возрастных групп

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст, годы	28,6±5,4		47,3±2,9*	
<b>Жалобы</b>				
Повышенная раздражительность, абс. (%)	54 (90)	12 (20)**	35 (88)	5 (13)**
Повышенная утомляемость, снижение работоспособности, абс. (%)	48 (80)	6 (10)**	36 (90)	4 (10)**
Нарушения сна, абс. (%)	48 (80)	12 (20)**	40 (100)*	5 (13)**
Повышенная потливость, абс. (%)	36 (60)	24 (40)**	16 (40)*	20 (50)
Ухудшение самочувствия при смене погоды, абс. (%)	30 (50)	6 (10)**	25 (63)	10 (25)**
Учащенное дыхание, чувство «нехватки» воздуха, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	20 (50)	4 (10)**
Ощущения частого «сердцебиения», перебоев в работе сердца, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	16 (40)**
Головные боли по типу напряжения, абс. (%)	48 (80)	24 (40)**	24 (60)*	8 (20)**
Склонность к запорам, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	20 (50)**
Психосоциальный стресс, баллы (норма до 80 баллов)	160±84	–	102±38*	–
Вегетативный опросник, баллы (норма до 15 баллов)	34,5±14,4	13,4±6,1**	36,9±8,1	14,8±8,3**
Тревога, баллы (норма до 40 баллов)	41,6±13,2	37,3±11	40,5±7,1	36,5±13,4
Mg <sup>2+</sup> , мкг/кг (норма от 34 мкг/кг)	31,0±7,2	38,8±6,3**	30,3±5,8	39,3±4,6**
Дефицит Mg <sup>2+</sup> , абс. (%)	36 (60%)	11 (18%)**	25 (63%)	5 (13%)**

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p < 0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет, \*\* – с показателями до лечения.

стресса, однако в группе женщин моложе 40 лет он был значительно более выражен по сравнению с более старшим возрастом. При этом стоит отметить, что по уровню вегетативной дисфункции и тревоги группы не различались, выраженность последней была умеренной.

Вегетативная регуляция была изменена в обеих группах (табл. 2), что проявлялась в виде угнетения сегментарных механизмов регуляции, особенно парасимпатического звена (HF, %), и преобладании надсегментарных эрготропных влияний (VLF, %) на фоне редуцированной общей мощности спектра. Изменения были более

выраженными у лиц старшей возрастной группы.

Моделирование острого стресса (активная ортостатическая проба) у женщин моложе 40 лет характеризовалось отсутствием сегментарных симпатических изменений, имело место только косвенное повышение симпатических влияний (снижение общей мощности спектра), на фоне снижения парасимпатических влияний (HF, %) возрастал индекс LF/HF. В группе женщин старше 40 лет, напротив, достоверных изменений не выявлено.

Анализ показателей качества жизни (по опроснику SF-36) показал, что физический компонент

качества жизни был достоверно ниже в старшей возрастной группе по сравнению с более молодыми женщинами. По уровню психического компонента здоровья группы не различались.

Корреляционный анализ выявил наличие связей показателя содержания магния в волосах с возрастом ( $r = -0,64$ ;  $p = 0,039$ ), уровнем вегетативной дисфункции ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ), индексом LF/HF ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,046$ ), физическим компонентом здоровья ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,028$ ) и психическим компонентом здоровья ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,005$ ).

Таким образом, у пациенток обеих групп с установленным де-

фицитом магния имело место состояние неудовлетворительной адаптации в виде ригидности сегментарных вегетативных влияний при предъявлении нагрузочного ортостатического теста. Особенно это было выражено у пациенток старше 40 лет, что проявлялось в частоте жалоб, выраженности вегетативной дисрегуляции, высоком уровне стресса и низком качестве жизни, особенно его физического компонента. Все это требовало коррекции дефицита магния и сопряженных с ним соматовегетативных изменений.

При проведении курсового лечения имело место достоверное повышение уровня магния в обеих группах, при этом достоверных различий между группами не выявлено, также отмечено достоверное уменьшение числа больных с дефицитом магния (табл. 1).

Наблюдалась положительная динамика клинических проявлений (табл. 1): у пациенток обеих групп достоверно уменьшилась представленность жалоб на по-

вышенную раздражительность, утомляемость, потливость, нарушения сна, женщины стали лучше переносить смену погодных условий, значительно реже беспокоили «чувство нехватки воздуха» и учащенное дыхание. Отмечено также достоверное уменьшение представленности жалоб на головные боли, при сохранении их у 40% женщин моложе 40 лет и у 20% среди женщин старше 40 лет ( $p < 0,05$ ). В то же время у женщин старше 40 лет частота жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта снизилась, но все же оставалась выше, чем у молодых женщин (40% и 50% против 20% и 20% соответственно,  $p < 0,05$ ). В обеих группах достоверно снизилась выраженность вегетативной дисфункции по «Вопроснику для выявления признаков вегетативной дисфункции» и тревожности по «Тесту Спилбергера», показатели которых не различались как между группами, так и от показателей нормы.

У пациенток моложе 40 лет терапия магнийсодержащими препаратами способствовала нормализации вегетативного тонуса (табл. 2) с усилением парасимпатических влияний в покое и активацией сегментарных симпатических влияний при предъявлении острого стресса (хотя и избыточной, что требует корректировки путем тренировки вегетативной нервной системы и повышения адаптационных возможностей). В группе женщин старше 40 лет также имела место положительная динамика от лечения в виде: нарастания парасимпатикотонии в покое, уменьшения ригидности регуляции сердечного ритма при ортостазе, преобладания сегментарных влияний. Все эти изменения нашли отражение в улучшении показателей физического и психического компонентов здоровья исследуемых групп женщин (табл. 3).

### Обсуждение

Систематическая неудовлетворенность результатами социаль-

Таблица 2. Показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца в покое, при активной ортостатической пробе и их изменение при проведении терапии у женщин разного возраста

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в покое				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup> (норма 3974±2332 мс <sup>2</sup> )	1953±1034	2122±1904**	895±693*	1402±1020***
VLF, % (норма 20–30%)	46	43	57*	61*
LF, % (норма 20–30%)	37	31	30	22
HF, % (норма 40–60%)	17	26	13	17
LF/HF, усл. ед. (норма до 2,0 усл. ед.)	2,8±1,8	1,6±1,2**	2,8±1,2	1,3±0,9**
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в активной ортопробе				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup> (норма 2000±1489 мс <sup>2</sup> )	1098±1113***	1045±486***	752±613	1105±674
VLF, % (норма 20–30%)	50	47	56	54
LF, % (норма 50–60%)	40	43***	32	36***
HF, % (норма 10–20%)	10	10***	12	10
LF/HF, усл. ед. (3–6 усл. ед.)	4,2±3,5***	3,7±2,9***	3,7±2,1***	3,3±4,1***

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p < 0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет. \*\* – с показателями до лечения, \*\*\* – показателей в ортопробе по сравнению с исследованием в положении лежа внутри группы.

Таблица 3. Показатели качества жизни (SF-36) у женщин разного возраста и их изменения под влиянием терапии

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физический компонент здоровья, баллы	42,1±6,8	52,6±4,2**	36,5±5,6*	49,3±6,8**
Психический компонент здоровья, баллы	29,6±8,3	52,4±7,4**	28,2±5,4	48,8±6,7**

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p < 0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет, \*\* – с показателями до лечения.

ной деятельности, неуверенность и безысходность в решении поставленных задач, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто и длительно пребывает в состоянии стресса, испытывает отсутствие душевного покоя и эмоционального равновесия, проявляющиеся сниженной стрессоустойчивостью и нарушениями адаптации к любым изменениям внешней и внутренней среды. Дефицит магния может наблюдаться у женщин, живущих в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности, и проявляется в психическом выгорании [17]. Выгорание, в свою очередь, можно приравнять к дистрессу (тревога, депрессия, враждебность, гнев) в его крайнем проявлении и к третьей стадии общего синдрома адаптации – стадии истощения. Выгорание – не просто результат стресса, а следствие неуправляемого стресса. К его основным симптомам относятся: 1. усталость, утомление, истощение после активной профессиональной деятельности; 2. психосоматические проблемы (колебания артериального давления, головные боли, заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, неврологические расстройства, бессонница и другие проявления психовегетативного синдрома); 3. отрицательная настроенность к выполняемой деятельности; 4. агрессивные

тенденции (гнев и раздражительность по отношению к коллегам); 5. функциональное, негативное отношение к себе; 6. тревожные состояния, пессимистическая настроенность. В последние годы в литературе имеются указания на способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу [5, 14]. В связи с этим применение магнийсодержащих препаратов открывает новые перспективы метаболической терапии у пациентов с нарушением адаптационных возможностей и синдрома вегетативной дистонии в условиях хронического стресса [17, 18].

В проведенном исследовании дефицит магния, выявленный у большинства пациенток в состоянии хронического стресса, сопровождался симптомами дезадаптации. Однако современные зарубежные и российские исследования свидетельствуют о негативном влиянии как дефицита магния, так и низкого его содержания [3, 14]. Это позволило предположить, что у меньшей части пациенток наличие клинических проявлений стресса при отсутствии дефицита магния в абсолютных величинах может свидетельствовать об истощении механизмов адаптации на фоне субкомпенсированного дефицита микроэлемента.

В данных условиях в качестве профилактического и терапевтического средства возможно применение комбинированных форм биоорганических солей магния (пидолата и цитрата) с пиридоксином, определенное соотноше-

ние которых повышает взаимную биодоступность и приводит к стабилизации клеточных мембран, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активизации энергетического, пластического и электролитного видов обмена, приводя к редукции клинических проявлений нарушенной адаптации при стрессе [5, 17].

Известно, что пидолат магния в сочетании с пиридоксином (Магне В<sub>6</sub> питьевой раствор) быстрее всего повышает уровень магния в крови, а цитрат магния является наиболее предпочтительной биоорганической солью, биоусвоение которой повышается на 40–50% в присутствии пиридоксина (Магне В<sub>6</sub> форте), что является оптимальным при длительном применении. Высокая биоусвояемость – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов, включая участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса («цитратного цикла»), взаимодействие с белками-транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации

баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению в ней кристаллообразования, а высокая растворимость и слабощелочная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, – мочи, суставной и других жидкостей организма, нормализуют кислотно-щелочное равновесие, тем самым предотвращая камнеобразование в почках, желчевыводящих протоках, слюнных железах и т.д. В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению  $Mg^{2+}$  при пониженной кис-

лотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния [5, 18].

Используя опыт предыдущих исследователей [5, 17], была выбрана оригинальная схема, при которой на первом этапе в течение 2 недель пациентки получали Магне  $V_6$  питьевой раствор, а в последующие 6 недель терапии – Магне  $V_6$  форте. Результатом проведенного нами лечения явилось улучшение клинического состояния пациенток, улучшение качества жизни и нормализация вегетативной дисфункции, что свидетельствует о повышении приспособительных (адаптационных) возможностей и возвращении организму нарушенного равновесия со средой.

### Заключение

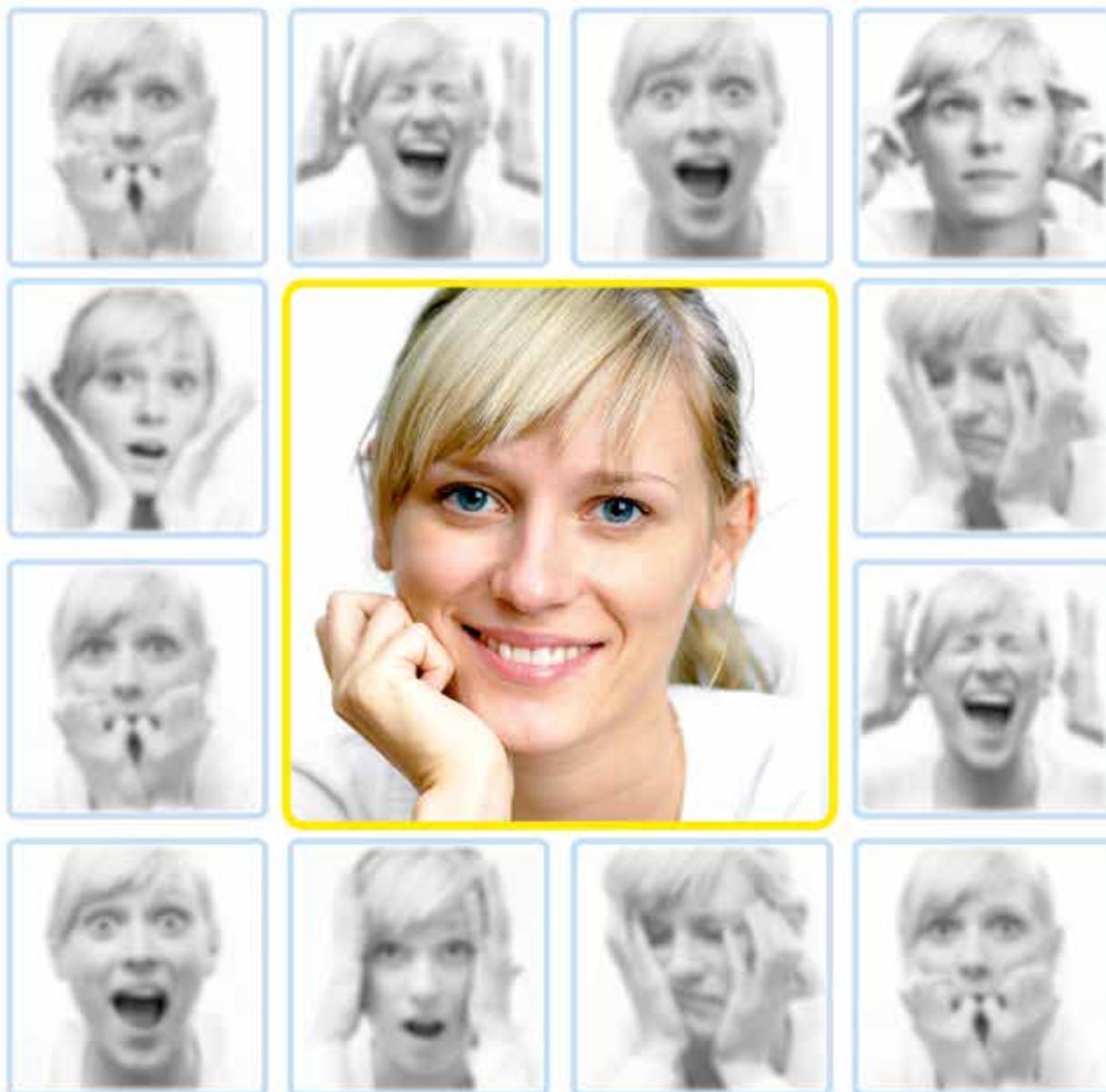
Проведенное исследование позволило выявить связь между дефицитом магния и другими клиническими проявлениями дезадаптации у пациенток разных возрастных групп, пребывающих в состоянии хронического стресса, и предположить, что: 1. уровень магния и его дефицит в организме влияет на формирование клинко-физиологических проявлений дезадаптации; 2. восполнение магниевых дефицита у пациенток в любом возрасте оказывает положительный эффект на состояние нервной и сердечно-сосудистой системы, которая в свою очередь является индикатором функциональных резервов организма. ■

### Список литературы

1. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: A Hostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1032: 1–7.
2. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (4): 295–301.
3. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology.* 2012; 62 (1): 304–12.
4. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 48 с.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. *Трудный пациент.* 2010; 8: 35–8.
6. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 2012; 70 (3): 153–64.
7. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des.* 2010; 16 (7): 832–9.
8. Zhang M.L., Tong X.J., Fu X.H. et al. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation. *Nat Struct Mol Biol.* 2010; 17 (2): 202–9.
9. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life *Clin Interv Aging.* 2012; 7: 51–4.
10. Ханин Л.Ю. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. Л., 1976. 40 с.
11. Лихтерман Л.Б. Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1985. 158 с.
12. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 1998. 752 с.
13. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care.* 1992; 30: 473–483 [Рус. версия SF-36 / МЦИКЖ, Спб; 1998].
14. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
15. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. ГМА, 2002. 290 с.
16. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use *Circulation.* 1996; 93 (5): 1043–65.
17. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (5): 56–9.
18. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.М. Сперанского.* 2011; 6: 30–34.

Статья впервые опубликована в журнале «Проблемы женского здоровья», №3, Том 8, 2013 г., стр. 52–59.

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.



## Управляй эмоциями!

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные нарушения сна; признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца); мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка только для взрослых и детей в возрасте старше 6 лет. Взрослые: по 6-8 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Дети: по 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) по 4-6 таблеток в день, разделив их на 2-3 приема во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая большим стаканом воды.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея; абдоминальная боль; кожные реакции; аллергические реакции.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием с леводопой.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Этот лекарственный препарат предназначен для взрослых и детей старше 6 лет. Беременность и период лактации. При необходимости магний может применяться при любом сроке беременности по назначению врача. Каждый компонент, магний или витамин В<sub>6</sub> индивидуально считается совместимым с лактацией. Принимая во внимание ограниченность доступных данных максимально рекомендуемая доза витамина В<sub>6</sub> в период лактации 20 мг/день.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

PK-ЛС-5-№019802 от 12.04.2013 действительно до 12.04.2018



**SANOFI**

www.sanofi.kz  
 TOO «Санofi-авентис Казахстан»  
 г. Алматы, ул. Фурманова 1875  
 Тел: 8 (727) 244 50 96  
 Факс: 8 (727) 258 25 96

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

# Изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультной депрессией и апатией



И.В. Кичук, Е.А. Петрова, Н.А. Георгиевская  
Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, г. Москва

**Цель исследования** – изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультными апатическими и депрессивными расстройствами.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 175 пациентов (84 мужчины, 91 женщина) с впервые возникшим церебральным инсультом различной локализации. У 107 (61%) из них в течение года после начала заболевания наблюдались депрессивные расстройства (n=41, 38%) и апатия (n=66, 62%). В контрольную группу вошли 68 (39%) больных без постинсультных аффективных расстройств. Средний возраст больных основной группы –  $66 \pm 10$  лет, контрольной группы –  $68 \pm 11$  лет. Оценку тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита осуществляли с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Выполняли электроэнцефалографию (ЭЭГ), компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Для диагностики депрессии использовали критерии DSM-IV, для оценки психических расстройств – шкалу Гамильтона (HAM-D) и краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Рассчитывали индексы мощности основных ритмов в пораженном и непораженном полушариях, а также коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма, коэффициент межполушарной асимметрии.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что компьютерные методы обработки ЭЭГ позволяют выявить характерные особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных с различными видами аффективных расстройств в остром, раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. У пациентов с аффективными расстройствами обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга преимущественно в быстром частотном поддиапазоне ЭЭГ, что свидетельствует о дисфункции срединных структур головного мозга. У пациентов с постинсультной депрессией взаимосвязь показателей шкалы выраженности депрессивных расстройств и мощности биоэлектрической активности в медленном и альфа-диапазонах выявлена преимущественно в остром периоде инсульта, тогда как взаимосвязь с мощностью ЭЭГ в бета-диапазоне отмечалась отсроченно.

**Ключевые слова:** постинсультные депрессивные расстройства, постинсультная апатия, бета-ритм, электроэнцефалография.

I.V. Kichuk, E.A. Petrova, N.A. Georgievskaya

Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

## Brain bioelectrical activity changes in patients with poststroke depression and apathy

**Objective:** to study the specific features of brain bioelectrical activity in patients with poststroke apathy and depressive disorders.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 175 patients (84 men and 91 women) with new-onset cerebral stroke at different sites. A total of 107 (61%) patients of them were observed to have depressive disorders (n=41 (38%)) and apathy (n=66 (62%)) within a year after disease onset. A control group included 68 (39%) patients without poststroke affective disorders. The mean age of the study group patients was  $66 \pm 10$  years and that of the control patients was  $68 \pm 11$  years.

The severity and magnitude of neurological deficit were evaluated using the U.S. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The patients underwent electroencephalography (EEG), brain computed tomography and magnetic resonance imaging. The investigators used diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) criteria to diagnose depression and the Hamilton depression rating scale (HAM-D) and the mini-mental status examination (MMSE) to evaluate the mental status. The basic rhythmic power

indices in the affected and unaffected hemispheres were calculated, as well as anteroposterior alpha rhythm distribution coefficient and interhemispheric asymmetry coefficient. Results and discussion. The computer EEG analysis was shown to identify the hallmark characteristics of brain bioelectric activity in patients with different types of affective disorders in the acute, early and late recovery periods of stroke. The patients with affective disorders were found to have brain bioelectrical activity changes predominantly in the rapid frequency sub-band on EEG, suggesting midbrain structural dysfunction. In the patients with poststroke depression, depressive disorder scale scores were related to the power of bioelectric activity in the slow and alpha frequency bands mainly in the acute stroke period whereas those were correlated with the EEG beta band power in the delayed period.

**Keywords:** *poststroke depressive disorders, poststroke apathy, beta rhythm, electroencephalography.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-10-15>

На процесс реабилитации больных инсультом большое влияние может оказывать развитие различных психопатологических состояний, среди которых наиболее частыми являются депрессивные расстройства, которые увеличивают длительность госпитализации, замедляют восстановление утраченных неврологических функций, ухудшают качество жизни и увеличивают смертность в течение последующих лет. Однако своевременной диагностике постинсультных аффективных расстройств не уделяется должного внимания, только в 10% случаев эти состояния диагностируются и назначается соответствующая коррекция [1–5].

Предполагается, что нейроанатомическими и патофизиологическими предпосылками для развития постинсультных аффективных расстройств могут быть размер и расположение очага поражения, нейрохимические изменения в постинсультном периоде [6–12].

Для определения функциональной активности мозга в норме и при различных патологических состояниях используется электроэнцефалография. Первые описания выявленных на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) изменений у больных инсультом появились в 1930–1940-е гг. К настоящему времени изменения биоэлектрической активности головного мозга в остром периоде ишемического инсульта достаточно полно изучены, информативность метода доказана множеством экспериментальных и клинических исследований [13, 14].

Значительное количество исследований было посвящено определению прогностически значимых ЭЭГ-критериев восстановления после ишемического инсульта.

В случае благоприятного прогноза на ЭЭГ пораженного полушария преобладает быстрая активность (альфа и бета 2), увеличивается суммарная мощность спектра за счет альфа- и бета-диапазона частот, происходит восстановление нормальных зональных различий по альфа-ритму, а также отсутствует или минимально выражена медленноволновая активность в проекции зоны поражения. При неблагоприятном прогнозе чаще наблюдаются «монотонные» спектры без выраженной межполушарной асимметрии, снижение мощности спектров в сторону преобладания медленных волн [13].

В литературе имеется множество данных о связи параметров биоэлектрической активности головного мозга с различными видами эндогенных аффективных расстройств [15]. При депрессии большинство авторов наблюдали тенденцию к десинхронизации или синхронизации ЭЭГ в левом полушарии, реже отмечалась синхронизация ЭЭГ в правом полушарии, усиление медленноволновой активности. Данных об апатических расстройствах недостаточно. Известно, что в паттерне ЭЭГ у таких больных регистрируются медленная активность и выраженная десинхронизация. Хотя апатический компонент может быть частью депрессии, в частности постинсультной, в англоязычной литературе термин «апатия» широко используется для обозначения самостоятельного органического, в том числе сосудистого, расстройства. В этих случаях речь идет скорее о расстройстве мотивации, чем настроении. По данным М.А. Савиной и Е.А. Петровой [16], преобладание апатии наблюдается в 20%

случаев постинсультной депрессии. Постинсультная апатия также ассоциируется со старческим возрастом, когнитивным повреждением и снижением повседневной активности.

А.Ф. Изнак и Н.В. Чаянов [17] изучали апатическую депрессию и спектральные параметры ЭЭГ у таких пациентов. Установлена сложная перестройка структуры пространственной частоты ЭЭГ и мощности ритмов: увеличение мощности медленных тета- и дельта-волн в лобно-центральных областях правого полушария, увеличение бета-мощности в левой лобно-центральной области.

**Цель** исследования – изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с постинсультными апатическими и депрессивными расстройствами.

### Пациенты и методы

В исследование включено 175 пациентов (84 мужчины, 91 женщина) с впервые возникшим церебральным инсультом различной локализации в возрасте от 58 до 82 лет, средний возраст –  $66,9 \pm 11,3$  года. У 107 (61%) из них наблюдались постинсультные депрессивные ( $n=66$ , 62%) и апатические ( $n=41$ , 38%) расстройства (основная группа); 68 (39%) больных без постинсультных аффективных расстройств составили контрольную группу. Средний возраст больных основной группы –  $66 \pm 10$  лет, контрольной группы –  $68 \pm 11$  лет.

**Критерии исключения:** онкологические заболевания, злоупотребление алкоголем, соматическая патология в стадии декомпенсации, выраженные когнитивные нарушения.

Таблица 1. Значимые различия параметров ЭЭГ у пациентов с аффективными нарушениями и в контрольной группе в различные сроки после инсульта

Параметр	Срок после инсульта				
	1-е сутки	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Индекс медленных ритмов: контрольная группа депрессия апатия		0,21 [0,11; 0,31] 0,33 [32,9; 0,42]* 0,37 [0,27; 0,47]*	0,11 [0,05; 0,17] 0,24 [0,15; 0,35]**		
Коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма: контрольная группа депрессия апатия			0,8 [0,5; 0,11] 1,9 [1; 2,8]**	0,73 [0,43; 0,1] 1,0 [0,6; 1,4]*	
Индекс или абсолютная мощность бета-ритма: контрольная группа  депрессия  апатия	<b>М бета 1</b> 6,5 [4; 10]	<b>И бета 2</b> 0,04 [0,02; 0,05]	<b>И бета 2</b> 0,14 [0,08; 0,20] <b>И бета 1</b> 0,3 [0,2; 0,4]	<b>И бета 1</b> 0,15 [0,1; 0,2] <b>И бета 2</b> 0,06 [0,04; 0,08]  <b>И бета 1</b> 0,20 [0,18; 0,24]* <b>И бета 2</b> 0,16 [0,15; 0,17]*	<b>М бета 2</b> 1,5 [0,6; 2,4] <b>М бета 1</b> 3,5 [1,9; 5,1] <b>М бета 2</b> 2,9 [1; 4,8]* <b>М бета 1</b> 9,2 [2,3; 10,7]* М бета 1 7,3 [3,9; 11,7]*

**Примечание.** Достоверность различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . И бета – индекс мощности бета-ритма (здесь и в табл. 2); М бета – абсолютные значения мощности бета-ритма.

Таблица 2. Корреляция спектральных показателей с выраженностью неврологического дефицита у пациентов с аффективными нарушениями и в контрольной группе в различные сроки после инсульта

Период исследования	Основная группа		Контрольная группа
	апатия	депрессия	
1-е сутки	Ч бета 2 $r=0,6$ И альфа $r=-0,6$	И бета 1 $r=0,87$ И бета 2 $r=0,8$	И бета 1 $r=-0,4$ Ч бета 1 $r=-0,3$ И дельта $r=0,3$
1 мес.	И дельта $r=0,7$ И альфа $r=-0,5$	И бета 1 $r=0,4$ И альфа $r=-0,7$	А п/з $r=0,3$ И альфа $r=-0,4$
6 мес.			И дельта $r=0,6$ И альфа $r=-0,5$
12 мес.		И бета 2 $r=0,62$	И бета 2 $r=-0,5$

**Примечание.** И бета – индекс мощности бета-активности; Ч бета – частота бета-активности; А п/з – коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма; И дельта – индекс дельта-активности; И альфа – индекс альфа-активности.

Клиническую оценку тяжести состояния и выраженности неврологического дефицита осуществляли с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) на 1, 7, 14-е и 28-е сутки и через 3, 6 и 12 мес. после начала заболевания.

Диагностику депрессии проводили в соответствии с критериями DSM-IV. Обследование и оценку психического состояния больных осуществляли с использованием клинико-катамнестического метода. Для диагностики апатии использовали критерии Starkstein. Стандартизованную оценку психических расстройств проводили с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) на 1, 14, 28-е сут. и через 3, 6, 12 мес. после начала заболевания.

Для уточнения локализации, размеров и характера поражения

выполняли компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Регистрацию ЭЭГ проводили на 1, 14, 28-е сут., а также через 3, 6, 12 мес. после начала заболевания на 19-канальном электроэнцефалографе EEG-24 (MBN, Москва) по международной схеме отведений «10–20» с ипсилатеральным ушным референтным электродом. Частотная полоса пропускания биопотенциалов головного мозга была установлена в диапазоне 0,5–70 Гц, усиление – 70 мкВ. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществляли при помощи программ «Нейрокартограф 4.0» фирмы MBN (визуальный и спектральный анализ ЭЭГ). При использовании спектрального анализа рассчитывали индексы мощности основных ритмов в пораженном и непораженном полушариях, а также коэффициент переднезаднего распределения альфа-ритма, коэффициент межполушарной асимметрии (в %).

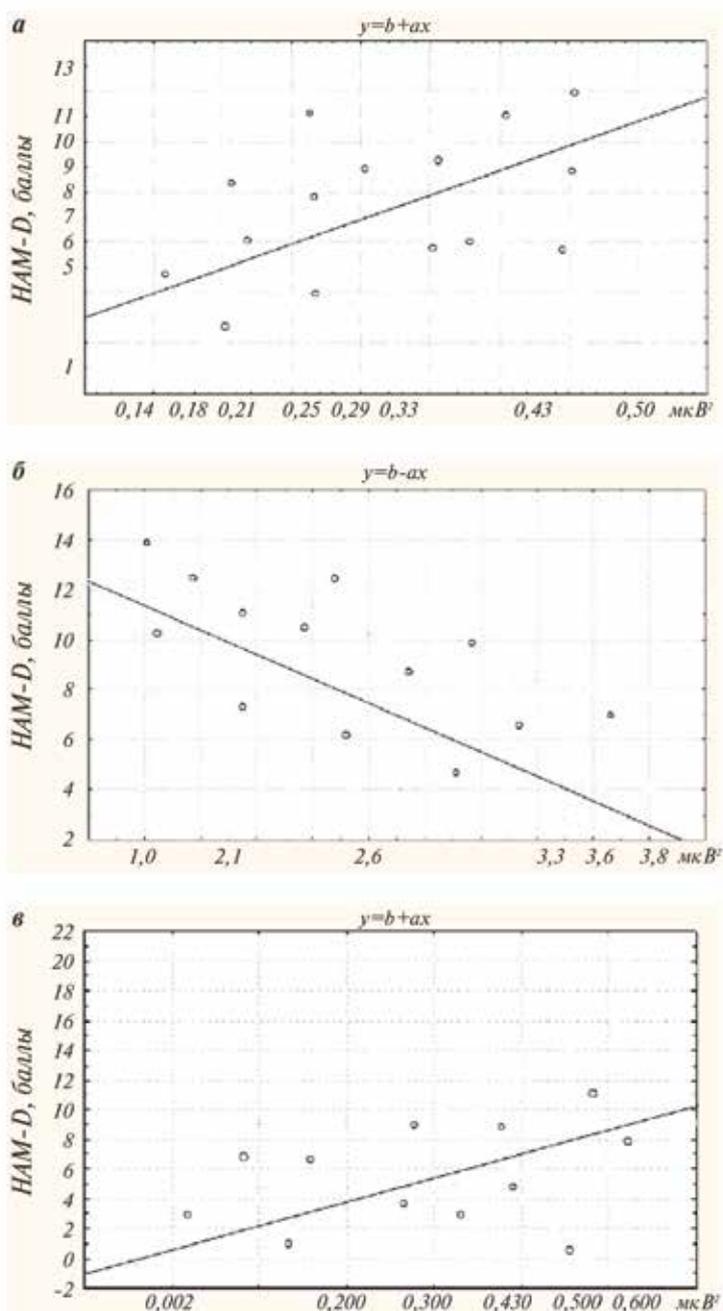
Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. При сравнении показателей в основной и контрольной группах применяли параметрический критерий Стьюдента для независимых выборок, а динамику аффективных расстройств оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых выборок. Для изучения взаимосвязи параметров ЭЭГ со степенью выраженности тревожных и депрессивных расстройств использовали ранговые корреляции по Пирсону.

### Результаты и обсуждение

Анализ времени появления аффективных расстройств показал, что депрессия возникала в основном в остром (48% случаев) и раннем восстановительном (41%) периодах и значительно реже в позднем восстановительном периоде (11%). Апатические расстройства чаще всего развивались в остром периоде инсульта (63%).

При оценке структуры аффективных нарушений в зависимости от исходной тяжести состояния установлено, что достоверно чаще депрессия развивалась у больных с тяжелым неврологическим дефицитом по сравнению с пациентами, имевшими его в меньшей степени ( $p < 0,05$ ). Апатические расстройства также чаще коррелировали с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по NIHSS ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ).

При динамическом исследовании нейрофизиологических показателей в группах с депрессией и апатией наибольшие изменения выявлялись в быстром частотном диапазоне:



**Рисунок.** Корреляция основных частотных диапазонов ЭЭГ со степенью тяжести депрессии по шкале Гамильтона (HAM-D). а – корреляция индекса дельта-активности со степенью тяжести депрессии на 21–28-е сутки после развития инсульта (мкВ<sup>2</sup>;  $r = 0,67$ ;  $p = 0,003$ ); б – корреляция индекса альфа-активности со степенью тяжести депрессии на 6-м месяце после развития инсульта ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,004$ ); в – корреляция индекса бета-активности со степенью тяжести депрессии на 12-м месяце после развития инсульта ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,02$ )

увеличение мощности бета 1, 2-активности отмечалось начиная с 6-го месяца и до конца периода наблюдения ( $p < 0,05$ ).

При оценке индекса медленных ритмов достоверные различия выявлены между

показателями у пациентов контрольной группы и пациентов с депрессией спустя 1 и 3 мес. после инсульта ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов с депрессией также отмечалось нарушение переднезаднего

распределения альфа-ритма через 3 и 6 мес. ( $p < 0,05$ ; табл. 1).

Длительно сохраняющиеся изменения биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с аффективными расстройствами преимущественно в быстром частотном поддиапазоне ЭЭГ могут свидетельствовать о более выраженной дисфункции срединных структур головного мозга и нейромедиаторном дисбалансе при наличии психопатологических расстройств [18]. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что при депрессии преобладает высокочастотная составляющая ЭЭГ, отмечается снижение мощности альфа-активности с нарушением зонального градиента [15, 19].

В группе пациентов с депрессией при корреляционном анализе спектральных данных с показателями шкалы Гамильтона получена прямая взаимосвязь индекса мощности дельта-активности с тяжестью депрессии на 21–28-е сутки: чем выше индекс мощности дельта-активности, тем больше тяжесть депрессии ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,003$ ; см. рисунок, а). Обнаружена также обратная взаимосвязь индекса мощности альфа-ритма с тяжестью депрессии на 21–28-е сутки и через 6 мес. после начала заболевания: чем ниже мощность альфа-ритма, тем больше тяжесть депрессии ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,004$ ; см. рисунок, б). Кроме того, установлена прямая взаимосвязь индекса мощности бета-активности с тяжестью депрессии на 12-м месяце после начала заболевания: чем выше мощность бета-ритма, тем больше тяжесть депрессии ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,04$ ; см. рисунок, в).

Таким образом, у больных с постинсультной депрессией взаимосвязь показателей шкалы выраженности депрессивных расстройств и мощности биоэлектрической активности в медленном и альфа-диапазонах выявлялась пре-

имущественно в остром периоде ишемического инсульта, тогда как взаимосвязь с мощностью ЭЭГ в бета-диапазоне отмечалась отсроченно. У больных с постинсультной апатией достоверной связи с тяжестью данного расстройства не получено.

Анализ корреляции нейрофизиологических параметров с тяжестью неврологического дефицита (по шкале NIHSS) показал, что изменения в дельта-, тета- и альфа-диапазоне в контрольной и основной группах были однонаправленными, тогда как в бета-диапазоне – разнонаправленными. Коэффициенты корреляции бета-активности с клиническими показателями представлены в табл. 2. В результате корреляционного анализа в острейшем периоде выявлены отрицательные корреляционные связи в контрольной группе и положительные – в подгруппах с постинсультной депрессией и апатией по индексу бета 1-активности и показателю шкалы NIHSS.

Подобные противоположно направленные соотношения между клиническими показателями и параметрами ЭЭГ могут свидетельствовать о различной природе бета 1, 2-активности. В контрольной группе они, возможно, носят компенсаторный характер. В группах с постинсультной депрессией и апатией изменения в быстром частотном диапазоне ЭЭГ могут отражать дисбаланс в функционировании медиаторных систем [20, 21].

Через 12 мес. также были получены противоположно направленные корреляции индекса бета 2-активности с показателями неврологического дефицита по шкале NIHSS в контрольной (отрицательные) и основной (положительные) группах (см. табл. 2).

В литературе имеются указания на то, что при аффективных расстройствах происходит нарушение синаптической передачи, в первую очередь это относится к тормозным

ГАМК-эргическим системам. Как следствие, дезорганизуется нормальный режим взаимодействия нейронов в нервных сетях, осуществляющих обработку сенсорной (экстра- и интероцептивной) и межцентральной информации, а также интеграцию моторной и регуляторной активности [22–24].

Приводятся данные о наличии дисфункции диэнцефальных и подкорковых структур (по типу дефицита торможения) при депрессивных расстройствах. При этом в зависимости от локализации и степени генерализации функциональных нарушений возникают различные расстройства психической деятельности с соответствующими неврологическими нарушениями [15].

Таким образом, установлена тесная взаимосвязь параметров ЭЭГ со степенью выраженности апатических и депрессивных расстройств в различные сроки после церебрального инсульта. Длительно сохраняющиеся изменения биоэлектрической активности у больных с аффективными расстройствами, особенно с апатией, могут свидетельствовать о более выраженной дисфункции срединных структур головного мозга при наличии психопатологических расстройств. Дальнейшие исследования в данной области позволят ожидать в будущем значительных сдвигов в понимании церебральных механизмов постинсультных аффективных расстройств. Это может способствовать разработке точных диагностических тестов для пациентов с высоким риском постинсультных психических заболеваний, созданию новых терапевтических подходов на основе молекулярных механизмов этих заболеваний, выяснению того, каким образом взаимодействие факторов внешней среды и мозга приводит к их развитию. ■

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2015;7(2):10–15.*

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.

# Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая



Т.Е. Попова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, М.М. Петрова<sup>1</sup>, Т.Я. Николаева<sup>3</sup>, Е.А. Кантимирова<sup>1</sup>, Н.В. Исаева<sup>1,4</sup>, В.А. Шнайдер<sup>4</sup>, Ю.С. Панина<sup>1</sup>, А.В. Дюжакова<sup>1</sup>, С.К. Дюжаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

<sup>2</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница №51» Федерального медико-биологического агентства РФ, г. Железнодорожск

<sup>3</sup> ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Амосова» Минобрнауки России, г. Якутск

<sup>4</sup> КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск

Вирусы герпеса могут оказывать прямое воздействие на структуры нервной системы с развитием энцефалита, а также вызывать иммуноопосредованное поражение периферической нервной системы в форме преимущественно сенсорной хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП). У пациентов с иммунодефицитным состоянием возможно одновременное развитие двух патологических процессов, что определяет тяжесть состояния. Параинфекционный лимбический энцефалит (ПИЛЭ), ассоциированный с вирусами семейства *Herpes viridae*, – одна из форм хронического герпес-вирусного энцефалита, характеризующаяся нарушением функционирования лимбической области мозга, а также затяжным течением с обострениями. ХВДП – дисиммунное заболевание, приводящее к поражению периферической нервной системы, относящееся к классу миелинопатий. Представлено 2 клинических случая сочетания хронического ПИЛЭ и ХВДП у мужчин среднего возраста со статусным течением симптоматической эпилепсии и ятрогенными осложнениями. Охарактеризованы сложности диагностики и особенности клинического течения хронической герпетической инфекции с вовлечением центральной и периферической нервной системы. Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что рассматриваемая патология требует особой осторожности не только от врачей-неврологов, эпилептологов, но и от реаниматологов, ангиохирургов.

**Ключевые слова:** хронический параинфекционный лимбический энцефалит; преимущественно сенсорная хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; диагностика; вирусы герпеса; эпилептический статус; осложнения.

T.E. Popova<sup>1</sup>, N.A. Shnayder<sup>1,2</sup>, M.M. Petrova<sup>1</sup>, T.Ya. Nikolaeva<sup>3</sup>, E.A. Kantimirova<sup>1</sup>, N.V. Isaeva<sup>1,4</sup>, V.A. Shnayder<sup>4</sup>, Yu.S. Panina<sup>1</sup>, A.V. Dyuzhakova<sup>1</sup>, S.K. Dyuzhakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk,

<sup>2</sup> Clinical Hospital Fifty-One, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Zheleznogorsk

<sup>3</sup> M.K. Amosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education of Russia, Yakutsk

<sup>4</sup> Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk

## Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: two clinical cases

Herpesviruses can directly affect the structure of the nervous system, resulting in encephalitis, and also induce immune-mediated disorders of the peripheral nervous system as sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Patients with immunodeficiency may simultaneously develop two pathological processes, determining the severity of the condition. Parainfectious limbic encephalitis (PILE) associated with viruses from the family *Herpes viridae* is a form of chronic herpes encephalitis, which is characterized by dysfunction of the limbic system and by a long-term course with exacerbations. CIDP is a dysimmune disease leading to peripheral nervous system involvement, which belongs to a class of myelinopathies. The paper describes two clinical cases of a concurrence of chronic PILE and CIDP in middle-aged men who have symptomatic status epilepticus and iatrogenic complications. It characterizes difficulties in diagnosis and the clinical features of chronic herpes infection involving the central and peripheral nervous systems. The given clinical cases suggest that not only neurologists and epileptologists, but also resuscitation specialists and angiologists should be particularly alert to the pathology in question.

**Keywords:** chronic parainfectious limbic encephalitis; sensory-predominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; diagnosis; herpesviruses; status epilepticus; complications.

Вирусы семейства *Herpes viridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам. Выделяют 8 различных вирусов этого семейства: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2); вирус опоясывающего лишая, или вирус герпеса человека (ВГЧ) 3-го типа (ВГЧ-3); ВГЧ 4-го типа, или вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ); ВГЧ 5-го типа, или цитомегаловирус (ЦМВ); ВГЧ 6-го и 7-го типа (ВГЧ-6 и ВГЧ-7); ВГЧ 8-го типа, или вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ВГЧ-8) [1]. Антитела к ВЭБ обнаруживают у 60% детей первых 2 лет жизни и у 80–100% взрослых. По данным ВОЗ, выявление антител к ЦМВ в различных группах населения в мире в зависимости от социально-экономического положения составляет от 40 до 100% [2]. Антитела к ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаруживаются у 90% населения [3]. Вирусы семейства герпеса могут приводить к первичному поражению организма с различной симптоматикой (от легкой до крайне тяжелых форм) и вторичному, при длительном персистировании, иммунодефициту, активируясь в ответ на иммуносупрессию [4]. Например, частота ВЭБ-ассоциированных поражений нервной системы, таких как энцефалит, менингит, миелит, церебеллит, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, достигает 0,4–7,3% [5–7]. Удельный вес герпес-вирусного энцефалита в структуре нейроинфекций составляет около 20%, а частота острого герпес-вирусного энцефалита – 2–2,5 случая на 1 млн. населения в год. Большое число тяжелых нервно-психических осложнений заставляет уделять этой форме заболевания особое внимание [8, 9].

Параинфекционный лимбический энцефалит (ПИЛЭ), ассоциированный с вирусами семейства *Herpes viridae*, является одной из наиболее распространенных форм хронического герпес-вирусного энцефалита [10, 11]. ПИЛЭ вызван прямым вторжением в лимбическую область мозга инфекционного агента. Симптомы ПИЛЭ включают когнитивные расстройства

(прежде всего, снижение памяти), эпилептические приступы, расстройства сна, нарушения психики [10–13]. Эпилептически приступы, носящие в начальной стадии заболевания фокальный характер, по мере прогрессирования заболевания могут принимать серийное и статусное течение [10, 11, 14]. Причиной развития эпилептического статуса в 11% случаев является нейроинфекция, при этом в группе пациентов 16–50 лет смертность достигает 16% [15]. Одним из тяжелых осложнений симптоматической эпилепсии на фоне ПИЛЭ является эпилептический статус, который требует неотложных медицинских манипуляций, включая катетеризацию магистральных вен для проведения инфузионной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Более чем в 50% случаев острые тромбозы системы верхней полой вены обусловлены длительной катетеризацией [16]. По данным литературы, ежегодно в мире первичные острые венозные тромбозы диагностируются у 160 человек на 100 тыс. населения, а в Российской Федерации – не менее чем у 250 тыс. [17]. Такая высокая заболеваемость обусловлена тем, что флеботромбозы при эпилептическом статусе часто являются вторичными, становясь осложнениями лечебных манипуляций (катетеризация центральных вен) или различных заболеваний (онкологические процессы, тяжелая сочетанная травма, длительная иммобилизация, наркомания и т.д.). Учитывая тяжесть состояния пациентов с эпилептическим статусом и возможные осложнения, включая ятрогенные, тактика их дальнейшего ведения значительно осложняется.

Еще одним патогенетическим аспектом поражения нервной системы при персистирующей герпес-вирусной инфекции является аутоиммунный механизм повреждения периферических нервов с развитием полиневропатии класса миелинопатий – преимущественно сенсорной (чаще) или моторно-сенсорной (реже) хронической вос-

палительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП). Особый вклад в развитие ХВДП вносит ВЭБ [18, 19]. Преимущественно сенсорный вариант ХВДП составляет до 50% криптогенных полиневропатий, встречающихся на этапе первичного звена здравоохранения [20]. Пациенты с преимущественно сенсорной ХВДП в начальных стадиях болезни, как правило, активно не предъявляют жалоб, поэтому диагностика данного заболевания представляет некоторые трудности. При неврологическом осмотре и нейрофизиологическом обследовании выявляются нарушения температурной, болевой, вибрационной и проприоцептивной чувствительности [18].

В литературе последних лет появились отдельные сообщения о сочетанном поражении центральной и периферической нервной системы при хронических герпес-вирусных инфекциях [21–24], что делает актуальным дальнейшее изучение влияния вирусов герпеса на организм человека. Приводим два собственных клинических наблюдения сочетанного хронического герпес-вирусного поражения центральной и периферической нервной системы на фоне вторичного иммунодефицита у 2 мужчин молодого возраста, сельских жителей Красноярского края, региона с тяжелыми климатогеографическими условиями [25, 26].

#### Клинический случай 1.

**Пациент В.**, 1969 года рождения (45 лет), впервые обратился за консультацией в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета (НЦ УК) в августе 2014 г. Пациента сопровождала супруга в связи с выраженностью эмоционально-волевых и когнитивных нарушений.

Пациент, житель села, страдает хронической ВПГ-инфекцией в течение последних 4–5 лет с обострениями лабиального герпеса более 4–5 раз в год после незначитель-

ных переохлаждений, особенно в холодное время года. За медицинской помощью не обращался.

С осени 2013 г. состояние постепенно ухудшалось: появились вегетативно-висцеральные кризы с тахикардией, страхом, тревогой, гипервентиляцией, субфебрильной лихорадкой, короткой продолжительности (до 1 мин.), по поводу которых неоднократно обращался к неврологам и терапевтам по месту жительства. Иногда после приступов отмечались мелкоточечные высыпания геморрагического типа на коже конечностей и туловища, клинический диагноз уточнен не был. Пациент продолжал работать охранником. Отмечал выраженную астению и усиление тревожного синдрома. Весной 2014 г. состояние ухудшилось – приступы стали чаще и продолжительнее (максимально до 10 мин.). 23.05 ночью развилась серия вегетосенсорных приступов, постепенно нарастало угнетение сознания, пациент перестал отвечать на вопросы супруги, после чего возник вторично-генерализованный тонико-клонический приступ. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в стационар, где находился на лечении с диагнозом «судорожный синдром неясной этиологии». Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: признаки структурных изменений в проекции гиппокампа, миндалевидного тела, парагиппокампальных извилин с обеих сторон, большие слева, с явлениями перифокального отека в области медиобазальных отделов височных и лобных долей больших полушарий головного мозга, умеренная наружная заместительная гидроцефалия. Асимметрия кровотока по поперечному и сигмовидному синусам и яремной вене за счет снижения справа. Заочно пациент проконсультирован нейрохирургом Краевой клинической больницы в связи с подозрением на объемное образование глиального ряда. Выписан под наблюдение невролога поликлиники по месту житель-

ства. В дальнейшем объемное образование исключено и назначена противоэпилептическая терапия препаратом вальпроевой кислоты (депакин хроно) с титрацией дозы до 1500 мг/сут. в комбинации с ламотриджином (ламиктал, дозу которого пациент не помнил), что привело к учащению и утяжелению эпилептических приступов. В августе по неотложным показаниям повторно госпитализирован в соматическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ), где установлен диагноз: «симптоматическая эпилепсия, эпилептический статус; прогрессирующий склероз обеих гиппокамповых извилин, большие слева, с эпилептиформным синдромом. Дифференциальный диагноз: лимбический энцефалит. Сопутствующий диагноз: остеохондроз шейного отдела позвоночника, синдром цервикокраниалгии; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения; хронический обструктивный бронхит; гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3; подкожный флебит вен локтевого сгиба справа».

Для уточнения клинического диагноза и тактики лечения пациент направлен неврологом ЦРБ на амбулаторную консультацию в НЦ УК. Пациент принимал депакин хроно по 500 мг 2 раза в день в 15.00 и 23.00 ч. Однако на фоне терапии эпилептические приступы наблюдались ежедневно, протекали серийно, учащались в ночное время, присоединились расстройства краткосрочной и рабочей памяти, изменения эмоционально-волевой сферы, нарастала выраженность тревожного синдрома, был значительно нарушен ночной сон (поверхностный, с затруднением засыпания, частыми пробуждениями, нарушением эффективности сна), отмечалась дневная гиперсомния. Наблюдались появление свежих пузырьковых высыпаний в области губ, а также отечность, боль и расширение вен в области правой руки на уровне плеча, предплечья и ки-

сти. Через 3–4 дня присоединился кашель, вначале сухой, затем влажный малопродуктивный с выделением мокроты с прожилками крови, появилась гипертермия до 38,5°C. По месту жительства не были проведены УЗИ вен, анализ крови на гемостаз, дифференциальная диагностика для исключения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

При обследовании состояние 1-й степени тяжести, сознание ясное, пациент ориентирован в месте, времени и собственной личности, отмечается астения, голос тихий, общий фон настроения угнетен, на вопросы отвечает односложно. При уточнении данных анамнеза просит помощи у супруги в связи с нарушением краткосрочной и среднесрочной памяти. Не помнит, что ел на завтрак, какие и когда принимал лекарства. Умеренно повышен уровень ситуативной и личностной тревожности. Беспокоен, потирает отекающую правую верхнюю конечность, неоднократно сообщает о болевом синдроме и отечности руки, покашливает, кашель малопродуктивный с трудно отделяемой мокротой. Визуально отмечается отечность плеча, предплечья и кисти правой верхней конечности, подкожные вены расширены, полнокровны, кубитальная вена напряжена, локальная гиперемия правой верхней конечности, температура тела повышена до 38,4°C.

При исследовании черепных нервов отмечено некоторое ослабление фотореакции с обеих сторон, глазодвигательных расстройств нет, сомнительный симптом Манна-Гуревича, чувствительность на лице сохранена, мимическая мускулатура интактна, бульбарных нарушений нет. Мышечная сила – до 5 баллов, без асимметрии сторон, рефлексы с рук умеренные (кубитальные рефлексы асимметричны за счет снижения справа на фоне болевого синдрома, обусловленного тромбозом кубитальной вены), с ног коленные рефлексы низкие, ахил-

ловы рефлексы угнетены с обеих сторон, без отчетливой асимметрии. Легкое пошатывание в позе Ромберга, явления сенситивной атаксии, затруднены стояние и ходьба на пятках. Расстройства чувствительности по полиневропатическому типу в виде гиперестезии с уровня коленных суставов с нарастанием выраженности чувствительных расстройств с уровня средней трети голени, с появлением дизестезии на уровне стоп. Микоз кожи стоп.

**Клинический диагноз.** Основное заболевание: симптоматическая височно-долевая медиобазальная эпилепсия с простыми и комплексными вегетосенсорными и психомоторными приступами с автоматизмами и без автоматизмов, одиночным статусом вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, прогрессивный тип течения, фармакорезистентная. Нежелательные лекарственные явления: вальпроат- и ламотриджин-индуцированная аггравация эпилептических приступов (в анамнезе). Фоновая патология: хронический параинфекционный (герпес-вирусный) лимбический энцефалит с двусторонним асимметричным (преобладающим слева) поражением медиобазальных отделов височной и лобных долей больших полушарий, ремиттирующий тип течения, с непсихотическими психиатрическими (эмоционально-волевыми, поведенческими, когнитивными) расстройствами, вторичной инсомнией тяжелой степени с нарушением структуры, стадийности и продолжительности ночного сна. Хроническая воспалительная дистальная периферическая полиневропатия нижних конечностей 2-й степени тяжести, сенсорный вариант. Хроническая герпес-вирусная инфекция, рецидивирующий лабиальный герпес, обострение со сливными очагами в области угла рта справа и нижней губы слева. Острый флеботромбоз подключичной вены справа, отек правой верхней конечности, умеренно

выраженный болевой синдром. Группа риска ТЭЛА, инфарктная пневмония? Персистирующая лихорадка. Микоз кожи стоп.

Неврологом-эпилептологом НЦ УК пациент экстренно госпитализирован с подозрением на ТЭЛА в отделение сосудистой хирургии круглосуточного краевого стационара. Данных в пользу ТЭЛА не выявлено. Основной клинический диагноз подтвержден.

### Клинический случай 2.

**Пациент М.**, 1982 года рождения (32 года), житель села, впервые обратился в НЦ УК в сентябре 2014 г. На прием пришел в сопровождении матери.

Жалобы (со слов пациента и его матери): на приступы на фоне сохраненного, частично измененного или флуктуирующего уровня сознания с тоническими асимметричными судорогами жевательной мускулатуры, с повторными вывихами левого височно-нижнечелюстного сустава или с насильственным поворотом головы и глаз вправо, подергиваниями мышц верхних и нижних конечностей, затруднением дыхания. Приступы возникают до 2 раз в месяц, провоцируются обострением хронической патологии носо- и ротоглотки (хронического тонзиллита, хронического гайморита, повторными острыми респираторными вирусными инфекциями, которые беспокоят часто и носят в последние годы затяжной характер), хроническим сокращением продолжительности (частичной депривацией) ночного сна из-за затруднения засыпания вечером с выраженной сонливостью и астенизацией в дневное время. Приступы сохраняются на фоне регулярного приема противосудорожных препаратов. В течение последних 5 лет регулярно принимает препараты вальпроевой кислоты, при этом по льготе часто происходят замены внутри данной фармакологической группы (генерик – бренд – генерик – генерик), что также провоцирует учащение вторично-

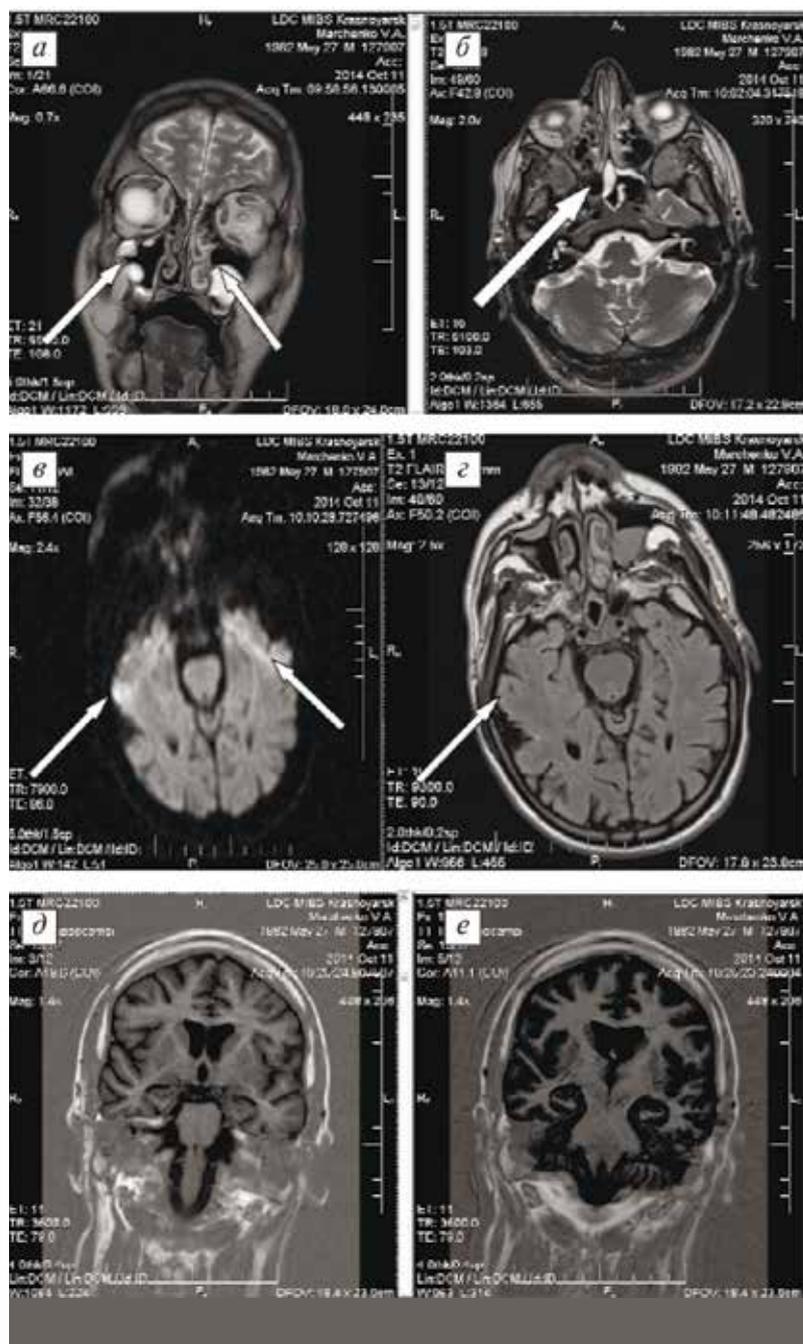
но-генерализованных судорожных приступов, чаще при переходе на прием генериков или с приема одного генерика на другой. В связи с этим по согласованию с лечащим врачом по месту жительства пациент в течение последних 6 мес. получает депакин хроно в дозе 1500 мг/сут., на фоне лечения простые и комплексные фокальные приступы сохраняются, вторично-генерализованные приступы наблюдаются в среднем на 25% реже.

Пациент родился от 2-й беременности, 1-х родов. Течение беременности без особенностей, роды срочные, через естественные родовые пути, масса тела при рождении – 3700 г, длина тела – 56 см. Закричал сразу, приложен к груди в родовом зале, вскармливание грудное. Развитие до 4 лет по возрасту (психомоторное и речевое), но был ослабленным, часто болел простудными заболеваниями верхних дыхательных путей, у иммунолога не наблюдался. Отмечались редкие обострения лабиального герпеса. В возрасте 4 лет на фоне затяжного течения риносинусита – дебют эпилепсии с комплексных психомоторных и адверсивных приступов с вторичной генерализацией. Пациент поставлен на диспансерный учет у психиатра-эпилептолога Краевого психоневрологического диспансера. В детстве получал нерациональную политерапию (смесь Серейского + люминал + финлепсин) без отчетливого позитивного влияния на течение и прогрессирование эпилепсии, с развитием нежелательных лекарственных явлений в виде присоединения когнитивных расстройств, нарушений обучаемости и снижения интеллекта с периода старшей группы детского сада. По решению педагогической комиссии учился во вспомогательной школе, с трудом осваивал программу 1-го класса, после чего из-за эпилептических приступов и нарушений обучаемости переведен на обучение на дому, окончил 8 классов. В межприступный период активно уча-

ствовал в жизни школы, поддерживал детей-инвалидов. В течение последних лет получает препараты вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг/сут., частота приступов и их тяжесть прежние.

Однако в последние годы пациент чаще и тяжелее болеет воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, которые носят затяжной характер, появились нарушение носового дыхания, храп во сне. Впервые на фоне обострения хронического полисинусита с затяжным течением у пациента развились серийные комплексные фокальные и вторично-генерализованные приступы в середине сентября 2014 г., в связи с чем он госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в ЦРБ, где на фоне внутривенных инфузий препаратов (каких – неизвестно) отмечено развитие серии вторично-генерализованных судорожных приступов (со слов матери). Через несколько дней после внутривенной инфузионной терапии зафиксирована серия эпилептических статусов с развитием отека головного мозга. Переведен в реанимационное отделение, где находился в состоянии медикаментозной комы (общая анестезия в условиях искусственной вентиляции легких). Течение статусного периода осложнено развитием пролежней пяточных областей, тромбозом плечевых и кубитальных вен.

При обследовании состояние по основному заболеванию 1-й степени тяжести, пациент в сознании, заторможен, выраженные когнитивные нарушения, умеренное снижение интеллекта, астения. Однако в целом доброжелателен. Речь заторможенная, односложная, обращенную речь понимает. В области пяточных областей – пролежни 4-й степени с замедленной эпителизацией. По ходу плечевых и кубитальных вен с обеих сторон – локальное покраснение кожи, плотные локальные отеки, утолщение вен и их болезненность при пальпации и активных движениях руками, в связи с чем пациент стремится минимально двигаться. Носовое дыхание затруднено, покашливает, кашель малопродуктивный. Пальпируются увеличенные и болезненные лимфатические узлы шейной группы без тенденции к слиянию. Лицо бледное, темные круги под глазами.



**Рисунок 1.** МРТ головного мозга больного М., 32 лет: а – в левой верхне-челюстной пазухе – крупная киста слизистой оболочки размером 2,6х1,8 см, мелкие кисты в правой верхнечелюстной пазухе, гипертрофия носовой раковины слева (стрелки); б – неравномерное утолщение, усиление интенсивности сигнала по T2 от слизистой оболочки основной, верхнечелюстной пазух, клеток решетчатой кости за счет подушкообразного отека (стрелка); в, г – сканирование в режимах FLAIR + DWI и T2 + FLAIR. В правой височной доле интрасубкортикально определяется зона посттравматических кистозно-атрофических изменений, размером 1,5х2,5х1,3 см, с участками отложенной гемосидерина, незначительными явлениями перифокального глиоза, с неровными нечеткими контурами (стрелки); д, е – отмечаются единичные расширенные пространства Вирхова-Робина преимущественно в медиобазальных отделах височных долей. Боковые желудочки умеренно несимметрично расширены. Субарахноидальные пространства значительно неравномерно расширены по конвексальной поверхности мозга и в области боковых щелей

Исследование черепных нервов – анизокория (правосторонний умеренный мидриаз), фотореакции справа ослаблены, горизонтальный нистагм при взорах в стороны. Болезненность при пальпации точек выхода первой-второй ветвей тройничного нерва слева, с локальной разлитой гиперемией этих точек после пальпации. Бульбарных нарушений нет, но отмечается назолалия из-за «заложенности» носа. Парезов и параличей нет, рефлексы негрубо диффузно ослаблены. В позе Ромберга с закрытыми глазами пошатывается. Гипестезия на уровне кистей и стоп по типу «перчаток» и «носков». Диффузный гипергидроз, преобладающий на уровне кистей и стоп, умеренный дистальный акроцианоз. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции контролирует.

Иммуноферментный анализ крови на антитела к вирусам герпеса, авидность антител: умеренное повышение титров антител к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1, авидность антител высокая. УЗИ вен верхних конечностей: окклюзирующий тромбоз правой кубитальной вены без флотации с переходом на поверхностную латеральную вену плеча. Ангиохирургом рекомендована местная терапия. Консультация оториноларинголога: рекомендована эндоскопическая санация придаточных пазух носа в условиях специализированного отделения. Консультация гнойного хирурга: рекомендовано лечение пролежней пяток в стационарных условиях по месту жительства. Высокопольная МРТ головного мозга по программе эпилепсии (октябрь 2014 г.): посттравматические и поствоспалительные кистозно-атрофические изменения, преимущественно в правой височной доле, риносинусопатия с множественными кистами верхнечелюстных пазух, отеком слизистой оболочки решетчатого лабиринта и основной пазухи (рис. 1, а–е).

Видео-ЭЭГ-мониторинг (3 ч.): зарегистрированы устойчивый доминантный фокус эпилептиформной активности высокой мощности в левой височной области с тенденцией к латерализации и феноменом вторичной билатеральной синхронизации; субдоминантный фокус эпилептиформной активности умеренной мощности в соименных отделах правого полушария головного мозга с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. При параллельном респираторном мониторинге с пульсоксиметрией зафиксировано 5 эпизодов гипопноэ, продолжительностью до 15 с., 4 эпизода десатурации с минимальной сатурацией 88% (норма 94–98%).

Пациент проконсультирован сосудистым хирургом, данных, свидетельствующих о ТЭЛА, не выявлено.

**Клинический диагноз.** Основное заболевание: симптоматическая (параинфекционная) фокальная (височно-долевая) эпилепсия с умеренными по частоте простыми и комплексными соматомоторными и психомоторными приступами, комплексными адверсивными приступами, вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, с тенденцией к серийному и статусному течению, фармакорезистентная. Эпилептический статус (23–26.09), осложненный отеком головного мозга. Осложнения: привычный вывих левого височно-нижнечелюстного сустава. Повторные закрытые черепно-мозговые травмы во время падений при вторично-генерализованных эпилептических приступах с кистозно-глиозно-атрофическими изменениями в интрасубкортикальных отделах правой височной доли. Заместительная смешанная гидроцефалия. Латероventрикулоасимметрия. Подострый постинъекционный тромбофлебит без признаков флотации кубитальной вены справа с переходом на поверхностную латеральную вену плеча. Пролежни 4-й сте-

пени обеих пяточных областей. Сопутствующий диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, преимущественно сенсорный вариант, 1-й степени тяжести, впервые выявленная. Фоновое заболевание: хронический риногенный параинфекционный лимбический энцефалит с асимметричным двусторонним поражением височных и лобных долей больших полушарий, медленно-прогредиентное течение, с эмоционально-волевыми и поведенческими нарушениями, нарушением обучаемости и умеренным снижением интеллекта, ремиттирующий тип течения. Хронический гиперпластический двусторонний асимметричный (больше слева) гайморозтмоидосфеноидит с формированием кист верхнечелюстных пазух, больше слева (крупная киста в левой верхнечелюстной пазухе), вялотекущее обострение с нарушением носового дыхания, ронхопатией. Синдром апноэ/гипопноэ легкой степени. Хронический гнойный тонзиллит, рецидивирующее течение, ремиссия. Хроническая герпес-вирусная микст-инфекция (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1), рецидивирующий лабиальный герпес, обострение. Вторичный иммунодефицит с инфекционным синдромом и нарушением формирования специфического противовирусного и противобактериального ответа.

С учетом плохой переносимости препаратов вальпроевой кислоты и тенденции к аггравации эпилептических приступов на фоне попыток наращивания суточной дозы пациенту рекомендовано снизить дозу депакина хроно с 1500 до 1000 мг/сут. и начать прием трилептала (окскарбазепин) с медленной титрацией со 150 до 600 мг/сут. На фоне этой терапии в течение месяца отмечены купирование вторично-генерализованных приступов и урежение комплексных фокальных приступов более чем на 50%. Пациент поставлен на диспансерный учет у иммунолога, сосудистого хирурга, оторинола-

ринголога с дальнейшим решением вопроса об эндоскопическом лечении хронической патологии придаточных пазух носа в плановом порядке. Проведено нейрофизиологическое обследование по протоколу преимущественно сенсорной ХВДП (стимуляционная электромиография, компьютерная палестезиометрия, компьютерная термосенсометрия), диагноз подтвержден.<sup>1</sup>

### Заключение

Вирусы герпеса могут оказывать как прямое воздействие на структуры нервной системы с раз-

витием хронического энцефалита, так и опосредованное, вызывая иммуноопосредованное поражение периферической нервной системы в форме преимущественно сенсорной ХВДП. У пациентов с иммунодефицитом возможно одновременное развитие двух патологических процессов, что определяет тяжесть состояния. Одним из проявлений хронического ПИЛЭ является симптоматическая фокальная медиобазальная эпилепсия, которая при нерациональной противосудорожной терапии осложняется эпилептическим статусом или серийным течением приступов. Внутривенная

инфузионная терапия эпилептического статуса, сопровождающаяся катетеризацией вен, обездвиживанием, может осложняться острыми венозными тромбозами системы верхней полой вены, что требует пристального внимания за состоянием пациента и проведения дополнительных методов параклинической диагностики с учетом повышения риска ТЭЛА. Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что рассматриваемая патология требует особой настороженности не только от врачей-неврологов, эпилептологов, но и от реаниматологов, ангиохирургов. ■

<sup>1</sup> Оба пациента были осмотрены неврологом-эпилептологом нашего центра после выписки из круглосуточного стационара ЦРБ, куда они были доставлены бригадой скорой медицинской помощи по неотложным показаниям в период обострения. В выписных эпикризах значилось, что люмбальная пункция проводилась, но патологических изменений не выявлено, однако исследование ликвора на полимеразную цепную реакцию (ПЦР) к герпес-вирусам в ЦРБ не было выполнено из-за технической недоступности данной методики.

Поскольку пациенты обращались к нам уже через 10–14 дней после начала острого периода, повторная люмбальная пункция не проводилась. Метод ПЦР-диагностики рекомендуется использовать параллельно с серологическим исследованием крови и ликвора преимущественно в первые 10–14 дней острой фазы болезни. Кроме того, результаты ПЦР могут быть псевдонегативными или псевдопозитивными даже при остром герпес-вирусном энцефалите, поэтому параллельное исследование антител к герпес-вирусам при хроническом герпес-вирусном энцефалите повышает информативность исследования [27], что было нами осуществлено. В настоящее время показано, что ПЦР-детекция ДНК вируса в ликворе при хроническом герпес-вирусном энцефалите, ассоциированном с герпес-вирусной нейроинфекцией, может давать ложноотрицательные результаты [28–30].

### Список литературы

1. Britton Ph., Jones Ch. Central nervous system herpesvirus infections. Paediatrics an child health. 2013; 24 (6): 248–54.
2. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий Врач. 2007; (7): 36–41. [Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Bovtalo L.F., Grigoryan A.V. Epstein-Barr virus infection in children: current approaches to diagnosis and treatment. Lechaschiy vrach. 2007; (7): 36–41. (In Russ.)].
3. Lafferty W.E. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. Herpes. 2002 Jul; 9 (2): 51–5.
4. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., et al. Causes of encephalitis an differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010 Dec; 10 (12): 835–44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. Epub 2010 Oct 15.
5. Ono J., Shimizu K., Harada K., et al. Characteristic MR features of encephalitis caused by Epstein-Barr virus: a case report. Pediatr Radiol. 1998 Aug; 28 (8): 569–70.
6. Hagemann G., Mentzel H.J., Weisser H., et al. Multiple reversible MR signal changes caused by Epstein-Barr virus encephalitis. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Aug; 27 (7): 1447–9.
7. Moritani T., Capizzano A., Kirby P., Policeni B. Viral Infections and White Matter Lesions. Radiol Clin North Am. 2014 Mar; 52 (2): 355–82. doi: 10.1016/j.rcl.2013.11.001. Epub 2013 Dec 22.
8. Крыжановская С.В., Шнайдер Н.А. Этиопатогенез хронизации поражения центральной нервной системы при герпетической инфекции. Вестник Клинической Больницы №51. 2010; 3 (10): 38–48. [Kryzhanovskaya S.V., Shnaider N.A. Etiopathogenesis of chronic damage of the central nervous system during herpetic infection. Vestnik klinicheskoy bolnitsyi №51. 2010; 3 (10): 38–48. (In Russ.)].
9. Gabilondo I., Saiz A., Galan L., et al. Analysis of relapses in antiNMDAR encephalitis. Neurology. 2011 Sep 6; 77 (10): 996–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b. Epub 2011 Aug 24.
10. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства Herpes viridae. Проблемы женского здоровья. 2014; (1): 58–69. [Shnaider N.A., Panina Yu.S., Dmitrenko D.V., et al. Parainfectious limbic encephalitis associated Herpes viridae viruses. Problemy zhenskogo zdorovya. 2014; (1): 58–69. (In Russ.)].
11. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Попова Т.Е. Клинический случай псевдотуморозного хронического параинфекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (3): 49–54. [Shnaider N.A., Panina Yu.S., Popova T.E. A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014; (3): 49–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-49-54> (In Russ.)].
12. Gotkine M., Ben-Hur T., Vincent A., Vaknin-Dembinsky A. Limbic encephalitis presenting as a post-partum psychiatric condition. J Neurol Sci. 2011 Sep 15; 308 (1–2): 152–4. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.017. Epub 2011 Jun 25.

13. Shah K., Iloh N., Tabares P., et al. Limbic encephalitis and psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Nov-Dec; 35 (6): 682. e1–2. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.05.005. Epub 2013 Jul 5.
14. Ravizza T., Gagliardi B., Noe F. et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008 Jan; 29 (1): 142–60. Epub 2007 Aug 31.
15. Ozdilek B., Midi I., Agan K., Bingol C.A. Episodes of status epilepticus in young adults: Etiologic factors, subtypes, and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2013 May; 27 (2): 351–4. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.023. Epub 2013 Mar 27.
16. Марущак Е.А., Зубарев А.Р. Особенности ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов в условиях многопрофильного стационара. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2010; (5): 64–71. [Marushchak E.A., Zubarev A.R. The Characters of acute venous thrombosis ultrasound diagnosis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2010; (5): 64–71. (In Russ.)].
17. Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Квитивадзе Г.К., Жданова О.А. Острые тромбозы магистральных вен: Методические рекомендации. Москва: РГМУ; 2005. 23 с. [Shchegolev A.A., Al'-Sabunchi O.A., Kvitivadze G.K., Zhdanova O.A. Ostrye trombozy magistral'nykh ven: Metodicheskie rekomendatsii [Acute thrombosis of major veins: Guidelines]. Moscow: RGMU; 2005. 23 p.].
18. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я. Сенсорные варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Справочник врача общей практики*. 2014; (9): 47–54. [Popova T.E., Shneider N.A., Petrova M.M., Nikolaeva T.Ya. Sensory variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2014; (9): 47–54 (In Russ.)].
19. Lü nemann J.D., Tackenberg B., Stein A., et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol*. 2010 Jan 25; 218 (1–2): 107–11. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.003. Epub 2009 Nov 24.
20. Chin R.L., Latov N., Sander H.W., et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2004 Sep; 9 (3): 132–7.
21. Soullillou A., Larabi K., Lucchini-Lecomte M.J., et al. Herpes encephalo-polyneuropathy. *Presse Med*. 2013; 42 (4 Pt 1): 472–474. doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.020.
22. Shinjo S.K., de Carvalho J.F. Charcot's arthropathy secondary to herpetic encephalitis sequelae: an unusual presentation. *Rheumatol Int*. 2010 May; 30 (7): 973–5. doi: 10.1007/s00296-009-1011-7. Epub 2009 Jun 18.
23. Waragai M., Yagishita T., Satoh A., et al. [Meningoencephalitis associated with polyradiculoneuropathy with increased HSV IgG antibody – report of three cases. *No To Shinkei*. 1993 Dec; 45 (12): 1167–72. (In Japan.)].
24. Farkkila M., Koskiniemi M., Vaheri A. Clinical spectrum of neurological herpes simplex infection. *Acta Neurol Scand*. 1993 Apr; 87 (4): 325–8.
25. Прахин Е.И. Медико-биологические аспекты здоровья детей на Севере. *Сибирское медицинское обозрение*. 2002; 21 (1): 3–7. [Prakhin E.I. Medical-biological aspects of children's health at the Nord. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2002; 21 (1): 3–7. (In Russ.)].
26. Юшков Б.Г., Климин В.Г. Актуальные вопросы и перспективы развития иммунопатофизиологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2007; 44 (3): 3–7. [Yushkov B.G., Klimin V.G. Actual questions an perspective of development of immunopathophysiology. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2007; 44 (3): 3–7. (In Russ.)].
27. Деконенко Е.П. Сложности диагностики острых нейроинфекций на догоспитальном этапе. *Альманах клинической медицины*. 2001; (4): 48–52. [Dekonenko E.P. Problems in the diagnosis of acute neuroinfections in the prehospital phase. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2001; (4): 48–52. (In Russ.)].
28. Ahmed R., Kiani I.G., Shah F., et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal CSF analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Nov; 23 (10): 815–7. doi: 11.2013/JCPSP815817.
29. Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C., Marcu C. Herpes simplex encephalitis with two false – negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. *Case Rep Neurol*. 2011 May; 3 (2): 172–8. doi: 10.1159/000330298. Epub 2011 Aug 4.
30. De Tieghe X., Rozenberg F., Burlot K., et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jan; 48 (1): 60–3.

*Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», №7 (2), 2015 г., стр. 28–34.*

Работа выполнена при поддержке Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, проект «Диагностика нарушений вибрационной и температурной чувствительности при хронических периферических полиневропатиях в Красноярском крае» в рамках конкурса научных проектов авторских коллективов студентов и аспирантов под руководством молодых ученых.

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.

# Применение бенциклана (Галидор) для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга



**П.Р. Камчатнов**<sup>1</sup> – профессор, Х.Я. Умарова<sup>2</sup> – профессор, А.В. Чугунов<sup>1</sup> – к.м.н., доцент  
<sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва  
<sup>2</sup> Чеченский государственный университет, г. Грозный

**Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – распространенная патология, ассоциированная с высоким риском развития церебрального инсульта и деменции. В основе заболевания, как правило, лежит поражение артерий мелкого калибра – микроангиопатия, обусловленная артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Характерным для ХИМ является состояние гипоперфузии, при котором страдает как белое, так и серое вещество головного мозга. Одним из направлений лечения больных с ХИМ является применение препаратов, обладающих сосудорасширяющим действием и улучшающих микроциркуляцию. В статье приведены результаты изучения эффективности применения бенциклана (Галидор) у пациентов с ХИМ по данным контролируемых клинических исследований отечественных и зарубежных авторов.**

*Ключевые слова:* хроническая ишемия головного мозга, гипоперфузия, микроангиопатия, бенциклан, рандомизированное исследование.

Исходя из современных представлений о патогенезе хронических расстройств мозгового кровообращения и о роли гипоперфузии в их развитии, обусловленной нарушением проходимости артерий малого калибра, для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) представляется вполне обоснованным использование препаратов, оказывающих нормализующее действие на состояние церебральной гемодинамики, в частности вазодилататоров [1–11]. С этой целью может быть использован бенциклана фумарат (Галидор), являющийся миотропным спазмолитическим средством, обладающим выраженным вазодилатирующим действием. Препарат снижает тонус гладкомышечной мускулатуры внутренних органов и сосудов вследствие модулирующего влияния на работу ионных насосов в клетках сосудистой стенки. Бенциклан, как и прочие миотропные

спазмолитики, способен оказывать ингибирующее влияние на фосфодиэстеразу, активировать аденилатциклазу, модулировать активность аденозиновых рецепторов. Таким образом, предполагается наличие как прямого, так и опосредованного (через усиление микроциркуляции) нейропротективного действия препарата. В экспериментальной работе на культурах ткани мозга крыс достоверно установлено влияние бенциклана на состояние энергетического метаболизма нейронов и глиальных клеток [12]. Однако в условиях экспериментальной модели острой церебральной ишемии введение бенциклана в терапевтических дозировках не сопровождалось клинически значимым нейропротективным эффектом, что позволяет связывать его основные клинические эффекты преимущественно с вазоактивным действием [13]. Также доказана способность бенциклана в терапевтических до-

зах повышать деформируемость эритроцитов – важный параметр, определяющий состояние микроциркуляции и газообмена, причем по степени воздействия на функциональное состояние эритроцитов бенциклан не отличается от винпоцетина, винкамина и пентоксифиллина [14]. Следует также отметить, что сосудорасширяющий эффект бенциклана реализуется селективно, в основном в отношении мозговых артерий, при этом препарат оказывает весьма умеренное влияние на системное артериальное давление. Кроме того, препарат не вызывает существенного нарушения венозного оттока на фоне дилатации артериальных сосудов и развития синдрома внутримозгового обкрадывания. Бенциклан оказывает также мягкое седативное действие. Слабая местноанестезирующая активность, которой обладает препарат, клинического применения практически не имеет.

Для изучения эффективности применения бенциклана у больных с ХИМ (дисциркуляторной энцефалопатией – ДЭ) в условиях практической работы учреждений здравоохранения г. Москвы нами было проведено простое слепое рандомизированное исследование, в которое были включены 75 больных в возрасте от 45 до 65 лет ( $55,6 \pm 7,3$  года), из них 40 мужчин и 35 женщин [15]. Критерием включения в исследование явилось верифицированное по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), магнитно-резонансной томографии, липидного профиля крови, параметров системы гемостаза сосудистое поражение головного мозга в рамках ХИМ (ДЭ) I–II стадии. В исследование не включали больных с перенесенными инсультами со стойким неврологическим дефицитом, травматическими и воспалительными поражениями головного мозга, новообразованиями центральной нервной системы, выраженными когнитивными расстройствами сосудистого или иного происхождения (значения по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) не менее 25 баллов), почечной и печеночной недостаточностью, гипертрофией предстательной железы.

Методом случайного выбора из всей группы больных были отобраны 45 пациентов, которые по-

лучали бенциклан (Галидор) по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес. (группа А – средний возраст  $54,2 \pm 8,1$  года, 23 мужчины и 22 женщины). Одновременно исключался прием иных препаратов, способных оказывать выраженное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм. Группы сравнения составили: 1) группа Б – случайно выбранные 15 больных, которые получали винпоцетин (5 мг 3 раза в день на протяжении 2 мес., 8 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $55,9 \pm 8,7$  года); 2) группа В – случайно выбранные 15 больных, которые получали пентоксифиллин (по 400 мг 3 раза в день 2 мес., 9 мужчин и 6 женщин, средний возраст  $59,5 \pm 9,3$  года). Базово по своим клинико-демографическим характеристикам группы больных не различались. Все пациенты получали монотерапию вазоактивными препаратами (бенциклан, винпоцетин или пентоксифиллин), при наличии показаний – гипотензивные средства и коронаролитики. Ноотропы, аминокислотные и пептидные препараты на протяжении как минимум 1 мес. наблюдения этим больным не назначались.

Диагноз ХИМ устанавливался на основании анамнестических, клинических и параклинических признаков, в том числе прогрессирующего нарастания когнитивных

нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта), эмоционального оскудения, потери интереса к жизни, прогрессирующего нарастания нарушений координации и ходьбы, дестабилизации темпа и ритма движений, наличия подкоркового синдрома (олигобрадикинезии, гипомимии, ахейрокинеза, повышения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу), склонности к падениям, наличию приступов головокружения и т.д. В неврологическом статусе у всех больных выявлялась мелкоочаговая неврологическая симптоматика (пирамидные, глазодвигательные, координаторные расстройства). У 15 больных в анамнезе имелась транзиторная ишемическая атака в вертебрально-базиллярной системе. Артериальная гипертония была у 58 больных из 75, т.е. в 77% (34 в группе А – 76%, 11 в группе Б – 73% и 13 в группе В – 87%). Ишемическая болезнь сердца была у 67, 60 и 73% соответственно. У 7 больных из группы А, 2 больных из группы Б и 1 больного из группы В был сахарный диабет.

При оценке неврологического статуса проводилась балльная оценка выраженности субъективных симптомов хронической ишемии мозга. С этой целью использовались 4-шаговые рейтинговые шкалы с критериями оценки выраженности каждого субъективного симптома

Таблица 1. Динамика субъективных жалоб (% больных с рейтинговым индексом 2 и 3) на фоне приема бенциклана (группа А), винпоцетина (группа Б) и пентоксифиллина (группа В)

Жалобы	Группа А (n=45)		Группа Б (n=15)		Группа В (n=15)	
	до лечения	через 2 мес.	до лечения	через 2 мес.	до лечения	через 2 мес.
Головная боль	42 (93%)	10 (22%)*	12 (80%)	5 (33%)	13 (87%)	6 (40%)
диффузная (ночью и утром)	26 (58%)	4 (9%)*	9 (60%)	3 (20%)*	8 (53%)	4 (27%)
в области затылка	22 (49%)	3 (7%)*	6 (40%)	1 (7%)*	6 (40%)	3 (20%)
Снижение памяти	37 (82%)	7 (16%)*	12 (80%)	3 (20%)*	12 (80%)	5 (33%)
Шум, звон в ушах, нарушение слуха	34 (76%)	5 (11%)*	12 (80%)	4 (27%)*	13 (87%)	3 (20%)*
Головокружение	32 (71%)	5 (11%)*	10 (67%)	4 (27%)	11 (73%)	5 (33%)
Дефекты полей зрения, затуманенное зрение и фотопсии	21 (47%)	4 (9%)*	6 (40%)	2 (13%)	7 (47%)	1 (7%)*
Пошатывание при ходьбе	20 (44%)	3 (7%)*	9 (60%)	2 (13%)*	10 (67%)	2 (13%)*

\* Различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

**Примечание.** Представлена динамика только тех показателей, изменение которых в группе А достигало статистически достоверного уровня.



(0 – нет, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность). Перед началом исследования и через 2 мес. проводилось исследование, включавшее серию нейропсихологических тестов (гериатрическая шкала Сандоз, шкала депрессии Бека, проба Шульте, кинетическая проба, MMSE). Кроме того, регистрировалось число дней нетрудоспособности в связи с наличием сосудистой патологии головного мозга. До начала исследования и после его окончания проводились УЗДГ магистральных артерий головы и транскраниальная доплерография.

В результате проводимого лечения у большинства больных группы А, получавших бенциклан, отмечалось субъективное улучшение самочувствия, у многих больных регрессировали головная боль (особенно диффузного характера ночью и по утрам), головокружение, пошатывание при ходьбе, изменения полей зрения, шум и звон в ушах, нарушение слуха и другие симптомы (табл. 1). В группах сравнения также были отмечены положительные изменения, но менее выраженные по ряду показателей. За время наблюдения ни у одного из пациентов не наблюдалось эпизодов острой церебральной ишемии.

Пациенты отмечали хорошую переносимость бенциклана, ни у одного из них не было зарегистрировано клинически значимых побочных эффектов, которые бы потребовали отмены препарата или коррекции используемых до-

зировок. В трех случаях отмечалось возникновение тошноты, которая проходила самостоятельно и не потребовала дополнительных назначений. У 42 из 45 пациентов (93%) отмечено появление ощущения спокойствия, улучшения памяти, повышения умственной работоспособности. В группах сравнения такой положительный нейропсихологический эффект отмечен в меньшем проценте случаев (группа Б – у 9 из 15 пациентов (60%), группа В – у 10 из 15 (67%)), хотя статистически достоверного различия из-за небольшого числа наблюдений получено не было. Положительные изменения подтверждались результатами оценки по гериатрической шкале Сандоз (табл. 2). Улучшение в особенности касалось таких показателей, как «тревожность», «утомляемость», «раздражительность», «аппетит», «эмоциональная лабильность», «головноекружение», т.е. имело место существенное уменьшение наиболее значимых для пациента проявлений эмоциональных расстройств, значительно снижающих качество жизни. Положительный эффект регистрировался уже через 1 мес. после начала лечения, в последующем его выраженность нарастала и была максимально выражена к окончанию 2-го месяца терапии. Сходная динамика регистрировалась и в группах сравнения, однако выраженность ее оказалась несколько меньшей, чем у больных из группы А (см. табл. 2). Положи-

тельные изменения эмоционального состояния больных подтверждались результатами тестирования по шкале депрессии Бека, средние значения по которой к окончанию периода наблюдения оказались ниже исходных на 29% (различие достоверно,  $p < 0,05$ ), при этом положительная динамика имела место у большинства пациентов – у 41 больного из 45.

Помимо нормализации эмоционального состояния у больных регистрировалось улучшение темпа и качества умственной деятельности, о чем свидетельствуют результаты выполнения пробы Шульте – к концу 2-го месяца терапии время выполнения задания снижалось на 22%, тогда как качество его возрастало, о чем свидетельствовало уменьшение числа ошибок на 24%. В то же время достоверного улучшения показателей в кинетических пробах для правой и левой рук получено не было.

При оценке состояния церебральной гемодинамики оказалось, что у 23 больных из группы А (51%) зарегистрировано увеличение скорости кровотока, в первую очередь по средним и задним мозговым артериям (прирост составил в среднем 29%, различия достоверны по сравнению с исходным уровнем –  $p < 0,05$ ). Одновременно имело место снижение их тонуса, о чем свидетельствовало уменьшение значений пульсационного индекса (PI) средней мозговой артерии с  $0,67 \pm 0,09$  до  $0,31 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ). Значения ско-

Таблица 2. Динамика нейропсихологических показателей в баллах по шкале Сандоз ( $M \pm m$ ) на фоне применения бенциклана (группа А), винпоцетина (группа Б) и пентоксифиллина (группа В)

Показатели	Группа А (n=45)		Группа Б (n=15)		Группа В (n=15)	
	до лечения	через 2 мес.	до лечения	через 2 мес.	до лечения	через 2 мес.
Эмоциональная лабильность	2,30±0,22	1,80±0,21*	2,40±0,24	2,10±0,28	2,40±0,24	2,10±0,28
Тревожность	2,50±0,21	1,30±0,15*	2,60±0,19	2,20±0,23	2,60±0,19	2,20±0,23
Раздражительность	2,40±0,18	1,90±0,17*	2,30±0,16	1,70±0,17*	2,30±0,16	1,70±0,17*
Утомляемость	2,60±0,20	1,50±0,11*	2,50±0,19	1,60±0,14*	2,50±0,19	1,60±0,14*
Аппетит	1,60±0,12	1,00±0,10*	1,80±0,09	1,30±0,20	1,80±0,09	1,30±0,20
Головокружение	2,90±0,21	1,40±0,11*	2,70±0,19	2,20±0,14*	2,70±0,19	2,20±0,14*
Общая характеристика	2,70±0,19	1,60±0,15*	2,90±0,15	2,00±0,16*	2,90±0,15	2,00±0,16*

\* Различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем.

рости кровотока по магистральным артериям оставались стабильными. Регистрировалась тенденция к снижению тонуса церебральных артерий и уменьшению сосудистого сопротивления. Близкая по выраженности положительная динамика отмечена у 33% из группы Б и 53% из группы В, различие среднего уровня PI также достигло статистически достоверного уровня (в группе Б с  $0,69 \pm 0,13$  до  $0,35 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ; в группе В – с  $0,66 \pm 0,12$  до  $0,26 \pm 0,09$ ;  $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда предшествующих рандомизированных исследований. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установили эффективность бенциклана у 54 больных с хроническим сосудистым поражением головного мозга, находящихся на амбулаторном режиме приема препарата по 200 мг 2 раза в сутки, после 4-недельного прекращения приема других лекарственных средств, способных оказать влияние на результаты лечения. Установлено достоверное улучшение состояния больных основной группы по сравнению с контрольной, о чем свидетельствовали результаты нейропсихологических тестов и данные объективной оценки состояния пациентов [16]. В условиях многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффек-

тивности применения бенциклана по 200 мг 2 раза в сутки у больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей была подтверждена его хорошая переносимость при отсутствии значимых побочных эффектов и высокая клиническая эффективность, достоверно превосходящая таковую в контрольной группе [17]. При наличии хорошей переносимости препарат следует осторожно применять у больных с нарушениями функции печени, почечной недостаточностью, эпизодами суправентрикулярной или вентрикулярной тахикардии. Бенциклан хорошо сочетается с прочими лекарственными средствами, но режим его дозирования должен быть пересмотрен в сторону уменьшения при одновременном назначении препаратов, вызывающих гипокалиемию (диуретики), сердечных гликозидов,  $\beta$ -адреноблокаторов, некоторых противоаритмических средств.

Таким образом, у больных с ХИМ (ДЭ) проведенное курсовое лечение бенцикланом (Галидор) по данным клинических и параклинических методов исследования достоверно уменьшало головокружение, выраженность головной боли, способствовало улучшению памяти, координации движений, благоприятно влияло на церебральную гемодинамику, настроение и когнитивные функции. Полученные

нами и другими исследователями данные свидетельствуют о высокой эффективности бенциклана у больных с ХИМ (ДЭ). Препарат оказывает благоприятное действие на состояние церебральной гемодинамики, способствует регрессу неврологической симптоматики, субъективному улучшению самочувствия больных. Представляется особо актуальным применение бенциклана у больных с сосудистым поражением головного мозга, обусловленным микроангиопатией (при артериальной гипертонии, сахарном диабете) в силу способности улучшать кровоток в глубинных отделах больших полушарий. Целесообразно применять его для лечения данного контингента больных в комплексе с препаратами, нормализующими микроциркуляцию и метаболизм головного мозга. Учитывая выраженное спазмолитическое действие, бенциклан может быть также использован в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, некоторых других заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся гипертонической дискинезией пищевода, желудка, кишечника, желчевыводящих путей. Кроме того, многолетние исследования продемонстрировали достаточно выраженный эффект бенциклана у больных со стенозирующими поражениями артерий нижних конечностей. ■

#### Список литературы

1. Гулевская Т.С. Патология белого вещества головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения: Автореф. дис. докт. ... мед. наук. М., 1994.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
3. Bakker F. et al. // Stroke. 2003. V. 34. P. 1419.
4. Desmond D. // Clin. Neurosci. Res. 2004. V. 3. P. 437.
5. Karapanayiotides Th. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 1558.
6. Linden T. et al. // Neuroepidemiology. 2004. V. 23. P. 45.
7. Mathiesen E.B. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 695.
8. Paglieri C. et al. // Clin. Exp. Hypertens. 2004. V. 26. P. 277.
9. Paran E. et al. // Am. J. Hypertens. 2003. V. 16. V. 10. P. 818.
10. Sachdev P.S. // Neurology. 2004. V. 63. P. 1618.
11. Wang H. et al. // J. Neurosci. 2004. V. 24. P. 10963.
12. Bielenberg G.W. et al. // Biochem. Pharmacol. 1986. V. 35. P. 2693.
13. Cartheuser C.F. // Br. J. Pharmacol. 1988. V. 95. P. 903.
14. Bayer R. et al. // Arzneimittelforschung. 1988. V. 38. P. 1765.
15. Бойко А.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2005. №15. Прил. «Инсульт». С. 45.
16. Garweg G. et al. // Z. Gerontol. 1987. V. 20. P. 56.
17. Herrmann W.M., Schärer E. // Curr. Med. Res. Opin. 1991. V. 12. P. 356.

Впервые опубликовано в журнале «Нервные болезни», №2, 2015 г., стр. 33–36.



# Галидор®

БЕНЦИКЛАН

Таблетки 100 мг  
Раствор для инъекций 50 мг/2 мл

## Лечение нарушений мозгового кровообращения Комбинированное сосудорасширяющее и антиагрегантное действие

**Галидор®** таблетки для приема внутрь, раствор для внутримышечного или внутривенного (после разведения) введения, а также для инфузии.

Для внутривенного введения разбавить 0,9% раствором натрия хлорида.

### Показания к применению

#### ● Сосудистые заболевания:

- болезнь Рейно, другие заболевания периферических сосудов, сопровождающиеся акроцианозом и спазмом сосудов, а также состояния, вызванные окклюзией артерий.
- в качестве компонента комплексной терапии нарушений мозгового кровообращения

#### ● Устранение спазма внутренних органов:

желудочно-кишечные заболевания: гастроэнтериты различной этиологии (особенно инфекционные), инфекционные и воспалительные колиты, функциональные заболевания толстого кишечника, тенезмы, послеоперационный метеоризм, холецистит, желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии, нарушения моторики при дискинезии сфинктера Одди, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с другими лекарственными препаратами.

#### ● Урологические синдромы:

тенезмы мочевого пузыря, дополнительная терапия мочекаменной болезни (в сочетании с анальгетиками при почечной колике), подготовка к инструментальным методам исследования

### Способ применения и дозы

**Сосудистые заболевания:** введение путем инфузии в суточной дозе 200-300мг, разделенной на 2-3 инфузии; инфузию следует производить медленно примерно в течение 1 часа. Затем перевод на прием по 1 таблетке 3 раза в день; в тяжелых случаях - до 2 таблеток 3 раза в день.

**Устранение спазма внутренних органов:** при острых формах заболевания вводят внутривенно медленно 2-4 ампулы препарата, разведенного физиологическим раствором до 10-20мл или 50мг внутримышечно. Для поддерживающей терапии по 1 таблетке 3 раза в день в течении 3-4 недель, затем по 1 таблетке 2 раза в день до исчезновения симптомов заболевания.

### Побочные действия

- сухость во рту, боль в желудке, чувство сытости, тошнота, рвота;
- спорадическое беспокойство, головная боль, головокружение, нарушение походки, тремор, сонливость, нарушение сна, снижение памяти, иногда переходящая спутанность сознания, галлюцинации;
- тонические и клонические судороги при значительной передозировке;

возможно: предсердная или желудочковая тахикардия (особенно при совместном введении с другими проаритмогенными препаратами)

аллергические реакции;

-преходящее повышение активности печеночных ферментов, лейкопения;

-общее недомогание, увеличение веса тела, тромбофлебит (при внутривенном введении)

**Противопоказания** Повышенная чувствительность к активному или другому компоненту препарата; тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, предсердно-желудочковая блокада; эпилепсия, различные формы спазмофилии; недавно перенесенный инсульт; черепно-мозговая травма за последние 12 месяцев; беременность и период лактации (относительное противопоказание); детский и подростковый возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия** Следует соблюдать осторожность при комбинации со следующими средствами: анестетиками и седативными; симпатомиметиками; средствами, снижающими содержание калия в крови, хинидином; препаратами наперстянки;  $\beta$ -адреноблокаторами; блокаторами кальциевых каналов и другими антигипертензивными препаратами; аспирином.

**Особые указания** При длительной терапии рекомендуется регулярное проведение лабораторных исследований (не реже 1 раза в 2 месяца).

Следует воздерживаться от парентерального введения препарата пациентам при снижении функции сердечно-сосудистой системы, с дыхательной недостаточностью, предрасположенным к коллапсу, а также с гипертрофией предстательной железы и задержкой мочи (степень задержки повышается при расслаблении мышц мочевого пузыря). Места инъекций следует периодически менять, так как препарат может вызвать повреждение эндотелия сосудов и тромбофлебит.

В период лечения необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.**



ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»  
Представительство в Казахстане  
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г,  
тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс (727) 247 61 41

РК-ЛС-5-№016242 от 09.06.2015 г до 09.06.2020 г  
РК-ЛС-5-№016346 от 09.06.2015 г до 09.06.2020 г

Разрешение №457 от 23.12.2015 до 09.06.2020

УДК 614.8:457.87(082.251)+243.459

# Прогнозирование рассеянного склероза с помощью метода Вальда



Т.П. Безлепкина – аспирант  
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск

**Представлены результаты прогнозирования вероятности развития рассеянного склероза с помощью метода Вальда по совокупности различных медико-социальных факторов риска.**

**Ключевые слова:** математическое прогнозирование, рассеянный склероз.

T.P. Bezlepkina – Post-Graduate Student  
Southwest State University, Kursk

## Prognosis of multiple sclerosis using the method of Wald

Presents the results of predicting the probability of development of multiple sclerosis using the method of Wald on the basis of the various medical and social risk factors.

**Keywords:** mathematical forecasting, multiple sclerosis.

Рассеянный склероз представляет важную медико-социальную проблему в современной неврологии. В связи с увеличением распространенности данной патологии, в том числе у детей, актуальность изучения заболеваемости рассеянным склерозом возрастает [1, 2, 3].

Целью настоящей работы является осуществление прогнозирова-

ния рассеянного склероза с помощью метода Вальда по различным медико-социальным факторам риска.

Среди экстрагенитальных заболеваний у больных рассеянным склерозом наибольшей частотой отличается хронический пиелонефрит и хронический тонзиллит (табл. 1).

Распространённость названной соматической патологии практически в 2 раза превышает идентичный показатель в контрольной группе, а достоверность различий является существенной.

Обращает внимание также высокий уровень гипертонической болезни с некоторым превышением в контроле ( $P>0,05$ ).

Таблица 1. Частота экстрагенитальной патологии в основной и контрольной группах на 100 обследованных

Название экстрагенитального заболевания	Основная группа	Контроль
Ожирение	14,8±2,6	12,5±2,7
Гипертоническая болезнь	28,4±3,3	32,9±3,8
Нейроциркуляторная дистония	8,3±2,0	6,2±2,0
Хронический пиелонефрит	33,7±3,5*	18,1±3,1*
Хронический тонзиллит	24,5±3,2*	11,3±2,6
Варикозное расширение вен нижних конечностей	6,2±1,8	9,4±2,4
Мочекаменная болезнь	13,5±2,5	16,8±3,0
Хронический бронхит	9,7±2,2	13,2±2,7
Гипотиреоз	8,5±2,0	7,3±2,1
Тиреотоксикоз	7,4±1,9	8,9±2,3

**Примечание.** \* – статистически значимое различие.

Мочекаменная болезнь, несмотря на достаточно значительную частоту у больных рассеянным склерозом и в контрольной группе, не имеет существенных различий.

Распространённость другой экстрагенитальной патологии невысокая и варьирует от 6,2 случая варикозного расширения вен нижних конечностей до 9,7 случая для хронического бронхита на 100 обследованных.

Низкой является частота нейроциркуляторной дистонии среди пациенток с рассеянным склерозом и без существенной разницы в сравнении с контрольной группой.

Незначительной оказалась и частота патологии щитовидной же-

лезы. Это относится к распространённости как тиреотоксикоза, так и гипотиреоза.

Расчёт параметров информативности Кульбака для больных рассеянным склерозом показал, что в целом в данной группе факторов риска она является значительной (табл. 2).

При этом большая часть итоговой величины информативности определяется показателями информативности хронического тонзиллита. Мера информативности для перечисленных двух соматических заболеваний практически одинакова и является наиболее высокой. Это указывает на необходимость учёта названной экстрагениталь-

ной патологии при осуществлении индивидуального прогнозирования рассеянного склероза и на существенность данных факторов риска в его развитии.

Информативность другой рассматриваемой соматической патологии в качестве потенциальных факторов риска свидетельствует о низкой мере информативности и, следовательно, низкой значимости в прогнозировании рассеянного склероза.

Несмотря на то что варикозное расширение вен нижних конечностей по параметру информативности занимает третье ранговое место, его величина не превышает трёх единиц. На четвёртой пози-

Таблица 2. Мера информативности Кульбака экстрагенитальной патологии в основной и контрольной группах на 100 обследованных

Название экстрагенитального заболевания	Информативность	Место при ранжировании
Ожирение	0,8	8
Гипертоническая болезнь	1,4	6
Нейроциркуляторная дистония	1,3	7
Хронический пиелонефрит	21,1	2
Хронический тонзиллит	22,2	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2,9	3
Мочекаменная болезнь	1,6	5
Хронический бронхит	2,3	4
Гипотиреоз	0,4	10
Тиреотоксикоз	0,6	9
Всего	54,6	-

Таблица 3. Коэффициенты прогностичности экстрагенитальной патологии у пациенток с рассеянным склерозом при наличии изучаемого признака

Название экстрагенитального заболевания	Прогностический коэффициент при наличии изучаемого признака	Место при ранжировании
Ожирение	-0,07	9
Гипертоническая болезнь	+0,6	8
Нейроциркуляторная дистония	-1,3	4
Хронический пиелонефрит	-2,7	2
Хронический тонзиллит	-3,4	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	+1,8	3
Мочекаменная болезнь	+0,9	5
Хронический бронхит	+1,3	4
Гипотиреоз	-0,7	7
Тиреотоксикоз	+0,8	6
Итоговая величина ПК	-2,8	-

Таблица 4. Коэффициенты прогностичности экстрагенитальной патологии у пациенток с рассеянным склерозом при отсутствии изучаемого признака

Название экстрагенитального заболевания	Прогностический коэффициент при наличии изучаемого признака	Место при ранжировании
Ожирение	+0,1	5
Гипертоническая болезнь	-0,3	3
Нейроциркуляторная дистония	+0,1	5
Хронический пиелонефрит	+0,9	1
Хронический тонзиллит	+0,7	2
Варикозное расширение вен нижних конечностей	-0,2	4
Мочекаменная болезнь	-0,2	4
Хронический бронхит	-0,02	8
Гипотиреоз	+0,06	7
Тиреотоксикоз	-0,07	6
Итоговая величина ПК	+1,1	-

ции находится заболеваемость хроническим бронхитом. Мера информативности остальных изученных соматических заболеваний у больных рассеянным склерозом очень низкая и составляет 0,4 для гипотиреоза и 0,6 для тиреотоксикоза.

Прогностическая значимость данных факторов риска развития рассеянного склероза в совокупности невысока (табл. 3).

На первой позиции с отрицательной величиной в случае наличия признака находится заболеваемость хроническим тонзиллитом, который имеет максимальную прогностичность.

Второе место у больных рассеянным склерозом принадлежит хроническому пиелонефриту. Последний так же, как хронический тонзиллит, имеет отрицательную величину прогностического коэффициента.

На третьем месте находится заболеваемость варикозным расши-

рением вен нижних конечностей, но прогностический показатель имеет положительный знак.

Четвёртая позиция характерна для хронического бронхита и нейроциркуляторной дистонии с положительным и отрицательным знаком соответственно.

Прогностические коэффициенты других соматических заболеваний практически идентичны по величине и различаются по знаку. Так, гипотиреоз имеет отрицательный знак, а тиреотоксикоз практически при равном значении – положительный знак.

Какой-либо закономерности в изменении прогностических коэффициентов экстрагенитальных заболеваний в случае их отсутствия у пациенток с рассеянным склерозом не установлено (табл. 4).

Ключевые позиции хронического тонзиллита и хронического пиелонефрита изменились. Кроме

того, произошло изменение отрицательных величин при наличии признаков у больных рассеянным тонзиллитом на положительные при их отсутствии.

Отрицательные величины прогностических коэффициентов свойственны гипертонической болезни, варикозному расширению вен нижних конечностей, мочекаменной болезни. При этом для двух последних заболеваний они оказались равными и заняли четвёртое ранговое место.

Низкой прогностической значимостью в отношении риска развития рассеянного склероза характеризуется отсутствие в основной группе хронического бронхита, тиреотоксикоза и гипотиреоза. В целом прогностическая значимость данных факторов риска при условии их отсутствия у больных рассеянным склерозом невысокая и с положительной направленностью. ■

#### Список литературы

1. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – М., 1997. – 463 с.
2. Рассеянный склероз / под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. – М., 2000. – 639 с.
3. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение / под ред. А.И. Столярова, А.Н. Бойко. – СПб., 2008. – 318 с.
4. Яковлев А.П. Дискриминантный метод в выявлении больных острым салпингоофоритом // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – №2. – Ч. 2. – С. 209–215.

Впервые опубликовано в журнале «Серия Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение», №4 (17), 2015 г., стр. 77–81.

# Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза



А.Н. Боголепова  
Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, которые могут развиваться постепенно либо иметь относительно острое начало. В европейских рекомендациях отмечается необходимость контроля сосудистых факторов риска и предупреждения развития повторных ишемических эпизодов, обсуждается использование аспирина, дипиридамола и клопидогрела. В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантилу). Курантил наряду с антиагрегантным оказывает фибринолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное и стимулирующее ангиогенез действие, что обосновывает использование препарата у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными нарушениями.**

**Ключевые слова:** *сосудистые когнитивные нарушения, деменция, антиагреганты, дипиридамола.*

A.N. Bogolepova  
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

## Treatment of Cognitive Impairments of Vascular Etiology

Cognitive impairments of vascular etiology represent rather a heterogeneous group of clinical symptoms that may develop gradually or have quite acute onset. European recommendations on treatment of dementia (2007) note that vascular risk factors must be controlled, and development of the repeated ischemic episodes to be prevented. Administration of aspirin, dipiridamol and clopidogrel is discussed. Recently, more attention has been paid to dipiridamol (Curantyl), which has fibrinolytic, vasodilating, anti-inflammatory and pro-angiogenic action along with antiaggregant effects, thus allowing to consider its use justified in patients with chronic insufficiency of cerebral blood flow.

**Keywords:** *vascular cognitive impairment, dementia, antiaggregants, dipiridamol.*

### Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений. На долю сосудистой деменции, по результатам европейского исследования, приходится 17,6% в структуре всех деменций [1].

По одним данным, в США распространенность сосудистой деменции варьирует от 0,2% в группе 65–70 лет до 16% в группе старше 80 лет. Несколько выше данные, приведенные в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Американской ассоциации психиатров (American Psychiatric Association): 13% среди лиц в возрасте 70 лет и 44,6% среди лиц старше 90 лет.

### Клинические проявления сосудистых когнитивных нарушений в зависимости от их тяжести

Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, обусловленная ишемическим, геморрагическим, аноксическим или гипоксическим поражением головного мозга. Они могут либо развиваться постепенно как следствие хронической недостаточности мозгового кровообращения, либо иметь относительно острое начало при церебральных катастрофах: у 20–30% больных через три месяца после инсульта диагностируется деменция. В 2010 г. 16,9 млн. человек перенесли инсульт впервые, еще почти 33 млн.

человек имели его в анамнезе [2], а заболеваемость инсультом в РФ составила 3,27 на 1000 населения [3]. Можно утверждать, что инсульт вносит огромный вклад в развитие сосудистых когнитивных нарушений.

В своем развитии сосудистые когнитивные нарушения проходят следующие этапы:

- сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- клинически бессимптомное сосудистое поражение головного мозга;
- легкие сосудистые когнитивные нарушения;
- умеренные сосудистые когнитивные нарушения;
- сосудистая деменция [4].

Отличительная черта сосудистых когнитивных нарушений – доминирование в клинической картине проявлений лобной дисфункции независимо от тяжести поражения. Для сосудистых когнитивных расстройств характерно также облигатное сочетание с очаговыми неврологическими симптомами (двигательными, чувствительными, координаторными, амиостатическими и др.).

При постепенном развитии когнитивного дефицита на начальном этапе у больных наблюдаются нейродинамические расстройства, снижение скорости психических процессов, трудности концентрации внимания. Могут отмечаться снижение работоспособности, истощаемость. Стадия легких сосудистых когнитивных нарушений характеризуется субъективными расстройствами, которые не диагностируются при использовании стандартных скрининговых тестов. Только задания с ограничением времени могут вызывать у больных затруднения из-за снижения скорости психических процессов. Несмотря на то что подобные нарушения выходят за пределы возрастной нормы, они не ограничивают жизнедеятельность пациентов.

В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания у больных формируется синдром умеренного когнитивного расстройства, при котором, как правило, страдают исполнительные функции. Пациенты становятся менее инициативными, у них удлиняется время реакций, замедляется психическая деятельность, отмечаются рассеянность внимания, трудности с планированием, организацией и контролем деятельности, наблюдаются нарушения адаптации и социального поведения, персевераторные реакции. Для таких больных характерно также снижение беглости речи, появление вербальных стереотипов и эхолалий [5]. Подобные расстройства обнаруживаются при проведении Висконсинского теста сортировки карточек, теста Стру-

па, тестов на речевую активность и других нейропсихологических тестов [6].

При исследовании зрительно-пространственных функций у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством отмечаются трудности самостоятельного рисования при сохранном копировании, что указывает на дисрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобных долей. Оценка речевой активности демонстрирует снижение количества фонетически опосредуемых ассоциаций при относительной сохранности семантической речевой активности. Снижение памяти может быть значимым симптомом или вообще отсутствовать [7]. Поражение областей мозга, связанных с хранением или воспроизведением информации, может привести к развитию нарушений памяти, сходных с таковыми при болезни Альцгеймера. Однако в большинстве случаев расстройства памяти вторичны и имеют характерные особенности.

На стадии деменции наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями наблюдаются операциональные нарушения, которые дают о себе знать при выполнении тестов на память, речь, праксис, зрительно-пространственные функции, мышление. Когнитивный дефицит приводит к ограничению социальной и профессиональной активности пациента. В дальнейшем по мере утяжеления когнитивного дефицита отмечаются существенные нарушения памяти, агнозии, дезориентация во времени и пространстве, отсутствие критики к своему состоянию, снижение мотивации и повседневной активности.

Следует отметить, что описанное выше развитие когнитивного дефицита характерно только для постепенного нарастания цереброваскулярной недостаточности. После перенесенного инсульта когнитивные нарушения соответствуют локализации сосудистых очагов, а операциональные рас-

стройства отмечаются уже на начальных стадиях.

### Сосудистые факторы риска

Сосудистая деменция является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга – медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения мозга, ведущего к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций. Если на начальных этапах эти изменения обратимы, то в дальнейшем по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения они становятся необратимыми, возникают диффузные морфологические повреждения мозга.

На начальных этапах когнитивного снижения помимо сосудистых поражений для пожилых лиц характерно снижение нейрональной пластичности и функционального резерва мозга, что приводит к большей чувствительности мозгового вещества к повреждающим факторам. Снижение когнитивных функций также соответствует уменьшению объема мозга, которое наблюдается в норме по мере старения (в возрасте 70–89 лет масса мозга составляет 930–1350 г). Состояние когнитивных функций определяется преморбидным уровнем когнитивных способностей, наличием цереброваскулярной патологии, нейродегенеративных изменений и перенесенных повреждений мозга вследствие травм, приема препаратов и др.

Среди основных факторов, определяющих развитие сосудистой деменции, следует отметить общий объем поврежденной мозговой ткани (при этом число очагов имеет меньшее значение) и локализацию очагов в стратегически важных зонах. Когнитивные нарушения при хронической цереброваскулярной недостаточности в большей мере, чем другие симптомы, коррелируют с объемом поврежденной мозговой ткани и зача-

стую определяют общую тяжесть состояния [8].

При этом объем пораженной мозговой ткани также зависит от наличия у больного асимптомных инфарктов. По данным литературы, их частота может достигать 20–30% [9]. Асимптомные инфаркты – серьезные предикторы развития инсультов в дальнейшем. Наблюдения показали, что у 13,0% больных с асимптомными инфарктами в течение последующих двух с половиной лет развился повторный инсульт (и только у 9,2% больных без «немого» инфаркта) [10]. Полученные данные подтверждают негативное влияние асимптомных инфарктов на состояние когнитивных функций и повышенный риск прогрессирования хронической ишемии мозга у таких больных. Это еще раз свидетельствует о значимости мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11].

Важным морфологическим субстратом является поражение белого вещества в перивентрикулярных зонах. Для возникновения клинически значимого когнитивного дефицита при сосудистом поражении должно быть затронуто более 10% объема всего белого вещества полушарий. При развитии сосудистой деменции, как правило, повреждено не менее 25% белого вещества больших полушарий. Была обнаружена тесная взаимосвязь между распространенностью лейкоареоза и объемом гиппокампа, который не коррелировал с объемом остальной мозговой ткани [12]. Возможно, это еще одно свидетельство в пользу роли нейродегенеративных процессов в формировании сосудистого когнитивного снижения.

Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в значительной мере связаны с капилляропатией [13]. В области лейкоареоза плотность капилляров в среднем на 20% меньше, чем в неизменном белом веществе.

Одним из патогенетических механизмов сосудистого повреждения является эндотелиальная дисфункция. Среди этиологических факторов развития сосудистых когнитивных расстройств важнейшее место занимают такие заболевания, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Большую роль играет кардиальная патология, которая может быть причиной развития повторных эмболий и хронического гипоксического состояния, а также заболевания крови, системные воспалительные и невоспалительные ангиопатии и др. Когнитивный дефицит при цереброваскулярной патологии оказывает негативное влияние на течение основного заболевания. Развитие умеренного когнитивного расстройства приводит к утяжелению состояния больного и ухудшению прогноза основного заболевания. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достоверно выше риск летального исхода и развития в дальнейшем болезни Альцгеймера по сравнению с лицами аналогичного возраста с сохраненными когнитивными функциями. Стоит отметить, что когнитивные нарушения сами по себе могут быть независимым фактором риска развития инсульта [14]. Были проанализированы все проспективные исследования (12 исследований, 82 899 участников), доступные в базах PubMed, EMBASE и Web of Science за период с 1 января 1980 г. по 1 октября 2013 г. У больных с глобальным когнитивным снижением относительный риск инсульта составлял 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,27), при этом расстройством исполнительных функций или внимания ассоциировались с 1,14-кратным (95% ДИ 1,06–1,24) увеличением риска. Несколько меньшее влияние на относительный риск инсульта оказывали нарушения памяти (1,07 (95% ДИ 1,02–1,12)) и речи (1,08 (95% ДИ 1,02–1,16)).

Одним из важнейших направлений терапии больных с когни-

тивными расстройствами является контроль сосудистых факторов риска, который позволяет предупредить или существенно замедлить прогрессирование заболевания. Особое внимание следует уделять первичной и вторичной профилактике инсультов, лечению хронической цереброваскулярной недостаточности. Контроль сосудистых факторов риска должен включать коррекцию артериального давления и сердечного ритма, уровня глюкозы крови, снижение уровня холестерина крови до нижних границ (посредством изменения образа жизни и/или назначения статинов), разрешение актуальных стрессовых ситуаций, соблюдение режима труда и отдыха, достаточный сон, исключение алкоголя и отказ от курения, регулярную физическую активность.

В рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies) подчеркивается, что контроль сосудистых факторов риска, включая антитромбоцитарную терапию, должен осуществляться не только у пациентов с сосудистой деменцией, но и у пациентов с другими деменциями или коморбидными сосудистыми заболеваниями [6]. Сосудистые факторы риска в середине жизни позволяют предугадать снижение когнитивных функций в позднем возрасте в исходно нормальной популяции. Обследование 2975 участников базы данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера США (National Alzheimer Coordinating Center) ставило целью выявить связь между сосудистыми факторами риска (на основании Framingham Stroke Risk Profile) и когнитивными функциями [15]. Было показано, что, несмотря на существующее влияние различных факторов риска, анамнез инсульта независимо определяет темп когнитивного снижения у этих лиц.

### Профилактика повторных инсультов

Предупреждение развития повторных ишемических эпизодов – важнейшая цель терапии, тем более что, по мнению ряда авторов, потенциально можно предотвратить до 90% инсультов [16].

Несмотря на совершенствование методов терапии и достигнутые позитивные результаты, частота повторных инсультов остается достаточно высокой. Соотношение первичных и повторных случаев инсульта за 2009–2010 гг. в РФ у мужчин составило 3:1, у женщин – 3,5:1 [3]. По данным территориально-популяционного регистра России, пик инсультов у мужчин и женщин приходился на возраст 61–63 и 68–74 года соответственно. В этой связи при подборе медикаментозной терапии необходимо учитывать фактор возраста.

В соответствии с рекомендациями по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008), подготовленными Европейской организацией по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO), больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, с целью профилактики повторного инсульта должны получать антитромбоцитарные препараты (класс I, уровень A). Развитие атеросклеротического поражения со стенозом более 70% при наличии у больных умеренного когнитивного расстройства является показанием к проведению хирургического вмешательства. Такие стенозы и менее выраженное гемодинамически значимое сужение сосудов также требуют назначения антитромбоцитарной терапии. Предпочтение следует отдавать комбинации аспирина и дипиридамола/клопидогрела (75 мг/сут.) или монотерапии аспирином (50–325 мг/сут.) (класс I, уровень A). Комбинация клопидогрела и аспирина не рекомендована пациентам после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная

стенокардия, не-Q-образующий инфаркт миокарда, недавнее стентирование) (класс I, уровень A). Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к таковой аспирина [17].

Из рекомендованных ESO антитромбоцитарных препаратов наиболее широко используется аспирин. Проводились разнообразные исследования по оценке применения аспирина у больных с когнитивными нарушениями, некоторые из них демонстрировали положительные результаты. Вместе с тем мета-анализ показал отсутствие доказательств эффективности аспирина в отношении снижения прогрессирования когнитивного дефицита [18]. Поскольку возможна индивидуальная реакция пациента на антиагреганты, включая развитие проагрегантного эффекта, применение ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела требует проведения лабораторного исследования агрегации форменных элементов крови, что в ряде случаев сопряжено с техническими трудностями. При использовании аспирина все чаще отмечается развитие аспиринорезистентности, которая, по некоторым данным, при повторном инсульте достигает 75%. Кроме того, достаточно высок риск геморрагических осложнений, соответственно препарат имеет широкий список противопоказаний.

В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантил). Основным механизмом действия дипиридамола заключается в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов. Управляемый антиагрегантный и антитромботический эффект достигается путем ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов и активации аденилатциклазы, повышающей образование простаглицина и циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Еще один механизм антитромботического действия

дипиридамола – стимуляция выброса важнейшего фибринолитического фермента – активатора плазминогена. Дипиридамолом оказывает вазодилатирующий эффект за счет активации синтеза простаглицина и усиления синтеза оксида азота в эндотелии [19]. Доказано его позитивное влияние у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, которая является важным звеном патогенеза при цереброваскулярной патологии [20]. Современные исследования продемонстрировали противовоспалительное действие дипиридамола, что может использоваться во вторичной профилактике инсульта и прогрессирования когнитивного дефицита, независимо от антиагрегантного эффекта [21].

Значимым аспектом действия дипиридамола является активация ангиогенеза, увеличение плотности капилляров и интенсивности коллатерального кровотока. Препарат инициирует кровоток в старых коллатералах и стимулирует образование новых. В сочетании с коррекцией эндотелиальной дисфункции это способствует восстановлению мозгового кровотока, уменьшению повреждения нейронов и потенциально сохранению когнитивного статуса.

Дипиридамолом усиливает коронарное кровообращение, улучшая кровоснабжение миокарда кислородом, что может быть дополнительно использовано у пациентов с коронарной патологией – серьезнейшим фактором риска развития когнитивного снижения. У большинства пациентов хроническая ишемия головного мозга развивается на фоне выраженной артериальной гипертензии, что требует назначения гипотензивной терапии. При совместном назначении дипиридамола с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента гипотензивный эффект последних потенцируется, в отличие от совместного назначения с аспирином, который его снижает.

Все вышеперечисленное позволяет считать обоснованным использование препарата у больных

с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными расстройствами. Очень важно, что дипиридамолом не повышает риск геморрагических инсультов и обеспечивает дозозависимый управляемый антиагрегантный эффект, который не уступает таковому аспирина. В европейском исследовании ESPS-2 с участием 6602 пациентов на протяжении двух лет

применялись аспирин (50 мг/сут.), дипиридамолом (400 мг/сут.), их комбинация и плацебо. На фоне монотерапии дипиридамолом риск инсульта снижался на 16%, что было достоверно сравнимо с результатами, полученными при монотерапии аспирином (снижение риска инсульта на 18%) [22]. Таким образом, дипиридамолом (Курантил) может быть рекомендован в каче-

стве препарата выбора у пожилых пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, развившимися на фоне артериальной гипертензии (совместно с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у больных с перенесенным ранее инсультом, а также при невозможности контроля гемостаза и высоком риске геморрагических осложнений. ■

## Список литературы

1. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology*. 2000. Vol. 54. №11. Suppl. 5. P. 10–15.
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. №9963. P. 117–171.
3. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. №5. С. 4–10.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: МЕДпресс-информ, 2013.
6. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guide-line // *Eur. J. Neurol*. 2007. Vol. 14. №1. P. 1–26.
7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Структура когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. №8. С. 119–120.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации. – М., 2010.
9. Ritter M., Dittrich R., Ringelstein E. Silent brain infarcts // *Nervenarzt*. 2011. Vol. 82. №8. P. 1043–1052.
10. Weber R., Weimar Ch., Wanke I. et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) imaging substudy // *Stroke*. 2012. Vol. 43. №2. P. 350–355.
11. Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко А.Р. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями // *Неврологический вестник*. 2014. Т. XLVI. №2. С. 8–12.
12. Godin O., Maillard P., Crivello F et al. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study // *Cerebrovasc. Dis*. 2009. Vol. 28. №2. P. 177–184.
13. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. №9. С. 10–16.
14. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T. et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Stroke*. 2014. Vol. 45. №5. P. 1342–1348.
15. Viswanathan A., Macklin E.A., Betensky R. et al. The influence of vascular risk factors and stroke on cognition in late life: analysis of the NACC Cohort // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2015. [Epub. ahead ofprint].
16. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet Glob. Health*. 2013. Vol. 1. №5. P. 259–281.
17. Рекомендации по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI), 2008 // [www.congrewswitzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Russian.pdf](http://www.congrewswitzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf)
18. Williams P.S., Rands G., Orrel M., Spector A. Aspirin for vascular dementia // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000. Vol. 4. CD001296.
19. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipiridamole // *Stroke*. 2005. Vol. 36. №10. P. 2170–2175.
20. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipiridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res*. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
21. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipiridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost*. 2013. Vol. 109. №2. P. 280–289.
22. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study 2. Dipiridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci*. 1996. Vol. 143. №1–2. P. 1–13.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Курантил® N25

ПК-ЛС-5N011977 от 02.09.2013 г.

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от 02.10.2015 г.  
№876

## Торговое название

Курантил® N25

## Международное непатентованное название

Дипиридамола

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг

## Состав

Одна таблетка содержит  
*активное вещество* – дипиридамола 25 мг,

*вспомогательные вещества:*

*состав ядра:* крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, натрия крахмала гликолят (тип А), желатин, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

*состав оболочки:* гипромеллоза, тальк, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), хинолиновый желтый (Е 104), эмульсия симетикона

## Описание

Желтые круглые плоскоцилиндрические таблетки, покрытые пленочной оболочкой, имеющие почти плоскопараллельные поверхности

## Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Дипиридамола.  
Код АТХ В01АС07

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

После перорального введения дипиридамола быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (большая часть – в желудке и частично – в тонкой кишке).

После перорального приема максимальная концентрация дипиридамола в плазме достигается через 1 час. Дипиридамола почти полностью связывается с белками плазмы. Он накапливается в сердце и в эритроцитах, а метаболизируется – в печени путем связывания с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 20–30 минут. Выводится дипиридамола с желчью в виде моноглюкуронида.

### Фармакодинамика

Курантил® N25 оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию. Препарат обладает мягким сосудорасширяющим действием.

Механизм, по которому дипиридамола оказывает ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов, может быть обусловлен ингибированием поглощения аденозина (являющегося ингибитором реактивности тромбоцитов), ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов или стимуляцией высвобождения простаглицлина (PGI<sub>2</sub>).

Дипиридамола тормозит поглощение аденозина эндотелиальными клетками, эритроцитами и тромбоцитами. Так, после применения дипиридамола, наблюдали повышенную концентрацию аденозина в крови, снижалась обеспечиваемая им агрегация тромбоцитов и тромбообразование. Кроме того, усиливался вазодилатирующий эффект аденозина.

Фермент фосфодиэстераза разрушает ингибирующий агрегацию циклический аденозинмонофосфат (ц-АМФ) в тромбоцитах. Дипиридамола ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, приводя к накоплению в них ц-АМФ.

## Показания к применению

- лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу
- профилактика артериальных и венозных тромбозов, а также их осложнений
- профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца

## Способ применения и дозы

Если не предписано иное, то действуют следующие указания по дозировке:

Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется прием 75–225 мг дипиридамола/сутки (3–9 таблеток Курантила® N25, покрытых пленочной оболочкой), распределенных на несколько приемов. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 600 мг дипиридамола/сутки.

Для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения рекомендуется прием 3 таблеток Курантила® N25 3–6 раз в день (225–450 мг дипиридамола). Максимальная доза дипиридамола не должна превышать 450 мг/сутки (соответствует 18 таблеткам Курантила® N25, покрытых пленочной оболочкой).

Терапию следует начинать с постепенно нарастающих доз, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимать натощак, не раскусывая и не разламывая их, а также запивая жидкостью.

Продолжительность лечения и дозу следует устанавливать в зависимости от индивидуальной потребности и переносимости.

Курантил® N25 подходит для проведения длительного лечения.

## Побочные действия

Побочные реакции, возникающие во время применения Курантил® N25 в лечебных дозах, как правило слабые и преходящие

*Иногда*

- рвота, понос, тошнота
- головокружение, головная боль (включая головную боль сосудистого происхождения) и боли в мышцах (обычно эти побочные эффекты исчезают при более длительном применении Курантила® N25)

*Редко*

- реакции повышенной чувствительности по типу быстро преходящей кожной сыпи и крапивницы

*Единичные случаи*

- увеличение склонности к кро-

- вотечениям во время или после хирургического вмешательства
- обострение ишемической болезни сердца
- стенокардия
- инфаркт миокарда

#### Частота неизвестна

- боли в эпигастрии
- сердцебиение, тахикардия, брадикардия, «приливы» крови к лицу, синдром коронарного обкрадывания (при использовании доз более 225 мг/сут.)
- тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, повышение склонности к кровотечениям
- слабость, ощущение заложенности уха, шум в голове, артрит, ринит
- в результате возможного сосудорасширяющего действия, Курантил® N25 в высоких дозах может вызвать гипотензию, чувство жара и тахикардию, особенно у пациентов, принимающих другие сосудистые препараты
- было показано, что дипиридамола может входить в состав камней желчного пузыря.

### Противопоказания

- недавно перенесенный инфаркт миокарда
- нестабильная стенокардия
- распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий
- субаортальный стеноз
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- артериальная гипотензия, коллапс
- тяжелые нарушения сердечного ритма
- геморрагические диатезы
- заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- период лактации

### Лекарственные взаимодействия

Ксантиновые производные (содержатся, например, в кофе и чае) могут ослаблять сосудорасширяющее действие Курантила® N25. Необходимо учитывать, что при одновременном применении Ку-

рантила® N25 и антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля усиливаются антитромботические свойства последних. Если Курантил® N25 применяется одновременно с ацетилсалициловой кислотой или антикоагулянтами, то необходимо учитывать информацию о риске и несовместимости данных лекарственных средств.

Дипиридамола может усиливать действие гипотензивных препаратов.

Дипиридамола может ослаблять холинергические свойства ингибиторов холинэстеразы.

Применение антацидов может снизить эффективность Курантила® N25. β-лактамы антибиотики, тетрациклин и хлорамфеникол усиливают эффект дипиридамола.

Дипиридамола увеличивает концентрацию аденозина в плазме крови и усиливает его сосудорасширяющее действие. Если существует настоятельная необходимость в совместном применении с дипиридамолом, дозировка аденозина подлежит коррекции. Дипиридамола может также подавлять всасывание флударабина и снижать его эффективность.

Дипиридамола может вызвать незначительное увеличение всасывания дигоксина.

### Особые указания

#### Беременность

Безопасность применения Курантила® N25 при беременности не установлена в связи с этим препарат не следует применять во время беременности, особенно в первом триместре, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для пациентки больше возможного риска для плода. Курантил® N25 содержит лактозу поэтому не рекомендуется пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

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

Даже при надлежащем применении Курантил® N25 может косвенным образом влиять на способность к вождению транспортных средств и обслуживанию машин, поскольку в результате падения кровяного давления может наступить изменение реакции.

### Передозировка

*Симптомы:* общая вазодилатация, сопровождающаяся гипотонией, жа-

лобы, характерные для стенокардии, тахикардия, чувство жара, покраснение лица, слабость и головокружение, беспокойство.

*Лечение:* симптоматическая терапия при пероральной интоксикации:

- удаление токсина (промывание желудка, вызывание рвоты),
- меры по уменьшению всасывания.

Дилатирующее действие Курантила® N25 можно купировать медленным внутривенным введением аминофиллина (50–100 мг в течение 60 сек). Если после этого жалобы, связанные со стенокардией, сохраняются, то возможно применение нитроглицерина сублингвально.

### Форма выпуска и упаковка

По 120 таблеток помещают во флаконы бесцветного стекла вместимостью 30 мл с полиэтиленовыми пробками. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)  
Глиникер Берг 125 D-12489 Берлин, Германия

### Владелец регистрационного удостоверения

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

### Организация-упаковщик

Менарини – Фон Хейден ГмБХ, Германия

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по поводу качества продукции (товара):*

Представительство  
АО «Берлин-Хеми АГ» в РК  
Тел.: +7 (727) 244-61-83,  
244-61-84, 244-61-85  
Факс: +7 (727) 244-61-80  
Адрес электронной почты:  
Kazakhstan@berlin-chemie.com

# Цервикалгия у пациентов с мигренью



А.С. Зенкевич, Е.Г. Филатова – профессор, Н.В. Латышева – доцент  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра нервных болезней ИПО,  
г. Москва

Обследовано 103 пациента с мигренью без ауры. Боль в шее отмечалась у 33,5%. У пациентов в группе с эпизодической мигренью (ЭМ) боль в шее встречалась реже, чем у пациентов с хронической мигренью (ХМ): ЭМ – 14,2%, ХМ – 53,03% ( $p=0,019$ ). У пациентов с ХМ боль в шее является компонентом патогенеза заболевания. Предполагается несколько патофизиологических механизмов взаимоотношения мигрени и боли в шее. Мышцы шеи и области краниовертебрального перехода являются источниками поступления ноцицептивных импульсов в ЦНС, то есть источником периферической сенситизации, что способствует хронизации боли (в т.ч. мигрени). В свою очередь, мышечная дисфункция в этих мышцах может являться отражением центральной сенситизации и нарушения нисходящего контроля боли при ХМ. Показана эффективность комплексной терапии, направленной не только на профилактику мигрени, но и на лечение цервикалгии, в частности для снижения частоты мигренозных приступов.

**Ключевые слова:** мигрень, миофасциальный болевой синдром, боль в шее, напряжение в шее, цервикалгия.

A.S. Zenkevich, E.G. Filatova – Professor, N.V. Latisheva – Ph.D.  
Sechenov Moscow State Medical University

## Cervicalgia in patients with migraine

103 patients suffering from migraine with aura were examined. 33,5% of them experienced neck pain. The subjects with chronic migraine suffered from neck pain more often than subjects with episodic migraine EM – 14,2% vs. CM – 53,03% ( $p=0,019$ ). Neck pain in CM is a part of pathogenesis. The article describes several pathophysiological way of connection between migraine and neck pain. Neck and craniovertebral junction muscles can be a source of nociceptive impulses to CNC, thus a source of peripheral sensitization, that contributes to pain chronization (including migraine). In turn muscle dysfunction in these muscles can reflect central sensitization and disturbance of downward control in CM. The effectiveness of complex therapy of migraine prophylaxis and cervicalgia on frequency of migraine attacks is shown.

**Keywords:** migraine, myofascial pain syndrome, neck pain, neck tension, cervicalgia.

### Вступление

Боль в шее является распространенной проблемой. По данным эпидемиологических исследований показано, что боль в шее хотя бы раз в жизни испытывали до 86% населения. Распространенность цервикалгии в популяции достигает 38%, при этом ежегодная заболеваемость составляет до 21%. Чаще страдают люди среднего возраста, преимущественно женщины, проживающие в странах с более высоким уровнем дохода [1–3]. Известно множество причин возникновения боли в шее. Это проблемы, связанные с позвоночником: различные дегенеративные

заболевания позвоночника, такие как остеохондроз, остеоартроз, а также травмы шеи [4]. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника могут привести к компрессионным нарушениям корешков и их артерий, спинного мозга, а также позвоночной артерии. Возникает различная неврологическая симптоматика, сопровождающаяся болевым синдромом. Однако много чаще компрессионных развиваются рефлекторные расстройства, проявляющиеся в виде цервикалгий преимущественно подострого и хронического характера. Источником болевых импульсов явля-

ются рецепторы, расположенные в фиброзном кольце диска, задней продольной связке, капсуле суставов и др. Важным источником боли служат тонически напряженные мышцы. Цервикалгия может протекать с иррадиацией в руку, голову, грудную клетку [5]. В отечественной литературе на протяжении многих лет говорится об остеохондрозе как об основной причине боли в спине, в том числе и в шее [6, 7].

Напротив, по данным американской клиники Майо (Mayo Clinic), наиболее частыми причинами боли в шее являются напряжение мышц, возникающее

в результате динамических и длительных статических движений, а с возрастом и различные заболевания позвоночника, такие как остеоартроз. Реже выделяется цервикалгия в результате вертеброгенной и травматической компрессии нервов, и, наконец, причиной могут быть другие соматические заболевания (ревматоидный артрит, рак, менингит) [8].

В последнее время показано, что дегенеративные изменения позвоночника не всегда коррелируют с болевым синдромом в шее. Так, зачастую даже проводимые оперативные вмешательства по поводу компрессии нервов далеко не всегда приводят к желаемому результату и избавляют от болевого синдрома [9]. Некоторыми авторами уже показано, что в патогенезе боли в области шеи могут принимать участие различные механизмы; в связи с многофакторностью необходим комплексный подход к цервикалгии как в диагностике, так и в лечении [10].

В клинической практике прослеживается тесная связь боли в области шеи и головной боли (ГБ). Боль в шее может быть причиной вторичной ГБ – цервикогенной головной боли (ЦГБ), обсуждается также связь цервикалгии с первичными ГБ, такими как головная боль напряжения (ГБН) и мигрень [11].

Ранее для обозначения взаимосвязи патологии в области шеи и ГБ использовали преимущественно два термина: шейная мигрень или синдром Барре-Льеу. Этот синдром описан J.A Barre, французским невропатологом в 1925 г. и Y.Ch. Lieou, китайским врачом, в 1929 г. Другие названия этой формы: задний шейный симпатический синдром или синдром позвоночной артерии. Синдром связан с раздражением симпатического сплетения позвоночной артерии, проходящей в канале, образованном отверстиями в поперечных отростках шейных позвонков. К причинам относят изменения шейного от-

дела позвоночника, связанные с остеохондрозом и деформирующим спондилезом, а также нестабильность позвонков шейного отдела позвоночника. Название «шейная мигрень» связано с характерными приступами ГБ пульсирующего характера по типу гемикрании. Приступы ГБ могут сочетаться с ретроорбитальной болью, нарушением зрения, напоминающим ауру офтальмической мигрени, а также с парестезиями (чаще односторонними) в области шеи и головы с проходящим головокружением, звоном в ушах. Приступы могут провоцироваться сгибанием или разгибанием головы, неудобным положением шеи и головы, в частности во время сна, чем будят пациента [13].

Однако в начале 80-х гг. XX века в международную практику был введен термин «цервикогенные головные боли». В настоящее время ЦГБ рассматриваются как неспецифический симптомокомплекс, этиологически и патогенетически связанный с патологией различных анатомических образований в шейном отделе. К источникам формирования ЦГБ относятся: верхние шейные мышцы, сухожилия; унковертебральные сочленения; фасеточные суставы; периост, связки; диск СI–СII; вертебральная и внутренняя сонная артерии; твердая мозговая оболочка верхнего отдела спинного мозга [14]. Клинически для ЦГБ характерна унилатеральность, боль средней или выраженной интенсивности тупого характера (острая или пульсирующая реже). Как правило, приступ начинается в области шеи, после чего переходит на затылок и далее уже захватывает глазнично-лобно-височную область. В большинстве случаев приступ ЦГБ более длительный, чем мигренозный приступ. Также, для ЦГБ характерна быстрая хронизация. Самыми важными диагностическими критериями являются симптомы вовлечения шеи: травмы шеи в анамнезе (особенно, хлыстовая травма

шеи), а также возникновение боли, связанное с движением или напряжением в шее. Вместе с тем необходимо уделить внимание обнаружению триггеров в шее или в области краниовертебрального перехода во время осмотра. Обнаружение триггеров возможно как при пальпации, так и при проведении специальных диагностических тестов, например, ротационного теста, или пункции сухой иглой.

Термин «цервикогенные головные боли» заменил устаревшие названия: шейная мигрень и синдром Барре-Льеу. Было показано, что среди хронических односторонних головных болей ЦГБ достигают 15–20% [12].

Согласно последней версии Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3), бета-версия от 2013 г. [14], ЦГБ входят в группу вторичных ГБ или боли в лице, связанных с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носа, придаточных пазух носа, зубов, рта или прочими структурами лица и шеи, и относятся к пункту классификации 11.2: «Головная боль, связанная с заболеваниями шеи».

В последние годы также проводятся эпидемиологические исследования, показывающие, что боль в шее часто сопровождает первичную ГБ. Так, например, по данным одного из популяционных исследований, распространенность боли в шее в течение года была выявлена у 68,4% лиц. При этом у пациентов с первичной формой ГБ значительно выше, чем без нее: 85,7% vs 56,7%. Так, при каждом типе ГБ распространенность боли в шее выглядела следующим образом: мигрень + ГБН – 89,3%, ГБН – 88,4%, мигрень – 76,2% [15].

Однако, несмотря на возросший интерес к проблеме взаимосвязи цервикалгии и первичных ГБ, о возможных патогенетических механизмах связи боли в шее и мигрени говорится не так много. Целью нашей работы был анализ распространенности боли

в шее при эпизодической и хронической мигрени для изучения механизмов коморбидности.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 103 пациента с мигренью без ауры: 61 пациент с хронической мигренью (ХМ) и 42 пациента с эпизодической мигренью (ЭМ), средний возраст составил 36,5 лет. Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3, бета-версия [15]. Боль в шее определялась в результате клинико-неврологического осмотра и анамнестически.

Всем пациентам был проведен неврологический осмотр для исключения вторичного характера ГБ, в том числе ЦГБ, а также компрессии корешков и других структур на шейном уровне. Афферентная сфера оценивалась при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [17], качество жизни оценивалось по шкале Headache Impact Test (HIT-6) [18]. Интенсивность мигренозных приступов оценивалась с помощью ВАШ. Болезненность перикраниальных мышц, мышц области краниовертебрального перехода и мышц шеи оценивалась пальпаторно по методу Дженсена [19]. Мы оценивали болезненность в 3 точках с двух сторон (справа и слева): грудинно-ключично-сосцевидная мышца ближе к месту прикрепления к сосцевидному отростку; порции трапециевидной мышцы на шее в области краниовертебрального перехода и

ниже, в верхней части спины. Рассчитывалась чувствительность в баллах, от 0 до 3 по отдельности в каждой точке и в сумме – максимум 18 баллов. Для оценки ноцицептивных и антиноцицептивных звеньев тригеминальной системы исследовали порог боли R3 компонента мигательного рефлекса (МР) и порог боли ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР). Методика исследования была описана ранее [19].

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.0.228.2.

Все участники исследования подписали протокол информированного согласия согласно требованиям Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России».

### Результаты

Пациентов, участвующих в исследовании, мы разделили на группы: с редкой ЭМ – РЭМ (до 4 дней в месяц), с частой ЭМ – ЧЭМ (от 5 до 14 дней в месяц) и ХМ (от 15 дней в месяц).

По клинико-демографическим характеристикам, за исключением частоты ГБ, пациенты с РЭМ, ЧЭМ и ХМ не сильно различались между собой (табл. 1). Средняя частота ГБ в группе ХМ составила 24,9±4,8 дня в месяц, в группе ЧЭМ 9,1±6,4 дня в месяц и в группе РЭМ – 2,5±0,9 дня в месяц. РЭМ дебюти-

ровала несколько в более позднем возрасте и пациенты имели меньший индекс массы тела. Больные с ХМ наоборот имели наибольший ИМТ по сравнению с пациентами с ЭМ.

Известно, что функция противоболевых систем при частой ЭМ нарушена в той же мере, что и при ХМ [20], в связи с этим дальнейший анализ мы проводили в двух группах: РЭМ с частотой ГБ менее 4 дней в месяц и ЧЭМ+ХМ от 10 дней с ГБ в месяц.

Уровень тревоги по шкале HADS в группе ХМ+ЧЭМ был несколько выше, чем при РЭМ, и соответствовал субклинической выраженности тревоги. Уровень депрессии при ХМ+ЧЭМ также был выше, чем при РЭМ, однако в среднем находился на верхней границе диапазона отсутствия достоверно выраженных клинических симптомов депрессии. Также у всех пациентов, согласно опроснику HIT-6, ГБ оказывала серьезное влияние на уровень качества жизни, особенно в группе ЧЭМ+ХМ (61±6 баллов). Отличия по всем показателям носили статистически достоверный характер (p<0,05).

По сравнению с нормальными значениями, представленными ранее, у наших пациентов из групп с ЧЭМ и ХМ были достоверно более низкие значения порога боли R3 компонента МР, что является признаком центральной сенситизации. Также были признаки дефицита антиноцицептивных влияний в виде снижения

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Мигрень	N	Пол	Возраст (лет)	Частота ГБ (дней в месяц)	Длительность ГБ (лет)	Возраст начала ГБ (лет)	Индекс массы тела (ИМТ)
ХМ	61	М – 7 Ж – 54	36,6±10	24,9±4,8* <sup>‡</sup>	20±12,9	17,7±7,6	24,9±5,3* <sup>‡</sup>
ЧЭМ	20	М – 2 Ж – 18	34,6±11	8,5±2,4* <sup>‡</sup>	17,7±9,9	15,2±3,7 <sup>#</sup>	21,9±3,4 <sup>‡</sup>
РЭМ	22	М – 4 Ж – 18	35,5±13	2,5±0,9* <sup>#</sup>	14,5±15	19,3±6,8 <sup>#</sup>	21,5±3,6*

\* Статистически достоверные отличия, p<0,05 между РЭМ и ХМ;

<sup>#</sup> статистически достоверные отличия, p<0,05 между РЭМ и ЧЭМ;

<sup>‡</sup> статистически достоверные отличия, p<0,05 между ХМ и ЧЭМ.

Таблица 2. Состояние антиноцицептивных систем у пациентов с ЧЭМ и ХМ

ХМ (N=31)	ХМ (N=31)	ЧЭМ (N=11)	p
ПБ НФР (мА)	6,55±3,73	5,26±2,64	0,05
ПБ R3 МР (мА)	1,61±2,45	1,8±0,59	

Таблица 3. Выраженность мышечно-тонического синдрома по Дженсен

Точка по Janssen	РЭМ при пальпации n=20	ЧЭМ+ХМ (баллы при пальпации) n=78	p
Трапецевидная мышца, порция сзади на шее, справа	0,6±0,7	1,8±0,9	0,000002
Трапецевидная мышца, порция сзади на шее, слева	0,5±0,6	1,7±0,8	0,000000
Область сосцевидного отростка, справа	0,2±0,4	1,2±0,7	0,000001
Область сосцевидного отростка, слева	0,1±0,3	1,2±0,7	0,000000
Порция трапецевидной мышцы (верх спины), справа	0,7±0,6	1,8±0,8	0,000002
Порция трапецевидной мышцы (верх спины), слева	0,6±0,5	1,6±0,7	0,000003
Общий счет	2,5±2,4	9,07±4,6	0,000000

Таблица 4. Выраженность мышечно-тонических нарушений по Дженсену на болевой и безболевой стороне

Показатель	Болевая сторона n=19	Безболевая сторона n=19	p
Горизонтальная порция трапецевидной мышцы	1,77±1,06	1,77±1,06	1,0
Область сосцевидного отростка	1,15±0,95	1,16±0,85	0,9
Вертикальная порция трапецевидной мышцы	1,72±1,01	1,61±0,91	0,7
Общий балл	4,25±3,04	4,10±2,82	0,8

порога боли НФР. В свою очередь, по данным литературы известно, что при РЭМ значения порогов R3 МР и порогов боли НФР меняются в приступный и межприступный период [21, 22].

Вместе с тем нами не было получено статистически достоверной разницы в значениях НФР и МР между ЧЭМ и ХМ (табл. 2).

Мы оценили частоту встречаемости боли в шее у всех пациентов с мигренью, она составила 33,5%. При этом у пациентов в группе с ЭМ боль в шее встречалась реже, чем у пациентов в группе с ХМ – 14,2% vs 53,03% (p=0,019). Также выраженные различия отмечены в группе РЭМ по сравнению с ЧЭМ и ХМ – 9,09% vs 45,34% (p=0,001).

При клиническом неврологическом обследовании органической неврологической патологии,

свидетельствующей о наличии компрессии нервных структур или сосудов на шейном уровне, обнаружено у пациентов с мигренью не было. Кроме того, пациенты, имеющие ЦГБ, согласно критериям МКГБ-3, бета-версия, были исключены из исследования. Боль в шее была обусловлена наличием мышечно-тонических нарушений в мышцах шеи и верхнего плечевого пояса.

Выраженность мышечно-тонических нарушений мы оценивали пальпаторно по методу Дженсен: болезненность и чувствительность мышц шеи и перикраниальных мышц, в отдельных точках и в целом по сумме баллов (от 0 до 3 в каждой точке). Болезненность и напряжение мышц шеи при суммировании баллов было значительно выше у пациентов с ХМ, по сравнению с ЭМ: 3,85 vs 10,28

(p=0,000000). При этом, в группах РЭ и ЧЭМ+ХМ разница была также высока: 2,57 vs 9,07 (p=0,000000) (табл. 3).

Также мы рассмотрели возможную связь болевого синдрома в шее с той или иной стороны со стороной ГБ у наших пациентов. Анамнестически было выявлено, что ГБ у пациентов с ХМ и ЧЭМ носила в большинстве случаев двусторонний характер, либо начиналась с одной или другой стороны или с затылка, а затем переходила на всю голову. Латерализованную ГБ преимущественно справа удалось выявить только у 12 пациентов, а преимущественно слева – у 7, то есть, в целом у 19 пациентов (24,35%) из группы ЧЭМ+ХМ. Мы проанализировали выраженность мышечно-тонических нарушений по Дженсену на болевой и безболевой стороне (табл. 4).

Таблица 5. Сравнение эффективности комплексной терапии и фармакологического лечения пациентов с ХМ

Показатель	До лечения дн/мес.	Через 1 мес. дн/мес.	Через 3 мес. дн/мес.	Через 6 мес. дн/мес.
Мануальная терапия + фармакотерапия, n=16	26,06±5,3	13,9±3,9	8,41±4,2	2,4±1,5
Фармакотерапия, n=22	24,86±6,5	20,52±7,42	14,25±7,6	11,3±5,4
p	0,55	0,003	0,02	0,004

Как видно из полученных данных, корреляции стороны боли и выраженности напряжения мышц у пациентов с ЧЭМ и ХМ нами не выявлено.

При РЭМ боль в шее нами была отмечена только у 2 пациентов. Латерализованная ГБ была у 12 (54,54%). И мы также не выявили связи между стороной ГБ и стороной напряженности и болезненности мышц шеи.

Результаты терапии пациентов с ХМ представлены в табл. 5. Комплексную терапию, учитывающую наличие мышечно-тонических нарушений в области шеи: стандартную фармакотерапию в сочетании с мануальной терапией получали 16 пациентов с ХМ; исключительно фармакологическое лечение – 22 пациента.

Представленные данные демонстрируют достоверно более выраженное снижение числа дней с ГБ на протяжении всех 6 месяцев наблюдения при комплексной терапии.

### Обсуждение

В нашей работе мы рассмотрели связь боли в шее и мигрени, а также возможные патогенетические механизмы. Нами было показано, что боль в шее у обследованных пациентов с мигренью без ауры встречалась с частотой 33,5% и почти не отличалась от средних популяционных данных – 38%. Однако различная представленность боли в шее была нами отмечена в зависимости от частоты мигрени: при РЭМ она была значительно достоверно реже, чем при ЧЭМ и ХМ. Известно, что, по данным крупного эпидемиологического исследования AMPР, у пациентов с частотой мигрени выше 10 дней в месяц на-

блюдался значительно более высокий уровень инвалидизации [23]. Также, по данным Katsarava et al., вероятность хронизации мигрени в течение 1 года в 10 раз выше при исходной частоте мигрени 10–14 дней в месяц по сравнению с пациентами с более низкой частотой мигрени [24]. В нашем исследовании у пациентов с РЭМ мигренью боль в шее, напряжение и болезненность мышц шеи встречаются почти в 5 раз реже, чем у пациентов с ЧЭМ и ХМ: 9,09% vs 45,34% (p=0,001). Анамнестические данные были подтверждены пальпаторно – сумма баллов по Janssen выглядела так: 2,5±2,4 vs 9,07±4,6 (p=0,000000). Наряду с более частыми мышечно-тоническими нарушениями для пациентов с ЧЭМ и ХМ были характерны более выраженные тревога и депрессия по шкале HADS, а также более высокая инвалидизация.

В литературе имеется множество гипотез, объясняющих высокую коморбидность цервикалгии и мигрени. Анатомические и нейрофизиологические исследования у животных и людей подтвердили функциональную схожесть афферентных путей шеи и афферентного пути тройничного нерва. В 1961 г. F. Kerr была предложена гипотеза, объясняющая причину ЦГБ [25]. В гипотезе говорилось о формировании тригемино-цервикальной системы между афферентами тройничного нерва и трех верхних шейных сегментов спинного мозга, которая и служит анатомио-физиологической базой для формирования ЦГБ. В конце XX века P. Goadsby нейрофизиологически доказал эту гипотезу, показав, что стимуляция большого затылочного нерва повышает нейрональную активность в обеих

системах – цервикальной и тригеминальной [26].

Пациенты с мигренью зачастую отмечают боль в шее и в области затылка. Было показано, что нетрудоспособность, связанная с болью в области шеи, увеличилась с нарастанием частоты приступов мигрени. Также у этих пациентов был выше риск хронизации мигрени [27].

Вместе с тем было показано, что даже у пациентов с редкой эпизодической мигренью чаще выявляются миофасциальные триггеры в грудино-ключично-сосцевидной мышце и верхней порции трапециевидной мышцы по сравнению с пациентами без мигрени [28].

Таким образом, при ХМ распространенность цервикалгии значимо превышала этот показатель у пациентов с ЭМ и пациентов, не страдающих ГБ. Также у пациентов с ХМ был в несколько раз более выражен миофасциальный болевой синдром в мышцах шеи.

Кроме того, мы не выявили корреляции стороны ГБ и выраженности мышечно-тонических нарушений. Даже при латерализованной ГБ, которая относительно редко наблюдалась у пациентов с ЧЭМ и ХМ (19 пациентов, 24,3%) выраженность мышечно-тонических нарушений была одинаково представлена как на болевой, так и на безболевой стороне, что исключает их рефлекторное напряжение в ответ на боль и указывает на другие механизмы коморбидности. Кроме того, у наших пациентов с РЭМ латерализованная ГБ встречалась значительно чаще (54,5%) по сравнению с ЧЭМ+ХМ (24,3%), что также указывает на выраженность центральной сенситизации и ее роль в учащении приступов мигрени.

Мы предполагаем рассмотреть несколько возможных патофизиологических механизмов взаимоотношения мигрени и цервикалгии.

С одной стороны, напряженные, болезненные мышцы шеи являются источником поступления ноцицептивных импульсов в ЦНС, то есть источником периферической сенситизации. Хорошо известно, что данный феномен лежит в основе хронизации боли (в частности, мигрени). Исследования последнего десятилетия показали, что при формировании хронической ГБ участвуют не только периферические механизмы, но и центральные, связанные с развитием центральной сенситизации на уровне ядер задних рогов верхних шейных сегментов спинного мозга и тригеминального комплекса вследствие длительной и избыточной ноцицептивной стимуляции с периферии. В соответствии с современными представлениями о хронической ГБ в основе ее патогенеза могут лежать два основных механизма – сенситизация ноцицептивных структур и снижение активности антиноцицептивных отделов ЦНС. Центральная сенситизация является одним из основных механизмов поддержания боли в хроническом состоянии, при ее наличии утрачивается зависимость от периферических пусковых факторов, развивается резистентность к терапии [29]. По данным нейрофизиологических исследований, рядом авторов также было показано, что афферентные импульсы при боли в шее вносят вклад в формирование ГБ у пациентов с мигренью [30].

Снижение порога R3 компонента МР у наших пациентов свидетельствует о нарушении функционального состояния тригеминальных нейронов ствола, что подтверждает наличие центральной сенситизации. А снижение порога боли ноцицептивного флексорного рефлекса говорит о недостаточности супраспинальных антиноцицептивных влияний и дисфункции систем нисходящего контроля боли.

Данные результаты подтверждаются и другими авторами, которые показали, что у людей с мигренью есть нарушения проведения по тригеминальным и цервикальным афферентным путям [31].

При мигрени и боли в шее можно говорить о заинтересованности шейных сегментов спинного мозга, избыточной ноцицептивной стимуляции с периферии и формировании общей тригемино-цервикальной системы, о сенситизации ноцицептивных нейронов тригемино-цервикальной системы, что также подтверждается снижением порога R3 компонента МР.

Увеличение восходящего ноцицептивного потока от напряженных мышц шеи приводит к нарушению функционального состояния тригеминальной ноцицептивной системы, что ведет к усугублению ГБ. При этом антиноцицептивная система не может справиться с усиленным восходящим ноцицептивным потоком. Происходят дальнейшие изменения в работе системы нисходящего контроля боли, что приводит к увеличению мышечного напряжения и грубой дисфункции антиноцицептивных систем, что подтверждается снижением порога ноцицептивного флексорного рефлекса. Таким образом, в формировании болевых ощущений уже играет роль не столько мышечный фактор, сколько изменения функционирования антиноцицептивной системы и центральная сенситизация.

Существование общей тригемино-цервикальной системы важно для понимания механизмов формирования взаимосвязи боли в шее и мигрени, особенно для выбора терапевтической тактики у таких пациентов.

Таким образом, болезненность и напряжение в мышцах шеи у пациентов с мигренью может являться отражением центральной сенситизации и нарушения нисходящего контроля боли. Именно участием центральных механизмов можно объяснить двустороннее напряжение мышц шеи у пациентов с латерализованной болью и отсутствие

корреляции стороны головной боли и стороны цервикалгии.

Эта гипотеза также подтверждается данными нескольких исследований, в которых было показано, что у пациентов с болью в шее снижены пороги боли от давления контралатерально и ипсилатерально по отношению к стороне боли не только в самих мышцах шеи, но и в отдаленных группах мышц [32]. В этом случае даже нормальные, «здоровые» импульсы от мышц шеи воспринимаются как болевые, а напряжение в них является следствием центральной сенситизации и активации моторной коры [33].

Можно заключить, что у большого числа пациентов с ХМ боль в шее является неотъемлемым компонентом патогенеза ХМ. Можно говорить о формировании общего тригемино-цервикального комплекса, патогенетически связывающего ГБ и болевой синдром в шее. Боль в шее способствует хронификации мигрени путем усиления центральной сенситизации, а ХМ, в свою очередь, за счет центральной сенситизации может способствовать напряжению в мышцах шеи и вызывать болевой синдром.

Лечение болевого синдрома в шее и уменьшение напряжения мышц может улучшить результаты лечения ХМ – заболевания, традиционно представляющего сложности для терапии. Уже сейчас некоторые авторы говорят о том, что в лечении боли в шее необходимо использовать комплексный подход [34]. Проведенный нами анализ результатов эффективности стандартной профилактической фармакотерапии и комплексной терапии, включающей мануальную терапию, направленную на уменьшение мышечно-тонических нарушений в шейных мышцах, показал ее более высокую эффективность. Исследование механизмов коморбидности цервикалгии и мигрени открывает новые возможности механизма-ориентированной терапии в лечении этих состояний. ■

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Лечение заболеваний нервной системы», 2015. № 2 (17). С. 36-42.*

# Бренды и генерики – мифы и реальность



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

**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](http://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].

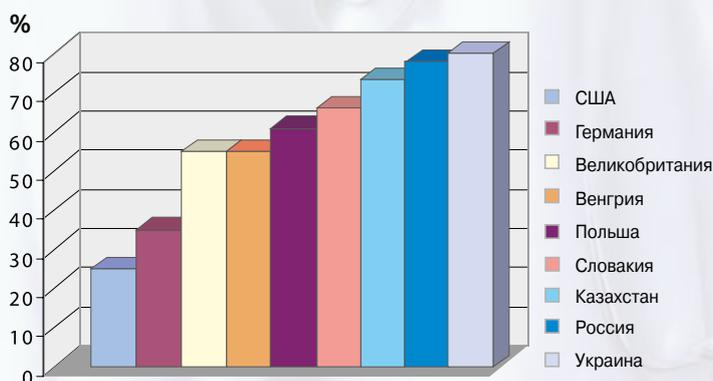
По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инновационный (одноисточниковый, оригинальный, патентованный) препарат – это обычно наиболее подходящий для сравнения препарат, качество, безопасность и эффективность которого хорошо оценены в доклинических и клинических (I–IV фазы) исследованиях 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 дозарегистранных 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, заглянув 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

# Возможности применения холина альфосцерата в анестезиологии и реаниматологии



Г.Н. Бут  
Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний  
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк

**Холинергическая система в организме человека обеспечивает ряд жизненно необходимых функций, и поэтому в настоящее время холинергическую недостаточность рассматривают как основную причину развития когнитивных нарушений и деменции.**

Снижение концентрации ацетилхолина ведет к ремоделированию синапсов, уменьшению плотности рецепторов, дегенерации структур головного мозга, прогрессированию когнитивной дисфункции. Снижение выработки ацетилхолина и блокада синтеза фосфатидилхолина может привести к гибели клетки. Потеря 10% клеточной мембраны опасна для жизнеспособности клеток (Klein J. // J. Neural Transm., 2000).

Для коррекции холинергической недостаточности на сегодняшний день активно применяют препараты, действие которых направлено на преодоление последней. К таким препаратам относятся предшественники холина – лецитин, цитиколин и холина альфосцерат (Глиятон). Предшественники холина используются в лечении многих неврологических заболеваний, включая ишемический и геморрагический инсульт, черепно-мозговую травму. Накоплена крупнейшая доказательная база в отношении применения препаратов данной группы (Saver J.L., UCLA Stroke Center and Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA, 2010).

Глиятон, препарат компании «Фармак», обладает несомненным

преимуществом, так как эффективен в восстановлении уровня ацетилхолина в головном мозге. Принципиальным отличием холина альфосцерата от всех других предшественников холина является способность нормализовать уровень ацетилхолина в острой ситуации – от холина Глиятон отделяет одна неэнергозатратная реакция, в то время как цитиколин – пять энергозатратных. Именно поэтому центральный холинергический препарат Глиятон обладает не только мембраностабилизирующими и противоотечными свойствами, но и пробуждающим эффектом у пациентов в коматозных состояниях.

Глиятон широко применяется при нарушениях сознания (оглушение – кома), острой церебральной патологии, в частности при остром нарушении мозгового кровообращения (инсульт, транзиторные ишемические атаки), черепно-мозговой травме, остром токсическом повреждении головного мозга, при хронической церебральной патологии: хронической цереброваскулярной недостаточности (энцефалопатии и деменции различного генеза), сдавлении головного мозга. Спектр применения препарата Глиятон включает и ятрогенные состояния, к которым относят интрао-

перационную ишемию головного мозга и наркоз, а также патологию периферической нервной системы.

В 2014 году опубликованы данные первых двух лет терапии исследования ASCOMALVA. В нем приняло участие 210 пациентов с ишемическим поражением головного мозга и болезнью Альцгеймера. Пациенты основной группы получали донепезил в дозе 10 мг/сут. и холина альфосцерат в дозе 1200 мг/сут., в группе сравнения назначали донепезил в дозе 10 мг/сут.

Критериями включения в исследование были возраст 56–91 год (средний возраст – 75 лет), показатели по шкалам MMSE 15–24 балла и ARWMC >2 баллов, а также наличие по меньшей мере двух факторов сосудистого риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, наличие в семейном анамнезе случаев кардио- или цереброваскулярных заболеваний). Показатели психометрических тестов по шкалам MMSE и ADAS-cog уже на 3-м месяце исследования продемонстрировали существенное расхождение в полученных данных между группами. В группе пациентов, получавших терапию донепезилом, отмечено динамическое ухудшение показателей, тогда как

лечение в основной группе препятствовало ухудшению оценок по шкалам MMSE и ADAS-cog. Эффект лечения на основе препарата Глиятон в отношении показателей психометрических тестов характеризовался статистической значимостью как после года, так и после двух лет терапии.

При этом по показателям нейропсихиатрического опросника, который определяет степень тяжести состояния пациента (NPI-F), выявлено достоверное улучшение в группе препарата Глиятон. Полученные в исследовании ASCOMALVA данные позволили сделать выводы о том, что восстановление холинергических связей играет важную роль в реабилитации пациентов с цереброваскулярной патологией. Данное исследование доказало положительное влияние препарата Глиятон на неврологический дефицит после инсульта, даже у пациентов с исходным когнитивным дефицитом, на способность сохранять речь, мышление и движение, восстанавливать социальную активность и способность к самообслуживанию после перенесенного инсульта (рис. 1).

Клинический интерес представляют данные о применении препарата Глиятон в анестезиологической практике. Хорошо известно, что длительный выход из анестезии и замедленное восстановление сознания иногда называют послеоперационной комой. Послеоперационные расстройства сознания Дж.К. Денлингер (1985) связывает с тремя основными факторами: длительным действием анестетиков, метаболической энцефалопатией и неврологическими нарушениями. Причинами неврологических изменений, в том числе и длительного восстановления сознания, являются ишемия мозга, внутричерепная гипертензия и отек мозга, внутричерепное кровоизлияние. На сегодняшний день практически все средства для наркоза приводят к изменению перфузии мозга и изменению внутричерепного давления. Труднее всего восстановить сознание после наркоза длительностью

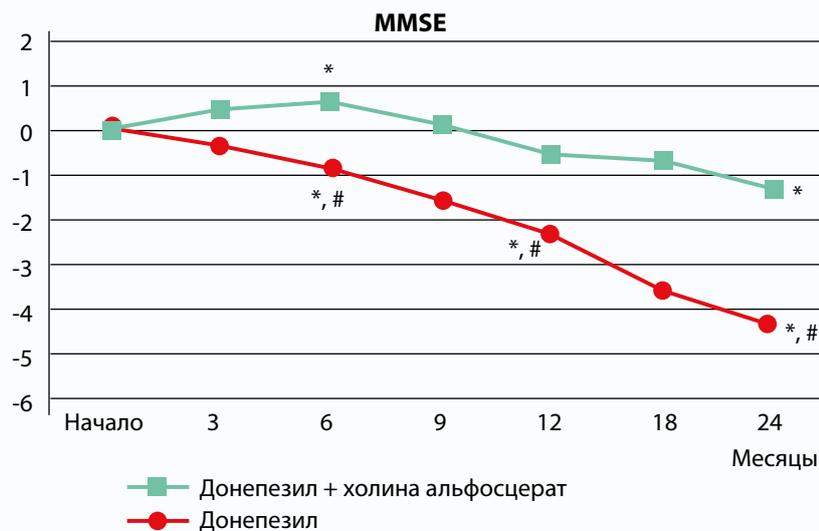


Рисунок 1. Оценка высших психических функций (N=113)

более 3 часов, при наличии тяжелой сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, гипотиреоз), ожирения и анемии, у пациентов, возраст которых превышает 65 лет.

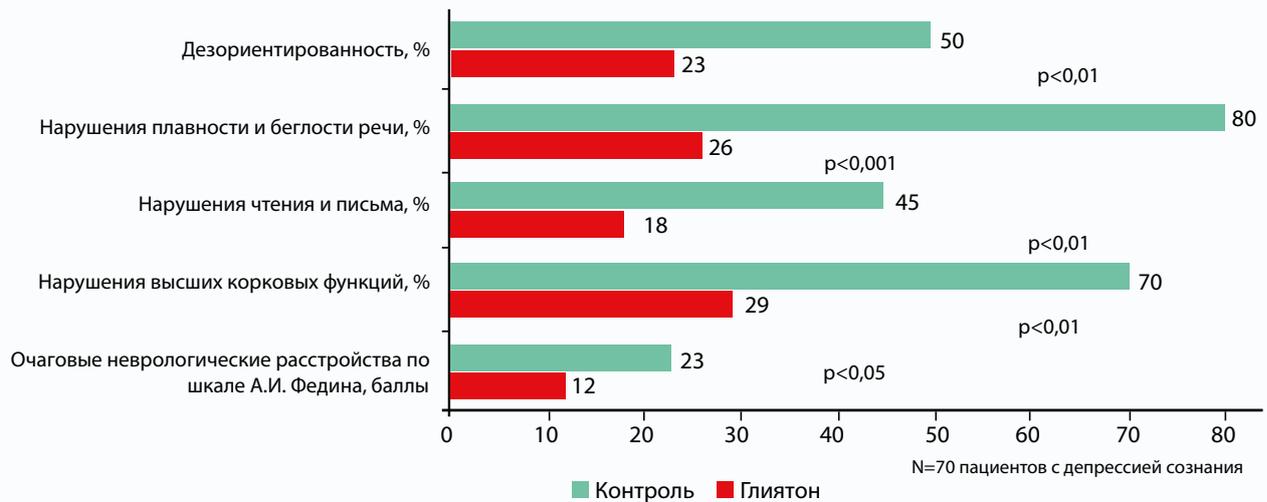
Введение препарата Глиятон для ускорения восстановления сознания показано при анестезиях продолжительностью более 3 часов, после выполнения лапароскопических оперативных вмешательств, операций с длительным (более 60–90 мин.) вынужденным положением больных (положение Тренделенбурга, положение на боку с опущенным головным концом), после проведения наркоза у пациентов старше 65 лет, а также у больных с тяжелой эндогенной интоксикацией любого генеза.

При сравнении восстановления функций в раннем послеоперационном периоде при комбинированной тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) и введении препарата Глиятон в дозе 2000 мг внутривенно капельно в момент накладывания швов на кожу во время оперативных вмешательств на органах брюшной полости у 55 пациентов в возрасте 75±15 лет показано, что восстановление сознания, дыхания, мышечного тонуса и экстубация пациентов происходили намного раньше, чем в группе ТВВА. Про-

буждающий эффект препарата Глиятон связан с восстановлением физиологического уровня ацетилхолина, что приводит к восстановлению высших корковых функций (речь, память, мышление), а также обусловлен стимуляцией нервно-мышечной проводимости, способствуя снижению двигательных нарушений (параличи и парезы), улучшением передачи нервного импульса на уровне синаптической щели. Назначение препарата Глиятон способствует повышению уровня сознания пациента, ранней активации больного, что значительно снижает частоту инвалидизации и повышает способность к самообслуживанию.

Известно, что ацетилхолин был открыт в 1914 году Генри Халлетом Дейлом по его воздействию на миокард. Отто Леви подтвердил нейротрансмиттерное действие ацетилхолина и дал ему название «вагусштоф» (vagusstoff). Оба ученых получили Нобелевскую премию по медицине за свою работу в 1936 году.

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме окончаний холинергических нейронов. Он образуется из холина и ацетил-коэнзима А (митохондриального происхождения) при участии цитоплазматического фермента холинацетилтрансферазы. На долю ацетилхолина в ткани мозга как нейромедиатора приходится 10%.



**Рисунок 2.** Улучшение восстановления речи, памяти и мышления в постреанимационном периоде

Предшественниками холина являются лецитин, холина альфосцерат и цитиколин. Глиатон содержит более 40% метаболитически защищенного холина, который проникает через гематоэнцефалический барьер и служит основным источником для синтеза ацетилхолина в нейронах мозга. Благодаря свойству препарата устранять холинэргическую недостаточность Глиатон широко применяется при таких патологических состояниях, как нарушения сознания (сопор, кома), инсульт и черепно-мозговая травма.

Глиатон применяется при стволовом инсульте, в период восстановительной терапии острого нарушения мозгового кровообращения после проведения тромболитической терапии, в восстановительном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, при длительной общей анестезии во время нейрохирургического оперативного вмешательства, а также в лечении постреанимационной болезни. При восстановительной терапии острого нарушения мозгового кровообращения препарат назначается со 2-х суток после проведения тромболитической терапии.

Согласно результатам исследования, International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, проведенного в 2 этапа (1994–1998 и 1998–2000 гг.), в котором анализировались случаи оперативных вмешательств под наркозом, в том

числе нейрохирургические оперативные вмешательства, ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция наблюдалась у 35% больных младше 40 лет и у 69% больных старше 60 лет. При этом устойчивая когнитивная дисфункция отмечена у 67% лиц молодого и 24% – пожилого возраста.

По данным Н.А. Шнайдер (2007), при проведении у 20 здоровых добровольцев магнитно-резонансной томографии под наркозом без оперативного вмешательства было выявлено снижение перфузии крови во фронтальной коре, височной доле и гиппокампе. Поэтому при длительных оперативных вмешательствах пациентам рекомендовано: после завершения операции непосредственно перед экстубацией введение препарата Глиатон в дозе 1 г внутривенно, в раннем послеоперационном периоде введение препарата в дозе 1 г повторяют, при переводе пациента в отделение рекомендуется переход на пероральный прием препарата в течение 3–6 месяцев. Эффект восстановления сознания связан со способностью препарата Глиатон стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей уже в первые минуты после введения.

Применение препарата Глиатон при коматозных состояниях, особенно при стволовых поражениях мозга, способствует не только повышению уровня сознания и уско-

рению выхода больных из комы, но и восстановлению высших корковых функций: мышления, памяти, речи (рис. 2).

В мета-анализе 14 клинических исследований с участием 4315 пациентов (Amenta F., 2010) степень выраженности побочных эффектов препарата Глиатон была определена как отсутствие значимых неблагоприятных событий. Терапевтические эффекты препарата Глиатон направлены на коррекцию нарушений высших корковых функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния больных, улучшение когнитивных функций.

Таким образом, холина альфосцерат (Глиатон) является непосредственным участником процессов передачи нервных импульсов в холинэргических нейронах головного мозга, ускоряет восстановление ткани головного мозга, улучшает метаболизм.

Клинически Глиатон оказывает пробуждающий эффект, улучшает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции. Препарат восстанавливает сниженный уровень сознания у пациентов в анестезиологической и реанимационной практике. ■

*Список литературы находится в редакции.*



Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 54 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

## Изменение характера и поведения – ранние признаки болезни Альцгеймера

Изменения поведения и личностных особенностей могут быть ранними признаками развития болезни Альцгеймера, возникающими до появления проблем с памятью, – к такому выводу в ходе новой работы, результаты которой представлены на Международной конференции Ассоциации Альцгеймера (Alzheimer's Association International Conference), пришли ученые Университета Калгари (University of Calgary), Канада. На основании полученных данных исследователи разработали опросник, состоящий из 38 пунктов, с помощью которого специалисты смогут своевременно диагностировать изменения поведения у пациентов и оценивать их прогрессирование с течением времени.

Болезнь Альцгеймера – распространенное нейродегенеративное заболевание. Только в США данная патология диагностирована у более чем 5,4 млн человек и это количество, согласно прогнозам специалистов, увеличится в 3 раза в течение следующих 30 лет. Предшественниками заболевания, которые в преобладающем большинстве случаев приводят к развитию болезни Альцгеймера, принято считать возникновение умеренных когнитивных нарушений (УКН), таких как расстройство памяти и навыков мышления. Авторы данной работы предположили, что изменения личности и поведения развиваются до возникновения УКН и могут рассматриваться в качестве раннего признака нейродегенерации.

В своем докладе ученые отметили, что для оценки наличия личностных и поведенческих изменений у пациентов с деменцией они использовали опросник, позволяющий оценить выраженность умеренных когнитивных нарушений (Mild behavioral impairment checklist (MBI-C)). В ходе своей предыдущей работы ис-

следователи доказали, что более 80% пациентов с УКН, отмечающих у себя ухудшение памяти и мыслительных способностей, имели психоневрологические симптомы. В частности, у 77,8% больных выявлено расстройство настроения, у 64,4% – нарушение контроля импульсов, у 51,7% – апатию. Исследователи заметили, что УКН можно рассматривать как частый и клинически значимый синдром, однако поскольку все опросники, используемые для оценки наличия нейропсихиатрических симптомов, были разработаны для лиц с признаками деменции, необходимо проведение дополнительных работ, посвященных созданию подобных опросников для пациентов более молодого возраста без признаков стойких нарушений когнитивных функций. Разработка такой анкеты и стала основной целью данной работы.

Ученые под руководством доктора Захиура Измаила (Zahinoor Ismail), проанализировав возможные вопросы, остановились на 38 пунктах, которые позволяют оценить наличие нейропсихиатрических симптомов при УКН в 5 областях:

- апатия/мотивация;
- настроение/тревожность;
- контроль импульсов/возбуждение/вознаграждение;
- социальная приемлемость;
- мысли/восприятие.

Хотя ученые настаивают на том, что модифицированный опросник должны протестировать специалисты, они полагают, что он может быть полезен для ранней диагностики болезни Альцгеймера, которая еще не сопровождается видимыми изменениями памяти. Более того, они надеются, что данный опросник будет востребован не только в клинической практике, но и при проведении научных исследований, особенно в работах, выполняемых с помощью методов нейровизуализации и посвященных изучению ранних признаков деменции.

Комментируя данную работу, доктор Мария С. Каррильо (Maria S. Carrillo), главный научный сотрудник Ассоциации Альцгеймера, надеется, что результаты, полученные в ходе данной работы, могут стать важным шагом в разработке методов ранней диагностики изучаемого заболевания. Она отметила, что болезнь Альцгеймера является тяжелой патологией, и нарушение памяти рассматривается специалистами как ее клинический признак, в то время как более ранние симптомы, такие как тревожность, спутанность сознания, дезориентация, часто не кажутся им столь явными признаками. С помощью предложенного опросника появляется возможность определения новой клинической стадии заболевания, что может рассматриваться как сдвиг парадигмы при диагностировании нейродегенерации – смещение фокуса из расстройств памяти в сторону поведенческих нарушений.

Whiteman H. (2016) Personality, behavioral changes may signal Alzheimer's. Medical News Today, July 25 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/311874.php>).

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



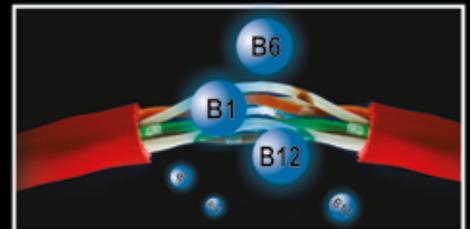
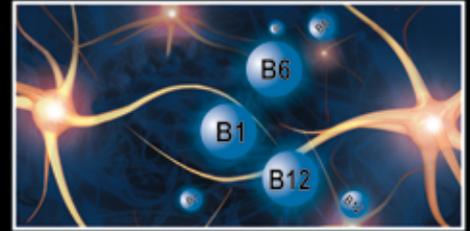
# НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Комбинация витаминов группы В: тиамина гидрохлорид (В<sub>1</sub>), пиридоксина гидрохлорид (В<sub>6</sub>) и цианокобаламин (В<sub>12</sub>)



## Применяется в терапии:

Поясничного синдрома  
Шейного синдрома  
Синдрома кисти и предплечья  
Ишиалгии  
Невритов и невралгий  
Невралгии тройничного нерва  
Межреберной невралгии  
Полинейропатий различного происхождения



## Состав

2 мл раствора содержат:  
тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг  
Одна таблетка содержит:  
тиамина гидрохлорид (В<sub>1</sub>) 100 мг,  
пиридоксина гидрохлорид (В<sub>6</sub>) 200 мг,  
цианокобаламин (В<sub>12</sub>) 0.241 мг

## Способ применения и дозы

**Иньекции:** Препарат вводится только внутримышечно (в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы).  
При тяжелых, острых состояниях: 1 инъекция в день до купирования синдрома.  
При нетяжелых состояниях: 1 инъекция 2-3 раза в неделю.

**Таблетки:** 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

**Иньекции:**  
*Очень редко* <1-10.000 : реакции повышенной чувствительности (в основном в виде кожных проявлений); анафилактические реакции; неврологические расстройства, такие как сенсорная невропатия с потерей рефлексов, атаксия, нарушение поверхностных и глубоких сенсорных функций, симпатоплегия; гиперсекреция соляной кислоты  
**Таблетки:**  
Препарат хорошо переносится больными.  
*Редко:* головная боль, головокружение; тошнота. *Очень редко:* нарушения чувствительности при неправильном применении очень больших доз витамина В<sub>6</sub>; кожные реакции гиперчувствительности в виде зуда и уртикарной сыпи.

## Противопоказания

**Таблетки и инъекции:**  
- повышенная чувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата  
- беременность и период лактации  
**Иньекции:**  
- эритремия, эритроцитоз  
- гипervитаминоз витаминов группы В  
- детский возраст до 18 лет

## Лекарственные взаимодействия

**Иньекции:** Раствор тиамина несовместим с растворами допамина, метоксатрона, пиридоксальфосфата. Цианокобаламин несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов и пиридоксальфосфатом. Комбинация тиамина + пиридоксин + цианокобаламин несовместима с аскорбиновой кислотой, бензилпенициллином, декстрозой, рибофлавином, фенобарбиталом.  
**Таблетки:** С леводопой нейромультивит снижает противопаркинсоническую эффективность леводопы. С этанолом резко снижается всасывание тиамина.

## Особые указания

Нейромультивит, раствор для инъекций нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.  
Таблетки - не рекомендовано лечение высокими дозами препарата в течение более 4 недель в связи с возможным началом неврологических симптомов.

## Условия отпуска из аптек

Иньекции - По рецепту  
Таблетки - Без рецепта



Производитель  
G.L.Pharma GmbH, Австрия, 8502, Ланнах,  
Шлоссплатц 1  
Владелец регистрационного удостоверения  
ООО «ВАЛЕАНТ», Россия  
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, Блок 4Б, офис 1104  
Телефон +7 727 3 111 516, факс +7 727 3 111 517  
Электронная почта: Office.KZ@valeant.com



Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Иньекции - РК-ЛС-5-№020789 от 09.09.2014, действительно до 09.09.2019.  
Таблетки - РК-ЛС-5-№020424 от 28.03.2014, действительно до 28.03.2019

## Идентифицированы молекулярные маркеры шизофрении

Глутамат – один из распространенных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге. Уже сравнительно долгое время научным сообществом обсуждается гипотеза о том, что развитие шизофрении является следствием нарушения глутаматергической системы, а именно – дисфункции N-метил-D-аспартат рецепторов (NMDAR).

В новом исследовании в рамках систематического обзора с мета-анализом, опубликованном в рейтинговом журнале «JAMA Psychiatry», ученые из Королевского колледжа Лондона (King's College London), Великобритания, попытались найти подтверждение этой гипотезы. Авторы провели обзор всех доступных по этой теме научных работ и в окончательный анализ включили 59 наиболее качественных из них.

Главной задачей анализа было сравнение концентрации глутамата и его метаболитов в разных участках мозга. Сравнение их уровня во фронтальных участках, в том числе и в дорсолатеральной префронтальной коре, не показало никаких существенных различий. Однако такие различия, по результатам анализируемых работ, выявили в базальных ганглиях (подкорковые ядра, участвующие в принятии решений относительно выбора действий), медиальной височной доле (долговременная память и другие функции) и таламусе (регуляция сна, бодрствования, сознания). В первом и последнем случае у пациентов с шизофренией был повышен уровень как глутамата, так и его метаболитов, а в височной доле – только метаболитов в сравнении с контролем.

Такое накопление глутамата и его метаболитов, по мнению исследователей, связано с гипофункцией NMDAR. При высокой концентрации, кроме нарушения функции, эти вещества способны оказывать цитотоксическое действие и разрушать нейроны в указанных участках.

В своих выводах ученые рекомендуют фармакологам в разработке новых препаратов для лечения шизофрении опираться на полученные в ходе исследования результаты. Вещества с акцентом действия на снижение глутаматергической нейротрансмиттерной передачи могут иметь значительный терапевтический потенциал.

Merritt K., Egerton A., Kempton M.J. et al. (2016) Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. JAMA Psychiatry, 73(7): 665–674.

Виталий Безшейко  
www.umj.com.ua



## Каким образом стресс увеличивает количество и тяжесть эпилептических приступов?

Ученым давно известна способность стресса повышать частоту и тяжесть приступов у пациентов с эпилепсией. Результаты исследования специалистов Университета Западного Онтарио (University of Western Ontario), Канада, опубликованные на страницах журнала «Science Signaling», проливают свет на механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, а также открывают возможности для разработки новой терапевтической стратегии.

Эпилепсия – неврологическое заболевание, характеризующееся повторными приступами, причиной которых являются внезапные всплески электрической активности головного мозга. Стресс и тревога – хорошо изученные триггеры эпилептических приступов. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что снижение стресса может снизить риск возникновения приступов. Специалисты рекомендуют пациентам с эпилепсией избегать стрессовых ситуаций, однако это не всегда возможно, что подтверждает потребность в разработке новых терапевтических альтернатив. Однако ограниченное понимание механизмов формирования связей между стрессом, тревогой и эпилептическими приступами препятствует эффективной работе ученых в этом направлении.

В текущем исследовании эксперты сосредоточились на анализе активности кортикотропин-рилизинг фактора в мозгу крыс с эпилепсией и без нее. Указанный нейротрансмиттер регулирует поведенческие реакции на стресс. Ученые оценивали, как он влияет на грушевидную (пириформную) долю коры головного мозга – участка, в котором у людей регистрируют активность во время эпилептических приступов. У крыс без эпилепсии кортикотропин-рилизинг фактор снижал активность головного мозга в пириформной доле, при этом у крыс с эпилепсией отмечали обратный эффект. Кортикотропин-рилизинг фактор активировал белок RGS2, который изменял связь между нейронами в пириформной доле, повышая вероятность возникновения приступа.

Whiteman H. (2016) How stress increases seizures for patients with epilepsy. Medical News Today, 15 June (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/310965.php>).

Анна Антонюк  
www.umj.com.ua

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Драмина®

### ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Драмина®

### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Дименгидриат

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 50 мг

### СОСТАВ

Одна таблетка содержит:  
активное вещество – дименгидриат 50 мг,  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, красящий пигмент микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат.

### ОПИСАНИЕ

Круглые таблетки с плоской и гладкой поверхностью белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне, без запаха, горького вкуса.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антигистаминные препараты системного действия. Антигистаминные препараты системного действия. Другие.  
Код АТХ R05AX

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь препарат хорошо всасывается, распределяется по органам и тканям. Действие препарата развивается через 15-30 мин и сохраняется в течение 3-6 часов. Около 75 % препарата связывается с белками плазмы. Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер, выделяется в грудное молоко. Подвергается активному метаболизму первого прохода в печени, главным образом через систему фермента CYP2D6. Период полураспада дименгидриата составляет около 3,5 часов. Выводится из организма с мочой в виде метаболита и в неизменном виде.

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Основное действие дименгидриата – ингибирование ацетилхолина. Блокирует гистаминовые H1-рецепторы и м-холинорецепторы центральной нервной системы. Дименгидриат – это хлоридфенилэнольная соль димидрола, состоящая из 55% димидрола и 45% 8-хлорсалицилата. Димидрол является активным компонентом дименгидриата и имеет десенсибилизирующий эффект на центральную нервную систему (хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер), антихолинэргический, противорвотный, антигистаминный (блокатор H1-рецепторов) и местный обезболивающий эффекты (блокирует лосенные каналы натрия). Предполагается, что антихолинэргические эффекты дименгидриата относятся за ингибирование вестибулярной стимуляции (в более низких дозах действует на отолиты, а в более высоких – на полукружные каналы), которая проявляется во время укачивания при езде и головокружения. Дименгидриат угнетает стимуляцию лобаритета с эффектом, который длится до трех часов. Торможение происходит из-за антихолинэргического эффекта дименгидриата.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- морской и воздушная болезнь
- профилактика и лечение симптомов вестибулярных нарушений (головокружение, тошнота, рвота)
- болезнь Меньера

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для перорального применения. Таблетки следует принимать жевательно после еды, запивая достаточным количеством жидкости.

- детям от 5 лет до 6 лет: 1/2 таблетки (25 мг) каждые 6 - 8 часов при необходимости. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 таблетки (75 мг)
- детям от 7 лет до 14 лет: 1/2 - 1 таблетка (25 - 50 мг) каждые 6 - 8 часов при необходимости. Максимальная суточная доза не должна превышать 3 таблетки (150 мг)
- взрослым и детям старше 14 лет: 1 - 2 таблетки (50 - 100 мг) каждые 4 - 5 часов при необходимости. Максимальная суточная доза не должна превышать 6 таблеток (300 мг)
- взрослым пациентам: 1 таблетка (50 мг) каждые 6 часов.

Для профилактики тошноты, рвоты и/или головокружения, связанных с морской или воздушной болезнью Драмину® следует принимать за 30 минут до запланированной поездки.

Продолжительность курса лечения определяет лечащий врач.

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Определяемые частоты побочных явлений приводятся в соответствии с следующими критериями: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 до <1/10), нечасто (> 1/1000 до <1/100), редко (> 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

#### Очень часто

- вялость
- сонливость
- диурез
- сухость слизистых оболочек, запор, диарея, тошнота, боли в животе
- заложенность носа
- перепады настроения, ажитация, тревожность

#### Нечасто

- нарушение равновесия, нарушение концентрации внимания и памяти (чаще у пожилых), тремор, нарушение координации, спутанность сознания, галлюцинации
- бессонница

#### Редко

- головная боль, нарушения сна, головокружение, ортостатическая гипотензия
- выраженное сердцебиение, тахикардия, синусит
- глюкоза, нарушения зрения, такие как расширение зрачков, нечеткость зрения или диплопия
- шум в ушах
- боль, эритема
- отек в месте введения, отек Квинке
- анафилактический шок

#### Очень редко

- парадоксальная стимуляция центральной нервной системы (особенно у детей)
- гемолитическая анемия, агранулоцитоз, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения или панцитопения
- частота не известны
- потеря аппетита
- кожные аллергические реакции, фотосенсибилизация
- констипационная желтуха
- уменьшение секреции молока; рвота; повышение вязкости бронхиальной секреции; судороги

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к дименгидриату или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к антигистаминным препаратам
- острый приступ астмы
- закрытоугольная глаукома
- феохромоцитома
- порфирия
- судороги (эпилепсия, эклампсия)
- гипертоническая стадия гипертонии с клиническими проявлениями
- третий триместр беременности
- детский возраст до 5 лет

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антихолинэргический эффект дименгидриата может быть усилен при одновременном приеме антихолинэргических препаратов (атропин, антихолинэргические антипаркинсоники, трициклические антидепрессанты). Седативный и антихолинэргический эффекты дименгидриата могут быть усилены путем одновременного приема



УТВЕРЖДЕНА  
приказом председателя Комитета  
контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от - 12- апреля 2015 г. № 001403

ингибиторов MAO; может развиваться паралитическая кишечная непроходимость, опасная для жизни, задержка мочи и повышение внутриглазного давления, гипотензия, нарушение центральной нервной системы и нарушение дыхания. Следует избегать одновременного приема этого препарата с MAO ингибиторами.

Одновременный прием с производными морфина (кальтемины, пропорокашеские средства, замедляющие препараты, бензодиазепины), барбитуратами, транквилизаторами, другими снотворными, нейролептиками, седативными антидепрессантами, гипотензивными средствами центрального действия, блокаторами тазомидом может усиливать угнетение ЦНС. Нарушение внимания и скорости психоomotorных реакций могут повлиять на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Одновременное применение дименгидриата с аминогликозидами может маскировать симптомы ототоксичности. Дименгидриат может маскировать аллергическую реакцию при проведении кожных тестов. Необходимо избегать одновременного приема дименгидриата и препаратов, которые продлевают интервал QT на ЭКГ (антибиотики, нейролептики, антиаритмические препараты I класса и противомаларийные препараты III класса) или вызывают гипотензию (диуретики).

Дименгидриат может усиливать антигипертензивные эффекты антигипертензивных препаратов. Алкоголь увеличивает седативный эффект дименгидриата. Нарушение внимания и скорости психоomotorных реакций могут повлиять на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Дименгидриат усиливает эффект адреналина, норадреналина и других симпатомиметических препаратов.

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Дименгидриат следует с осторожностью применять в следующих случаях:

- тяжелая дисфункция печени или почек в связи с риском накопления
- хронические респираторные заболевания, бронхиальная астма
- пожилые пациенты, у которых более высокая тенденция к развитию ортостатической гипотензии, головокружения и седативного эффекта; хронический запор (из-за кишечной непроходимости) или потенциальной гипертрофией предстательной железы
- стеноз кишечника
- нарушения по стороны двенадцатиперстной кишки
- нарушение ритма сердца, брадикардия
- врожденное удлинение интервала QT или другие клинические аномалии заболевания сердца (идиопатическая болезнь сердца, нарушение кровообращения, аритмия)
- Болезнь Паркинсона (особенно в пожилом возрасте)

При длительном применении может привести к ложным высоким значениям билирубина в сыворотке крови.

Во время применения дименгидриата необходимо избегать употребления алкоголя.

Прим Драмину® должен быть прекращен за несколько дней до испытания на аллергию, так как это может привести к ложно-отрицательным результатам тестирования на аллергию.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом Lapp лактазы или мальабсорбцией глюкозилгалактозы не должны принимать Драмину®.

Беременность и лактация

Данные о применении Драмину® в период беременности отсутствуют. Тем не менее, есть данные, что использование дименгидриата может привести к преждевременным сокращениям матки и, поэтому увеличивает риск преждевременных родов. Репродуктивная токсичность применяемых дименгидриата на животных полностью не испытана.

Не рекомендуется использование дименгидриата в период беременности, кроме случаев, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Дименгидриат проникает в грудное молоко, поэтому необходимо оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для ребенка. Кроме того, применение дименгидриата может уменьшить выработку молока у кормящих женщин.

Особенности фармакологии препарата на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами Драмину® может вызвать сонливость, головокружение, помутнения зрения, нарушение координации, в связи с этим необходимо соблюдать осторожность при занятии, требующих повышенного внимания и скорости психоomotorных реакций.

#### ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сухость во рту, в носу и гортани, покраснение лица, замедленное и затрудненное дыхание, чувство слабости, расширение зрачков, возбуждение, галлюцинации, спутанность сознания, атаксия, ангина, клинические судороги, кома, с, нечеткая речь, опоясанный спазм, симптомы паросиза, в более тяжелых случаях, летальный исход.

При лечении указанных симптомов необходимо срочно обратиться к врачу.

Лечение. Лечение передозировки дименгидриатом симптоматическое и поддерживающее. Рекомендуется прием активированного угля, промывание желудка (с индукцией рвоты), чтобы предотвратить абсорбцию содержащего желтуха. Пациент должен находиться в спокойной обстановке, чтобы стимуляция ЦНС была сведена к минимуму. Судороги можно лечить диазепамом. Для облегчения тяжелых симптомов антихолинэргического синдрома можно ввести внутривенно физостигмин (после теста на физостигмин). Если угнетена дыхание выражено, необходимо использование респиратора.

#### ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

Таблетки 50 мг

По 5 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °C

Хранить в недоступном для детей месте!

#### СРОК ХРАНЕНИЯ

5 лет

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### УСЛОВИЯ ПОПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

#### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.с.,  
Светица 20, 51000 Риека, Хорватия

#### НАИМЕНОВАНИЕ И СТРАНА ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.с., Хорватия

#### НАИМЕНОВАНИЕ И СТРАНА ОРГАНИЗАЦИИ УПАКОВЩИКА

ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.с., Хорватия



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

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.с.

Казахстан, 050059, г. Алматы ул. Жамбыла, 125

тел/(факс) - 7 (727) 271 80 44

## Статины могут усиливать эффекты антидепрессивной терапии

Результаты исследования датской популяции продемонстрировали связь между воспалением и депрессией, выявив потенциал комбинированного применения статинов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. В частности, ученые Орхусского университетского госпиталя (Aarhus University Hospital), Дания, выявили, что лица, применяющие препараты обеих групп, реже посещали психиатрический госпиталь как в общем, так и из-за депрессии, по сравнению с больными, применявшими ингибиторы обратного захвата серотонина изолированно. Результаты исследования опубликованы на страницах «American Journal of Psychiatry».

Статины имеют прямой противовоспалительный эффект, не опосредованный их гиполипидемической активностью. По мнению авторов статьи, по крайней мере у части пациентов воспаление играет важную роль в процессах развития депрессии. Полученные результаты подтверждают теорию, согласно которой воспаление на периферии способно поражать головной мозг и приводить к депрессии, а возможно, к развитию конкретных нейровегетативных симптомов – расстройству сна, снижению аппетита и др.

В исследовании использовали данные национального регистра, включающие 872 216 лиц, применяющих ингибиторы обратного захвата серотонина (чаще – циталопрам и сертралин) из которых 113 108 применяли статины (симвастатин и аторвастатин) в период 1997–2012 гг. Общее время наблюдения превысило 642 тыс. человеко-лет для группы, применяющей

ингибиторы обратного захвата серотонина, и 73 тыс. человеко-лет – для группы комбинированного применения со статинами.

Пациенты группы комбинированного применения препаратов значительно реже обращались в психиатрический госпиталь в общем (скорректированное отношение рисков (COR) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,82) и из-за депрессии (COR 0,64; 95% ДИ 0,55–0,75). Одновременное применение ингибитора обратного захвата серотонина и статина не повышало риска общей смертности (COR 1,04; 95% ДИ 0,96–1,12) или суицидального поведения (COR 0,85; 95% ДИ 0,61–1,18), что противоречило инициальной теории о влиянии низкого уровня холестерина на суицидальные наклонности.

Полученные данные согласовывались с таковыми плацебо-контролируемого исследования, результаты которого опубликованы в 2013 г., и свидетельствовали о преимуществах комбинированного применения флуоксетина с ловастатином у лиц с большой депрессией.

В будущем ученые планируют провести крупное рандомизированное контролируемое исследование для изучения потенциального профилактического действия изолированного применения статинов при депрессии, улучшения эффекта лечения депрессии при дополнении терапии статинами, а также возможности определения лиц, у которых статины будут оказывать антидепрессивный эффект с помощью каких-либо биомаркеров.

Brooks M. (2016) Statins may augment ssris in major depression. Medscape Medical News, August 08 ([http://www.medscape.com/viewarticle/867215#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/867215#vp_1)).

Köhler O., Gasse C., Petersen L. et al. (2016) The Effect of Concomitant Treatment With SSRIs and Statins: A Population-Based Study. Am. J. Psychiatry, 173(8): 807–815.

Анна Антонюк

## У неандертальцев не было шизофрении

Долгое время считалось, что люди болели шизофренией на всем пути их эволюции, но теперь ученые из Университета Осло (University of Oslo) во главе с Оле Андреассеном (Ole Andreassen) доказали, что она появилась только после того, как предки современных людей отошли от неандертальцев. Точной информации о том, как возникает шизофрения, пока нет, но известно, что это заболевание ассоциировано с генетическими факторами.

Оле Андреассен и его коллеги сравнили генетическую информацию неандертальцев и современных людей. Исследователи обнаружили, что существует взаимосвязь между маркерами человеческой эволюции и риском развития шизофрении. На основании этого научная группа предположила, что ранние человекообразные не страдали этой болезнью. Некоторые ученые считают, что шизофрения может быть побочным эффектом эволюции человеческого мозга, так как с разви-

тием когнитивных и разговорных навыков повышается и вероятность возникновения разнообразных психозов.

Неандертальцы были выбраны потому, что они являются ближайшими родственниками древних людей. Когда специалисты анализировали их геном, они искали те участки, которые могли пролить свет на то, в какой момент шизофрения появилась среди человекообразных. Такие участки нашлись в геноме, по времени относящемся к периоду, когда от человекообразных отделились предки древних людей. Эти же участки содержали гены, ассоциированные с шизофренией у людей современных. Отсюда ученые и сделали вывод, что заболевание появилось вместе с человечеством как таковым, подтвердив гипотезу побочного эффекта эволюции.

Источник: Schizophrenia Did Not Exist Until Humans Diverged From Neanderthals  
Schizophrenia has long been documented to have existed among humans throughout recorded history, and now researchers are saying that the condition only emerged when humans diverged from Neanderthals.

Tech Times  
[medportal.ru](http://medportal.ru)

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# ЭНЭРИОН®

### Торговое название

ЭНЭРИОН®

### Международное непатентованное название

Сульбутиамин

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг

### Состав

Одна таблетка содержит

**активное вещество** – сульбутиамин 200 мг,

**вспомогательные вещества:** глюкоза безводная, лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал кукурузный, клейстер крахмальный, тальк,

**оболочка:** воск пчелиный белый, натрия кармеллоза, этилцеллюлоза, глицерина моноолеат, полисорбат 80, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия гидрокарбонат, сахароза, краситель желтый солнечный закат FCF, лак алюминиевый (E 110), тальк, титана диоксид (E 171).

### Описание

Таблетки чечевицеобразной формы, покрытые сахарной оболочкой оранжевого цвета

### Фармакотерапевтическая группа

Витамины. Витамин В<sub>1</sub>. Сульбутиамин

Код АТХ А11ДА02

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь сульбутиамин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация препарата ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1–2 часа. Метаболизируется в печени. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 5 часов. Выводится с мочой.

#### Фармакодинамика

Сульбутиамин – синтетическое соединение, близкое по строению к тиамину. Молекула сульбутиамина имеет открытый триазольный цикл, дополнительную дисульфидную связь и липофильный эфир. Благодаря такой модификации быстро всасывается из ЖКТ и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. В отличие от тиамина, способен накапливаться в клетках ретикулярной формации и гиппокампе, а также в клетках волокон Пуркинье и клубочках зернистого слоя коры мозжечка. На фоне приема Энэриона® улучшается координация движений и увеличивается устойчивость к физическим нагрузкам, повышается устойчивость структур коры головного мозга к повторяющейся гипоксии.

#### Показания к применению

симптоматическое лечение функциональной астении.

#### Способ применения и дозы

Взрослым препарат назначают в суточной дозе 400–600 мг (2–3 таблетки), разделенные на два приема

Таблетки следует принимать внутрь во время завтрака и во время обеда, запивая стаканом воды

Продолжительность курса лечения не должна превышать 4-х недель

#### Побочные действия

- тремор, головная боль, возбуждение, недомогание

- тошнота, рвота
- аллергические реакции (сыпь)

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### Лекарственные взаимодействия

Данных о взаимодействии с другими препаратами нет.

#### Особые указания

Препарат содержит лактозу, поэтому его прием противопоказан пациентам с недостаточностью лактазы, врожденной галактоземией и глюкозо-галактозным синдромом мальабсорбции.

#### Беременность и период лактации

В связи с отсутствием достаточных клинических данных прием Энэриона® в период беременности и лактации не рекомендуется.

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

Препарат не влияет на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

#### Передозировка

**Симптомы:** возбужденное состояние, сопровождающееся эйфорией и тремором конечностей.

Симптомы передозировки исчезают самостоятельно и не требуют специального лечения.

#### Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

#### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie, Франция

#### Владелец регистрационного удостоверения

Les Laboratoires Servier, Франция

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

**Представительство Les Laboratoires Servier в РК**  
050020, г. Алматы, пр-т Достык 310 Г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7 (727) 386-76-62/63/64/70/71

Факс: +7 (727) 386-76-67

E-mail: kazadinfo@kz.netgrs.com

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



## Тиоктацид 600 Т

### УТВЕРЖДЕНА

приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

### Торговое название

Тиоктацид 600 Т

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения, 25 мг/мл

### Состав

Одна ампула препарата содержит:  
*активное вещество* – трометамоловая соль кислоты  
тиоктовой (альфа-липовой) 952,3 мг (эквивалентно  
600 мг кислоте тиоктовой),  
*вспомогательные вещества*: трометамол (тромета-  
мин), вода для инъекций

### Описание

Прозрачный желтоватый раствор

### Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и  
нарушения обмена веществ. Тиоктовая кислота  
Код АТХ А16АХ01

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Плазменный период полувыведения тиоктовой  
(альфа-липовой) кислоты составляет примерно  
25 минут и общий плазменный клиренс составля-  
ет 9–13 мл/мин.\*кг. К концу 12-ой минуты инфузии  
600 мг препарата плазменный уровень тиоктовой  
(альфа-липовой) кислоты составляет примерно  
47 µg/ml. Выведение препарата происходит преиму-  
щественно через почки, 80–90% – в форме metabo-  
литов.

С мочой выделяется только незначительное коли-  
чество неизменного вещества.

Биотрансформация происходит в результа-  
те окисления боковой цепи (бета-окисление) и  
5-метилирования с тиловыми группами.

#### Фармакодинамика

Тиоктовая кислота (альфа-липовая кислота) – эндо-  
генный антиоксидант (связывает свободные ради-  
калы), в организме образуется при окислительном  
декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве  
кофактора митохондриальных мультиферментных  
комплексов участвует в окислительном декарбокси-  
лировании пировиноградной кислоты и альфа-кето-  
кислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в  
крови и увеличению гликогена в печени, а также  
преодолению инсулинорезистентности. По харак-  
теру биохимического действия близка к витаминам  
группы В.

Участвует в регулировании липидного и углеводного  
обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает  
функцию печени. Оказывает гепатопротекторное,  
гиполипидемическое, гипохолестеринемическое,  
гипогликемическое действие. Улучшает трофику  
нейронов.

Использование трометамоловой соли тиоктовой  
кислоты в растворах для внутривенного введения  
(имеющей нейтральную реакцию) позволяет умень-  
шить выраженность побочных реакций.

Альфа-липовая кислота улучшает функциональные  
возможности периферических нервов при диабетиче-  
ской полинейропатии.

### Показания к применению

периферическая (сенсорно-моторная) диабетиче-  
ская полинейропатия

### Способ применения и дозы

Суточная доза, назначаемая пациентам с тяжелыми  
симптомами диабетической полинейропатии со-  
ставляет 1 ампулу Тиоктацида 600 Т (соответствую-  
щий 600 мг альфа-липовой кислоты). Раствор для  
инъекции используют в начальной фазе лечения в  
течение 2–4 недель. Лечение следует продолжать  
пероральными формами альфа-липовой кислоты.  
Следует вводить внутривенно в виде медленной ин-  
фузии (со скоростью не более 50 мг альфа-липовой  
кислоты или 2 мл раствора в минуту).

Введение неразведенного раствора можно непо-  
средственно с помощью шприцов для инъекций  
и инфузии, время введения должно составлять по  
крайней мере 12 минут.

Так как активное вещество препарата фоточувстви-  
тельно ампулы должны вскрывать непосредственно  
перед использованием.

#### Примечание

В качестве растворителя для разведения следует ис-  
пользовать только физиологический раствор. При-  
готовленные инфузионные растворы должны быть  
немедленно защищены от воздействия света (напри-  
мер, с помощью алюминиевой фольги). Защищенный  
от света раствор стабилен в течение 6 часов.

В случае невозможности продолжать инфузионную  
терапию (например, на выходные дни), альфа-липо-  
вую кислоту нужно принимать перорально.

### Побочные действия

#### Часто

- при быстром внутривенном введении могут раз-  
виться чувство прилива крови к голове и затрудне-  
ние дыхания, которые проходят самостоятельно.

#### Не часто

- тошнота, рвота, изменение или нарушение вку-  
совых ощущений.

#### Очень редко

- реакции на месте инъекции аллергические ре-  
акции, такие как высыпания, зуд, экзема, также  
системные реакции гиперчувствительности  
могут развиваться до анафилактического шока
- судороги
- двоение в глазах
- геморрагическая сыпь, тромбоцитопатия
- гипогликемия, включая головокружение, пот-  
ливость, головную боль и нарушения зрения.

### Противопоказания

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

### Лекарственные взаимодействия

Тиоктацид 600 Т снижает эффективность цисла-  
тина при одновременном их назначении. Лечение  
Тиоктацидом 600 Т повышает интенсивность ги-  
погликемического эффекта инсулина и оральных  
антидиабетических препаратов, поэтому рекомен-  
дуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в  
крови. В отдельных случаях, может потребоваться  
снижение дозы инсулина или оральных антиди-  
абетических препаратов, чтобы избежать симптомов  
гипогликемии. Препарат не следует назначать одно-  
временно с препаратами железа, магния, калия, вре-  
менной интервал между приемами этих препаратов  
должен быть не менее 5-и часов.

Альфа-липовая кислота не совместима с раство-  
ром глюкозы, раствором Рингера и растворами,  
реагирующими с SH-группами или дисульфидны-  
ми мостиками.

### Особые указания

Использование раствора для инъекции Тиокта-  
цид 600 Т может изменить запах мочи, который не  
имеет клинического значения.

Регулярное употребление алкоголя представляет  
определенный фактор риска для развития и про-  
грессирования клинической картины нейропатии,  
и может снизить эффективность лечения Тиоктаци-  
дом 600 Т, поэтому пациентам с диабетической поли-  
нейропатией рекомендуется воздержаться от при-  
ема алкоголя. Также следует этого придерживаться в  
перерывах между курсами лечения.

*Особенности влияния на способность управлять  
транспортным средством и потенциально опасны-  
ми механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении  
транспортными средствами в связи с возможным  
возникновением симптомов гипогликемии (голово-  
кружение, нарушение зрения).

### Передозировка

*Симптомы*: тошнота, рвота и головные боли.

Клинические признаки интоксикации могут про-  
явиться психомоторным беспокойством или затума-  
ниванием сознания, которые, в дальнейшем могут,  
сопровождаться генерализованными конвульсия-  
ми и лактат-ацидозом. Кроме того, как последствия  
передозировки высокими дозами альфа-липовой  
кислоты, сообщалось о гипогликемии, шоке, рабдо-  
миолизе, гемолизе диссеминированном внутрисосу-  
дистом свертывании (ДВС), угнетении костного мозга  
и развитии полиорганной недостаточности.

*Лечение*. При подозрении на передозировку требу-  
ется госпитализация и симптоматическое лечение.  
В настоящее время не подтверждена эффективность  
гемодиализа, гемоперфузии или методов фильтрации  
для ускорения выведения альфа-липовой кислоты.

### Форма выпуска и упаковка

По 24 мл препарата помещают в ампулы янтарного  
стекла с 2 цветными кольцами.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упа-  
ковку из полипропилена. По 1 контурной ячейковой  
упаковке вместе с инструкцией по медицинскому  
применению на государственном и русском языках  
помещают в картонную коробку.

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре  
не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

4 года. Не применять по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

«Гамельн фармасьютикалз ГмбХ»,  
Лангес Фельд 13, 31789 Гамельн, Германия

### Владелец регистрационного удостоверения

«МЕДА Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия

### Адрес организации, принимающей на террито- рии Республики Казахстан претензии от потре- бителей по качеству продукции

Представительство ТОО «МЕДА Фармасьютикалз  
Швейцария ГмбХ» в Республике Казахстан:

г. Алматы, пр. Достык 97, офис 8

Тел.: +7 (727) 267-17-94, Факс: +7 (727) 267-17-71

Адрес электронной почты: info.safety@meda-cis.com