

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

Выпускающий редактор:
Дуйсеева Гульмира

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

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Шматова Ольга,
Карманова Нуртолкын

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка на
источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности за этику
соблюдения авторских прав в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за рекламу
незарегистрированных, не разрешенных
к применению Министерством
здравоохранения РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050059, Республика Казахстан.

г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13

Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46

E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»

г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

№ 3 (7), 2012
Неврология. Психиатрия

Уважаемые коллеги!

По данным Всемирной Организации
Здравоохранения (ВОЗ) во всем
мире от неврологических заболева-
ний страдают около 1 миллиарда
человек, то есть, каждый шестой
житель планеты. Неврологические
заболевания стремятся вырваться
в пятерку лидеров по смертности
населения и причине инвалидности.
На сегодняшний день неврология
относится к числу наиболее интен-
сивно развивающихся дисциплин.

Рекомендуем обратить внимание
на интервью с главным неврологом
Управления здравоохранения
г. Алматы, д.м.н., проф. Каменовой С. У., в котором она дает оценку
неврологического статуса жителей г. Алматы.

Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации. Так, на стра-
ницах этого номера вы найдете обновленные рекомендации по диабе-
тическим нейропатиям и руководство Европейской федерации невро-
логических сообществ (EFNS) по медикаментозной терапии мигрени.

Отдельная рубрика посвящена новым решениям в терапии ишеми-
ческого инсульта и радикулопатии. Надеемся, что порадует наших
читателей и рубрика «Клуб неврологов». Темой клуба в этом номере
стала болезнь Паркинсона.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство-Казахстан» за два года
своего существования стал популярным тематическим изданием,
о чем свидетельствуют положительные отзывы наших читателей.
Мы всегда готовы учитывать ваши интересы путем открытия но-
вых рубрик.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного
чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

Неврология большого города. Интервью с главным неврологом Управления здравоохранения г. Алматы, д.м.н., проф. Каменовой С. У.....	6
---	---

РАДИКУЛОПАТИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Опыт применения L-Лизина Эсцината в терапии больных с шейной радикулопатией. Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С., Жумагулова К.Г., Хасенова Г.П., Нью М.А.....	10
Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Левин О.С., Мосейкин И.А.....	14

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Тромболизис альтеплазе через 3-4,5 часа после появления симптомов острого ишемического инсульта. Вернер Хейк, Маркку Кейст, Эрик Блюмки, Мирослав Брозман, Энтони Давалос и др.....	20
Применение Церебролизина для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии. Хейс В.Д., Брейнин М., Борништейн Н.М., Туомилехто Дж., Хонг З.....	30

МИГРЕНЬ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Руководство Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) по медикаментозной терапии мигрени - уточненный пересмотренный доклад рабочей группы EFNS.....	38
Сравнительный анализ эффективности купирования менструальных и неменструальных приступов мигрени сумамигреном. Табеева Г.Р., Громова С.А.	46

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бетагистин в коррекции вестибулярных и координаторных нарушений при рассеянном склерозе. Попова Н.Ф., Чугунова М.А., Кунельская Н.Л., Шагаев А.С., Бойко А.Н.	51
Диагностика и лечение периферического головокружения сосудистого генеза. Алексеева Н.С.....	56
MAGIC –распространенность дефицита магния у медицинских работников в Казахстане. Джунусбекова Г.А.....	60

ОБЗОРЫ

Сезонное аффективное расстройство в клинической практике. <i>Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А.</i>	68
Диакارب: применение в неврологии и особенности назначения. <i>Куанова Л.Б.</i>	70
Неблагоприятные побочные реакции со стороны центральной и периферической нервных систем при применении лекарственных средств. <i>Викторов А.П.</i>	74
Применение местных форм нестероидных противовоспалительных препаратов при локальных болевых синдромах. Фокус на Фастум® гель. <i>Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Трубецкая Е.А.</i>	78

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кавинтон в ежедневной клинической практике. Радиоизотопная диагностика в оценке перфузии ткани головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии. <i>Садуакасова А.Б.</i>	82
Опыт применения препарата Полвертик в условиях поликлиники. <i>Володин А.П.</i>	88
Диабетические нейропатии: обновленные рекомендации по определению, диагностическим критериям, оценке степени тяжести и лечению.....	90
Нейротрофические факторы и новые возможности достижения ремиссии у пациентов с аффективными расстройствами. <i>Счастный Е. Д.</i>	94
Влияние препарата Танакан на динамику нарушений когнитивных функций при ранних формах хронической ишемии головного мозга. <i>Хасенова Г.П., Жиенбаева Б.С.</i>	100

КОНФЕРЕНЦИИ. СЕМИНАРЫ.

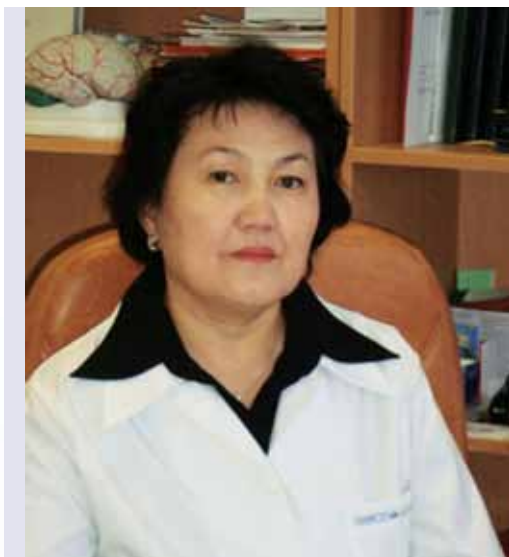
Милдронат на страже нашего интеллекта.....	104
--	-----

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ

Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение	112
Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекс) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона. <i>Левин О.С., Бойко А.Н., Нестерова О.С., Отческая О.В., Журавлева Е.Ю., Артемова И.Ю., Хозова А.А., Исмаилов А.М., Лисенкер Л.Н., Вдовиченко Т.В., Ротор Л.Д., Ганжула П.А., Иванов А.К.</i>	116

НОВОСТИ НЕВРОЛОГИИ	122
--------------------------	-----

Неврология большого города



Каменова Салтанат Уалихановна

– заведующая кафедрой неврологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный внештатный невролог Управления здравоохранения г. Алматы, доктор медицинских наук, профессор.

Закончила в 1977 году Карагандинский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В 1985–1987 годах обучалась в клинической ординатуре НИИ неврологии АМН СССР (г. Москва) по специальности «Нервные болезни». В том же НИИ обучалась в аспирантуре (1987–1989 г.г.). В 1992 году защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Особенности сосудистой патологии мозга у больных ишемической болезнью сердца». 30 октября 1998 года присвоено ученое звание доцента. Докторскую диссертацию на тему: «Эпилептические припадки у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Структурные и нейрофизиологические основы» защитила в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. 29 июня 2005 года решением МОН РК доктору С. Каменовой присвоено ученое звание профессора.

Бытует в народе стойкое убеждение, что «все болезни от нервов», и каждый, наверное, в какой-то момент своей жизни мог убедиться в том, что расшалившаяся нервная система ничего хорошего здоровью не сулит. Жить в наш стремительный век в полуторамиллионном, шумном и активном мегаполисе, таком, как Алматы, практически невозможно без стрессов. Как уберечься от них? Чем располагает неврологическая служба города, чтобы помочь нам в нужный момент?

«Неврология большого города» – так обозначили мы тему этого интервью и пригласили к разговору профессора С.У. КАМЕНОВУ.

– Салтанат Уалихановна, как обстоят дела с неврологическими расстройствами у алматинцев?

– Прежде, чем ответить на этот вопрос, позвольте сказать несколько слов о нервной системе человека и об ее функциях. Нервная система играет особо важную роль в жизнедеятельности человеческого организма. Говоря научным языком, нервная система – это целостная морфологическая и функциональная совокупность различных взаимосвязанных нервных структур, которая совместно с эндокринной системой обеспечивает взаимосвязанную регуляцию деятельности всех систем организма и реакцию на изменения условий внутренней и внешней среды.

Основными функциями нервной системы являются:

- регуляция жизнедеятельности всех тканей, органов и их систем;
- объединение (интеграция) организма в единое целое;
- осуществление взаимосвязи организма с внешней средой;
- обеспечение индивидуального приспособления организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды;
- определение психической деятельности человека, как основы его социального существования (здесь речь идет об эмоционально-мотивационном поведении и т.д.).

Как видно, функции нервной системы многогранны. Например, она выполняет также трофическую функцию, регулируя рост, развитие, дифференцировку клеток, тканей и органов. Нейроны коры осуществляют высший синтез и анализ информации, на основе которых возникают

процессы сознания и мышления, речевой функции, познавательной функции и т.д.

На современном этапе неврологические заболевания становятся все более распространенными, что связано как с увеличением продолжительности жизни, следовательно, увеличением числа пациентов с так называемыми «старческими болезнями», так и с развитием высокочувствительных нейромиджинговых методов диагностики, которые позволяют распознавать те заболевания нервной системы, которые раньше трудно диагностировались. Поэтому к врачам неврологам обращаются за консультацией, зачастую, сами доктора, практикующие в других отраслях медицины. Неврологов очень часто приглашают на консилиумы – в приемные покои клиник, в роддома, реанимационные отделения и т.д.

– Хочется знать, все-таки, какое влияние оказывает крупный мегаполис на развитие неврологических заболеваний?

– Уровень заболеваемости неврологическими патологиями напрямую зависит от ежедневных стрессов, сезонных депрессий, информационного бума, гнетущей ответственности – «синдром менеджера», «синдром эмоционального выгорания», «синдром хронической усталости» и прочее, а также множества других психосоматических проблем современного человека. Неврология большого города – это, конечно же, проблема инсультов, эпилепсии, последствий черепно-мозговых травм, травм позвоночника в результате ДТП и других несчастных случаев. Отдельная и очень сложная проблема – рассеянный склероз, миастения, паркинсонизм и т.д. В наш стремительный век все труднее достичь гармонии с окружающим миром и собственным «Я», и потому статистика заболеваний нервной системы постоянно ухудшается.

– Чтобы начать решать ту или иную проблему, прежде всего, ее, как и врага, нужно знать в лицо. Что говорит статистика по поводу количества неврологических расстройств среди жителей Алматы?

– На этот, казалось бы, простой и логичный вопрос, сегодня трудно ответить даже мне, главному неврологу Алматы. Проблема в той форме учетности, которая существует в данный момент. Вся неврологическая патология кодируется по Международной классификации болезней – МКБ-10, в классе VI (G00-G99). А синдромы, связанные с соматическими заболеваниями или психосоматикой, учитываются в других рубриках, соответственно, они рассматриваются и числятся за другими специалистами. Возьмем, к примеру,

«остеохондроз» – диагноз, который ставят в поликлиниках практически половине пациентов, пришедших на прием к неврологу. Это любимый диагноз наших коллег на участках! Но статистиками он кодируется либо, как «Спондилез и связанные с ним состояния», либо как «Болезни межпозвоноковых дисков», либо как «Другие болезни шейного отдела позвоночника» или «Не уточненные болезни позвоночника». Возьмем еще одно серьезное заболевание – миастения (Myasthenia gravis), она также выпадает из учетности и попадает в общую рубрику «Болезни нервно-мышечного синапса и мышц (G70-G73)». И таких примеров в неврологии можно найти очень много.

Поэтому точной статистики заболеваний нервной системы на сегодня у нас нет. От этого страдают не только больные, но и мы, неврологи. Зачастую, мы попросту не можем показать результаты своего труда. Конечно же, это парадокс!

Могу более определенно сказать лишь в отношении инсульта. По заданию Минздрава республики в 2006-2008 годах мы проводили эпидемиологическое исследование по этой проблеме. В результате проведения регистра мозгового инсульта впервые получены достоверные данные об основных эпидемиологических показателях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в разных регионах Казахстана. По результатам этих эпидемиологических исследований, самая высокая заболеваемость инсультом выявлена в Алматы – 3,7 случая на 1000 населения в год, смертность 1,8 случаев на ту же тысячу населения в год. Это, впрочем, проблема не только нашего города и нашей страны, заболеваемость инсультом очень высокая во всем мире. ВОЗ еще в 2008 году объявила, что заболеваемость инсультом приобретает форму глобальной эпидемии.

– Инсульт, как известно, не терпит промедления, несколько часов – и пошли необратимые процессы в организме. Больных с острым инсультом у нас, как правило, везут в Калкаман, и быстро добраться до этой больницы с другой части города очень проблематично даже машине скорой помощи. В каких городских больницах еще оказывается экстренная помощь таким больным, и как организована эта работа?

– Она регулируется приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 октября 2011 года за №746 «Об утверждении мер по усилению ответственности республиканских организаций по снижению смертности от болезней системы кровообращения». Имеется также приказ Минздрава РК о создании Региональных инсультных центров, датированный июнем 2011 года.

2012 год объявлен Минздравом республики годом борьбы с инсультом, и мы видим, что положение дел здесь стало исправляться, делаются реальные шаги в этом направлении. Так, согласно приказу Управления здравоохранения г. Алматы открыты два региональных инсультных центра – на базе клинической больницы №7 «Калкаман» и на базе БСМП. В БСМП «Инсультный центр» открыт на базе неврологического отделения, его возглавляет очень грамотный главный врач, в прошлом невролог, и это внушает надежду на успешное развитие центра. Центр рассчитан на 30 коек, 6 из которых – реанимационные, в составе отделения также функционирует палата интенсивной терапии.

«Инсультный центр» работает круглосуточно, в режиме «скорой помощи», оказывает экстренную специализированную помощь жителям с острой цереброваскулярной патологией Алматинского и Бостандыкского районов. Главная задача новых структур – как можно раньше доставить больных с инсультами в стационар. Время обследования в условиях приемного отделения – 45-60 минут. В круглосуточном режиме, под постоянным контролем врачей работает палата интенсивной терапии. Она оснащена современными функциональными кроватями, специальными кислородными установками, также в палате есть мониторы, которые отслеживают состояние пациента.

Попавший сюда больной осматривается неврологом, терапевтом, офтальмологом, при необходимости реаниматологом, проводятся все необходимые исследования и консультации для уточнения и конкретизации диагноза, осуществляется мониторинг всех жизненно важных функций организма. В распоряжении врачей – все резервы Больницы скорой медицинской помощи, кабинеты компьютерной томографии. Ультразвуковой доплерограф, электроэнцефалограф, лаборатория работают в круглосуточном режиме, что соответствует мировым стандартам оказания помощи больным с инсультом.

В «Инсультном центре» на данное время сформирована эффективная инсультная служба для назначения полноценного лечения и ранней реабилитации таких больных. Руководство БСМП обеспечивает возможность повышения квалификации медицинских работников в области диагностики и лечения нарушений мозгового кровообращения. Сотрудники «Инсультного центра» прошли обучение в стране и за рубежом. Проводится внедрение алгоритмов и методических рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Для лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (инсультов) планируется внедрение малоинвазивных методов хирургического лечения геморрагического инсульта, а также операций на магистральных артериях голо-

вы (экстра-интракраниальные анастомозы, эндартериоэктомии, стентирование артерий, ангиопластика, шунтирование и т.д.)

– Попасть на прием и получить квалифицированную консультацию неврологическим больным в большинстве участковых поликлиник Алматы очень сложно. Могу привести в качестве примера свою поликлинику – №1 Медеуского района: невролога там сейчас вообще нет!

– Неврологов нет не только в поликлинике №1, их нет и 9-й, и в 4-й поликлиниках. Это связано с кадровой проблемой. При высокой нагрузке и очень «нервной работе» зарплата такого специалиста до обидного мала, и молодые неврологи в участковых поликлиниках не задерживаются. Сегодня стимулирующую оплату получают участковые терапевты, а вот узкие специалисты, в том числе неврологи, получают гораздо меньше. Поэтому неврологи уходят или в частные структуры, или переквалифицируются в участковые терапевты.

– Салтанат Уалихановна, как Вы оцениваете уровень неврологической настороженности среди алматинцев? Есть у них хотя бы минимум знаний о том, как уберечься от инсультов и других патологий, что предпринимать при приступе, есть понимание того, как пагубно может сказаться инсульт на здоровье? В городе есть школы инсульта или другие обучающие программы, как, к примеру, у диабетиков и других больных? Мало ведь кто из нас, обычных пациентов, понимает, к примеру, разницу между ишемическим инсультом и геморрагическим и пр.?

– Да, наше население в отношении инсульта, факторов риска его возникновения, абсолютно неграмотное. Надеясь на вечное «авось», они не вызывают скорую помощь, когда все признаки острых нарушений мозгового кровообращения уже налицо.

А в нашем деле основное значение для снижения заболеваемости имеет предупреждение острых нарушений мозгового кровообращения. Проблема инсульта – это проблема профилактики. В этой связи необходимы усилия по пропаганде здорового образа жизни, восстановлению системы всеобщей диспансеризации, возрождению массовой физической культуры населения. Для профилактики инсульта рекомендуются отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация АД, рациональное питание с ограничением продуктов, содержащих большое количество холестерина, прием антитромбоцитарных средств

или варфарина (при мерцательной аритмии), каротидная эндартерэктомия (при выраженном стенозе внутренней сонной артерии), прием статинов и т.д.

Доказано мировой практикой, что широкое внедрение в повседневную клиническую практику эффективных методов профилактики инсульта способно привести к существенному снижению заболеваемости и смертности. Во многих странах имеется достаточный опыт эффективного проведения национальных программ по борьбе с инсультом, который приводит к существенному снижению заболеваемости инсультом, инфарктом миокарда и смертности от них. К сожалению, в нашей стране этот вопрос пока еще не решен.

Но сейчас дело потихоньку стало сдвигаться с мертвой точки. При Региональных инсультных центрах открыты Школы инсульта, занятия в них проводят обученные врачи. Кроме того, при Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова, в Институте последипломного образования, в рамках программы «Саламатты Қазақстан» проводятся школы для врачей ПМСП, в том числе, и по проблеме инсульта.

– На эту программу врачи многих специализаций сегодня возлагают большие надежды. А какие изменения произошли в городской неврологии в ходе реализации госпрограммы «Саламатты Қазақстан»?

– Меры, предпринимаемые правительством и Министерством здравоохранения РК, своевременны и обоснованны. Они направлены на разработку и внедрение эффективных способов диагностики и лечения инсульта, совершенствование медицинской помощи при остром инсульте с применением высоких технологий. В плане профилактики нас вдохновляет, что такие же инсультные центры будут созданы во всех областных центрах. Благодаря программе «Саламатты Қазақстан», удалось значительно лучше оснастить нейрохирургическое отделение, реанимационное анестезиологическое отделение городской БСМП. Здесь появились современные высокотехнологичные R-операционные, что дает возможность выполнения нейрохирургических вмешательств и возможность оказания специализированной медицинской помощи в первые часы и сутки после cerebrovasкулярной катастрофы.

– Насколько активно сегодня частный бизнес подключается к организации медицинских услуг неврологическим больным – услуг, как видно, специфических, высокочастотных? И можно ли в эту сферу пускать

частников?

– На этот вопрос у меня ответ неоднозначный. Есть частные структуры, добросовестно выполняющие возложенные на себя функции. И в то же время есть медицинские клиники, которые удовлетворяют только лишь свои коммерческие интересы. Надо помнить и о том, что с неврологическими заболеваниями одними директивами, на голом энтузиазме врачей не справиться, тут должен быть очень взвешенный подход.

– Будет закономерным затронуть вопрос о применении БАДов больными неврологическими расстройствами. Ваша точка зрения на этот щекотливый вопрос?

– Да, достаточно большое количество пациентов, страдающих ишемическим cerebrovasкулярным заболеванием, принимают биологически активные добавки, какие-то чудо-соки, занимаются очищением организма сомнительными методиками и т.д. Во многом этому способствует широкая реклама в средствах массовой информации, пациентам обещается панацея от всех заболеваний, надежная защита от инсульта при отсутствии какой-либо опасности для организма. Пациенты получают ложную информацию о том, что эти БАДы прошли достаточное испытание и их эффективность основана на научных доказательствах. Рекламируются какие-то средства, которые получены из натуральных растительных продуктов, они, якобы, не имеют каких-либо побочных эффектов и поэтому значительно лучше лекарственных средств, прием которых нередко сопровождается нежелательными последствиями.

Многие пациенты, обольщенные такой рекламой, убежденные в том, что, принимая БАД, они могут существенно не менять свой образ жизни (продолжать курить, питаться согласно своим пристрастиям, не увеличивать свою физическую нагрузку), запускают свою болезнь.

В некоторых частных лечебных учреждениях пациентам с неврологическими нарушениями проводят ненужные и достаточно сомнительные, на взгляд профессионалов, диагностические исследования и т.д. Куда идти лечиться, если почувствуешь недомогание, применять или не применять биологические активные добавки – сейчас это вопрос выбора каждого гражданина. Главное, надо не забывать о том, что только врач-невролог может поставить вам правильный диагноз, назначить адекватное лечение, уберечь от инсульта и других тяжелых последствий.

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Опыт применения L-Лизина Эсцината в терапии больных с шейной радикулопатией



Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С.,
Жумагулова К.Г., Хасенова Г.П., Нью М.А.
Кафедра неврологии АГИУВ
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Одной из наиболее частых причин вертеброгенного болевого синдрома является остеохондроз позвоночника [1]. Термин «остеохондроз» обозначает спектр дегенеративных изменений в тканях опорно-двигательного аппарата, которые считаются лишь предпосылкой боли в спине, шее, но не являются её непосредственной причиной. Рентгенологические, томографические и магнитно-резонансно-томографические признаки остеохондроза позвоночника не имеют прямой корреляции с клинической картиной и часто встречаются у лиц, не имеющих болевых ощущений [2]. Разработка патогенетических подходов к лечению боли у больных с остеохондрозом будет способствовать пониманию сложной и многоуровневой проблемы клинических проявлений остеохондроза позвоночника [3,4].

Болевой синдром при остеохондрозе поддерживается не только рефлекторно возникающим спазмом сегментарных мышц, приводящим к иммобилизации пораженного сегмента, но и локализованным отёком, нарушением венозной и артериальной микроциркуляции, увеличением проницаемости сосудистой стенки, а также расстройством тканевого метаболизма. Поэтому в настоящее время в лечении шейных радикулопатий актуальность приобретают венозотонические препараты [5, 6]. Одним из которых является оригинальный препарат, разработанный и выпускаемый корпорацией Артериум. L-лизина эсцинат является водорастворимой солью сапонины эсцина, выделенного из плодов каштана конского и аминокислоты L-лизина. Препарат норма-

лизует капиллярную проницаемость, уменьшает выраженность экссудативного и воспалительного процесса, вследствие понижения активности аутолитических ферментов и проявления антагонизма в отношении брадикинина и серотонина [7]. Данные характеристики препарата L-лизина эсцинат обусловили интерес к изучению его влияния на результаты лечения шейных радикулопатий при остеохондрозах позвоночника.

Цель исследования

Изучение эффективности L-лизина эсцината в терапии больных с шейной радикулопатией.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов, находившихся на лечении в невроло-

гическом отделении ЦГКБ, которые были разделены на 2 равновеликие группы. В первую контрольную группу вошли 40 больных, которым проводилось общепринятое медикаментозное и физиолечение, массаж шейно-воротниковой зоны. Во вторую группу вошли 40 пациентов, которым наряду с вышеуказанным комплексом лечения был назначен препарат L-лизина эсцинат 0,1% р-р 5 мл на 15 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно струйно 1 раз в сутки в течение 7 дней. В обеих группах все больные были разделены по возрасту и полу. Количество женщин и мужчин было приблизительно одинаковое число в обеих группах: в первой – женщин 21 человек, мужчин – 19; во второй – женщин 20 человек, мужчин – 20 (Табл.1).

Таблица 1. Распределение больных с шейной радикулопатией в первой и во второй группе по возрасту и полу ($P \pm m\%$)

	18-30	31-40	41-50	51-60	Всего
Женщины: группа группа	2 ($5\% \pm 2,21$) 0	3 ($7,5\% \pm 2,69$) 4 ($10\% \pm 3,09$)	6 ($15\% \pm 3,75$) 6 ($15\% \pm 3,75$)	10 ($25\% \pm 4,74$) 10 ($33,33\% \pm 5,62$)	21 ($52,5\% \pm 6,44$) 20 ($50\% \pm 6,32$)
Мужчины: группа группа	4 ($10\% \pm 3,09$) 4 ($13,33\% \pm 3,65$)	5 ($12,5\% \pm 3,44$) 3 ($7,5\% \pm 2,69$)	($15\% \pm 3,75$) ($17,5\% \pm 4,03$)	4 ($10\% \pm 3,09$) 6 ($20\% \pm 4,40$)	($47,5\% \pm 6,20$) ($50\% \pm 6,32$)
Всего: группа группа	6 ($15\% \pm 3,75$) 4 ($13,33\% \pm 3,65$)	8 ($20\% \pm 4,28$) 7 ($17,5\% \pm 4,03$)	($30\% \pm 5,13$) ($32,5\% \pm 5,31$)	14 ($35\% \pm 5,48$) 16 ($53,33\% \pm 7,00$)	40 (100%) 40 (100%)

Всем пациентам было проведено клинико-неврологическое обследование. До лечения всем больным проводилась МРТ или рентгенография шейного отдела позвоночника. В первой группе МРТ исследование проведено 27 больным, во второй – 23. Рентгенографии шейного отдела позвоночника соответственно 13 и 17.

При клинико-неврологическом обследовании у всех 40 (100%) больных в первой группе выявлен болевой синдром в шейном отделе позвоночника, после лечения у 19 ($47,5\% \pm 6,20$) больных сохранилась слабая и умеренного характера боль в шее; ограничение движений в

шее во всех плоскостях выявлено также у всех 30 больных до лечения, после лечения – у 15 ($37,5\% \pm 6,64$) больных объём движений шейного отдела позвоночника полностью не восстановился; дефанс мышц шеи, выявленный у больных 38 ($95\% \pm 7,67$) значительно уменьшился, но сохранился в менее выраженной форме у 14 ($35\% \pm 5,48$) больных; снижение болевой чувствительности и сухожильных рефлексов на верхних конечностях отмечалось у всей группы больных 40 (100%), после лечения сохранились соответственно у 12 ($30\% \pm 5,13$) и 11 ($27,5\% \pm 4,94$) больных; онемение пальцев рук и кистей у

больных 31 ($77,5\% \pm 7,31$) после лечения выявлено лишь у 12 ($30\% \pm 5,13$); выявленное снижение силы мышц в руках до 4-х баллов у 36 ($90\% \pm 7,76$) больных сохранилось после лечения только у 11 ($27,5\% \pm 4,94$) больных; болезненность при пальпации паравертебральных точек в шейном отделе выявлена у 40 (100%) больных, после лечения интенсивность болевого синдрома стала менее выраженной, с тенденцией к ослаблению у 19 ($47,5\% \pm 6,20$), тем самым указывая, что у почти половины больных (21) болевой синдром купирован; выявленная сглаженность лордоза в шейном отделе у 24 ($60\% \pm 6,75$) больных, со-

Таблица 2. Клинико-неврологическая характеристика в первой группе пациентов до и после лечения ($P \pm m\%$)

№ п/п	Симптом	До лечения	После лечения
1	Боль в шее	40(100%)	19($47,5\% \pm 6,20$)
2	Головные боли	38($95\% \pm 7,67$)	19($47,5\% \pm 6,20$)
3	Ограничение движений шеи во всех плоскостях	40(100%)	15($37,5\% \pm 6,64$)
4	Дефанс мышц шеи	38($95\% \pm 7,67$)	14($35\% \pm 5,48$)
5	Болезненность остистых отростков и паравертебральных точек	40(100%)	29($72,5\% \pm 7,17$)
6	Чувствительные расстройства	40(100%)	12($30\% \pm 5,13$)
7	Снижение или оживление сухожильных рефлексов в/к	40(100%)	11($27,5\% \pm 4,94$)
8	Синдром вертебрально-базилярной недостаточности	13($32,5\% \pm 5,31$)	0
9	Снижение силы мышц до 4-х баллов в верхних конечностях	36($90\% \pm 7,76$)	11($27,5\% \pm 4,94$)
10	Сглаженность лордоза ШОП	24($60\% \pm 6,75$)	9($22,5\% \pm 4,52$)

РАДИКУЛОПАТИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Таблица 3. Клинико-неврологическая характеристика во второй группе пациентов до и после лечения ($P \pm m\%$)

№ п/п	Симптом	До лечения	После лечения
1	Боль в шее	40(100%)	4(10%±3,09)
2	Головные боли	36(90%±7,58)	5 (12,5%±3,44)
3	Ограничение движений шеи во всех плоскостях	40(100%)	4(10%±3,09)
4	Дефанс мышц шеи	37(92,5%±7,63)	4(10%±3,09)
5	Болезненность остистых отростков и паравerteбральных точек	40(100%)	4(10%±3,09)
6	Чувствительные расстройства	40(100%)	5(12,5%±3,44)
7	Снижение или оживление сухожильных рефлексов в/к	40(100%)	8(20%±4,28)
8	Синдром вертебрально-базилярной недостаточности	15(37,5%± 5,64)	0
9	Снижение силы мышц до 4-х баллов в верхних конечностях	33(82,5%± 7,43)	7(17,5%±4,03)
10	Сглаженность лордоза ШОП	26(65%±6,93)	2(5%±3,44)

хранилась лишь у 9 (22,5%±4,52); синдром вертебрально-базилярной недостаточности отмечался у 13 (32,5%±5,31) больных и полностью купирован после лечения (Табл. 2).

Совсем иначе выглядит динамика клинико-неврологической симптоматики у больных с шейной радикулопатией, получавших наряду с комплексным лечением препарат L-лизина эсцинат (Табл. 3).

Согласно данным таблицы 3, во второй группе больных с шейной радикулопатией, при-

нимавших в комплексе медикаментозной терапии препарат L-лизина эсцинат, отмечался значительный регресс неврологических симптомов по сравнению с результатами клинико-неврологического обследования, проведенного до лечения: из 40 (100%) больных после лечения выявлен слабый болевой синдром лишь у 4(10%±3,09) больных; менее интенсивные головные боли сохранились у 5 (12,5%±3,44) больных из 36(90%±7,58); объём движений в шее и плечевых суставах расширился в 9 раз, а болезнен-

ность остистых отростков и паравerteбральных точек уменьшилась, также в 9 раз; дефанс мышц после лечения сохранился у 4-х из 37 (92,5%±7,63) больных; расстройства чувствительности и снижение или оживление сухожильных рефлексов в/к, обнаруженных при клинико-неврологическом обследовании у всех больных, сохранились лишь соответственно и 8 (20%±4,28) больных; из 33 (82,5%±7,43) больных, у которых было обнаружено снижение силы мышц до 4-х баллов в верхних конечностях, толь-

Таблица 4. Шкала оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов в первой группе до и после лечения

	Показатели двигательной активности	До лечения	После лечения
1	Угла сгибания шейного отдела	1	2,2
2	Угла разгибания шейного отдела	1	2,2
3	Угла бокового наклона шеи вправо	1	2,2
4	Угла бокового наклона шеи влево	1	2,2
5	Угла поворота головы вправо	1	2,2
6	Угла поворота головы влево	1	2,2
7	Угол движений в плечевом суставе в сагиттальной плоскости	1,733	2,666
8	Угол движений в плечевом суставе во фронтальной плоскости	1,733	2,666
9	Возможность заведения руки за спину	1,733	2,666
10	Напряжение мышц шеи	0,933	2,133

Таблица 5. Шкала оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов во второй группе до и после лечения

	Показатели двигательной активности	До лечения	После лечения
1	Угла сгибания шейного отдела	1	2,733
2	Угла разгибания шейного отдела	1	2,733
3	Угла бокового наклона шеи вправо	1	2,666
4	Угла бокового наклона шеи влево	1	2,666
5	Угла поворота головы вправо	1	2,733
6	Угла поворота головы влево	1	2,733
7	Угол движений в плечевом суставе в сагиттальной плоскости	1,466	2,8
8	Угол движений в плечевом суставе во фронтальной плоскости	1,466	2,8
9	Возможность заведения руки за спину	1,466	2,8
10	Напряжение мышц шеи	0,933	2,733

ко у 7 ($17,5\% \pm 4,03$) из них вновь выявлены изменения в силе мышц верхних конечностей; снизилось количество больных с 26 ($65\% \pm 6,93$) до 2 ($5\% \pm 3,44$), у которых была обнаружена сглаженность лордоза шейного отдела позвоночника.

Оценка интенсивности болевого синдрома, двигательной активности шейного отдела позвоночника и плечевых суставов, а также эффективности от проводимого лечения анализировалась нами по шкале интенсивности боли, шкале оценки вертебрального и плечелопаточного синдромов и шкале общего клинического впечатления до и после лечения.

До лечения в первой группе сильная боль была у 30 ($75\% \pm 7,24$) больных, а умеренная – у 10 ($33,33\% \pm 5,62$); после лечения характер болей, изменившись, сохранился у 7 ($17,5\% \pm 4,03$) больных в виде слабой боли, у 11 ($27,5\% \pm 4,94$) – в виде умеренной.

Во второй группе показатели шкалы интенсивности боли до и после лечения выглядят несколько иначе, где в комплексное лечение радикулопатий шейного

отдела позвоночника включали препарат L-лизина эсцинат. До лечения у 8 ($20\% \pm 4,28$) больных боль носила умеренный характер, у 32 ($80\% \pm 7,37$) – была сильной (Табл. 4). После лечения боль купировалась у 36 ($90\% \pm 7,58$) больных, но лишь у 4 ($10\% \pm 3,09$) больных она осталась слабой интенсивности. Шкала общего клинического впечатления позволила нам наглядно оценить результаты лечения в обеих группах. Согласно шкале общего клинического впечатления во второй группе чаще наблюдался значительный эффект от лечения (36 больных) и реже – умеренный (4 больных), в то время как, в первой группе чаще наблюдался умеренный эффект от лечения (30 больных), по пять больных – значительный и незначительный выраженный эффекты.

После лечения во второй группе больных, принимавших наряду с комплексным лечением препарат L-лизина эсцинат, отмечается значительное увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника (Табл. 5).

Увеличение показателей вертебрального и плечелопаточного синдромов во второй группе

после лечения (табл. 5) указывают на более выраженную положительную динамику показателей двигательной нагрузки у больных с шейной радикулопатией, принимавших комплексное лечение с включением препарата L-лизина эсцинат.

Сроки пребывания в стационаре больных с шейной радикулопатией в среднем в первой группе дольше на 2 дня (11,45), чем во второй группе (9,45).

Выводы

Результаты проведенного нами клинического рандомизированного исследования выявили высокую эффективность влияния L-лизина эсцината на терапию неврологических проявлений в комплексном лечении больных с шейной радикулопатией, которая обусловлена воздействием этого препарата непосредственно на механизмы боли [8]. Применение препарата L-лизина эсцината позволит уменьшить выраженность болевого синдрома, расширить двигательную активность, сократить сроки лечения в стационаре и значительно улучшить качество жизни пациента.

Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии



Левин О.С., Мосейкин И.А.

Российская медицинская академия последипломного образования,
г. Москва

Проведено открытое контролируемое исследование эффективности комплекса витаминов группы В (Мильгамма) у 38 пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией с умеренной или выраженной болью и длительностью обострения не менее 1 мес. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной группе (19 больных) Мильгамма была назначена в комбинации с диклофенаком, в контрольной (19 больных) проводилась терапия только диклофенаком. Эффективность лечения оценивалась на 10-й и 24-й дни по клиническим шкалам, а также через 3 и 6 мес. – по результатам телефонного интервью. В течение всего исследования по данным визуальной аналоговой шкалы отмечалась тенденция к более высокой эффективности комбинации Мильгаммы и диклофенака по отношению к монотерапии диклофенаком, однако уровня статистической достоверности это различие достигло лишь к 24-му дню.

С помощью шкалы невропатической боли показано, что только на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились такие характеристики боли, как интенсивность и острота, улучшилась переносимость боли. Значительный и умеренный эффект на фоне введения Мильгаммы отмечен у 66% пациентов, в контрольной группе – у 34% ($p < 0,05$). Спустя 3 мес. болевой синдром отсутствовал или был минимальным у 63% больных основной группы и у 50% пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплекс витаминов группы В может потенцировать обезболивающий эффект нестероидных противовоспалительных средств и способствовать более быстрому и стойкому регрессу болевого синдрома.

Боль в спине возникает у 80-90% людей на том или ином этапе их жизни и служит одной из самых частых причин нетрудоспособности, представляя собой крупнейшую медико-социальную проблему. Пояснично-крестцовая радикулопатия – один из наиболее тяжелых вариантов вертеброгенных болевых синдромов, который характеризуется особенно интенсивной и стойкой изматывающей болью, обычно сопровождающейся резким ограничением подвижности и длительной нетрудоспособностью [1]. Пояснично-крестцовая радикулопатия возникает примерно у 3-5% лиц в популяции, причем пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст от 40 до 50 лет, а у женщин – от 50 до 60 лет. В то время как у 90% пациентов с острой болью в спине (при включении всех вариантов) она са-

мостоятельно проходит в течение 6 нед., не менее чем у 30% пациентов с радикулопатией она сохраняется дольше этого срока. Хотя на долю радикулопатии приходится около 5% случаев боли в спине, именно она является частой причиной стойкой утраты трудоспособности [1, 3, 5, 6].

Основной причиной пояснично-крестцовой радикулопатии является грыжа межпозвонкового диска, реже она вызвана сдавлением корешка в области латерального кармана, межпозвонкового отверстия при спондилезе вследствие формирования остеофитов, гипертрофии суставных фасеток, связок или иных причин [6, 29]. Хотя при грыже диска в инициации боли решающую роль могут играть механические факторы, стойкое поддержание болевого синдрома может быть

связано не столько с компрессией корешка, сколько с вторичными токсическими, дизиммунными и дисметаболическими процессами, которые запускаются внедрением диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [31]. По данным клинко-нейровизуализационных сопоставлений, интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или механической деформацией корешка [29]. Как показывают экспериментальные данные, ключевую роль в развитии корешковой боли могут играть воспалительные изменения в компримированном корешке и спинномозговом ганглии, связанные с выделением фосфолипазы A_2 , оксида азота, простагландина E . Итогом являются ирритация, интра- и экстраневральный отек, изменение нейрофизиологических характеристик корешка или блокада проведения по нему [30].

Клинически пояснично-крестцовая радикулопатия характеризуется стойкой или пароксизмальной интенсивной болью, иррадиирующей в дистальную зону дерматомы, выраженным мышечно-тоническим синдромом, нарушением чувствительности в соответствующем дерматоме, снижением или выпадением сухожильных рефлексов, замыкающихся через соответствующий сегмент спинного мозга, гипотонией и слабостью мышц, иннервируемых данным корешком [3, 5, 6].

Основой консервативной терапии радикулопатии, как и других вариантов боли в спине, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [10]. Хотя в нашей стране у больных с вертеброгенными болевыми синдромами почти облигатно применяются препараты, содержащие витамины B_1 , B_6 и B_{12} , доказательную базу подобной клинической практики нельзя пока признать достаточной. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможном противовоспалительном эффекте витаминов B , однако результаты клинических испытаний витаминов B при вертеброгенных болевых синдромах про-

тиворечивы. В одних исследованиях получен несомненный положительный результат, выражающийся в более быстром купировании боли и усилении эффекта параллельно применяемых НПВС [2, 11, 12, 22, 23]. Однако других достоверных подтверждений эффективности витаминов группы B не получено [13]. Одним из факторов, объясняющих противоречивость результатов, является гетерогенность групп пролеченных больных: в исследования, как правило, включались пациенты с разными вариантами боли в спине. Другим недостатком проведенных исследований является их кратковременность, оставляющая нерешенным вопрос о том, способно ли применение витаминов влиять на исход радикулопатии.

В связи с этим мы провели исследование эффективности комплекса витаминов группы B (препараты Мильгамма и Мильгамма композитум*, «Верваг Фарма», Германия) у относительно гомогенной группы пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Данная группа пациентов была выбрана исходя из наличия невропатического компонента боли, при котором витамины группы B , как свидетельствуют экспериментальные данные, могут быть особенно эффективными [8, 19]. Исследование носило проспективный характер и позволяло оценить как краткосрочный, так и долгосрочный эффекты препарата.

Материал и методы

В исследование были включены 38 пациентов – 21 мужчина и 17 женщин, средний возраст $42,5 \pm 10,1$ года. Все больные были разделены на 2 группы, в 1-й из которых (основная группа, 19 больных) была назначена Мильгамма в комбинации с НПВС (диклофенаком), а во 2-й (контрольная группа, 19 больных) проводилась терапия лишь диклофенаком. Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, длительности заболевания, длительности обострения, интенсивности болевого синдрома, оцениваемой по 10-балльной визу-

альной аналоговой шкале (ВАШ).

Диагноз радикулопатии устанавливался при наличии корешкового болевого синдрома (иррадиация боли в дистальную часть дерматомы), а также при наличии как минимум одного симптома выпадения: снижения соответствующего сухожильного рефлекса, снижения поверхностной или вибрационной чувствительности в зоне дерматомы или слабости мышц, иннервируемых данным корешком. Наличие грыжи диска соответствующей локализации устанавливалось при помощи КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела.

В исследование включались пациенты с умеренной или выраженной болью (оценка по ВАШ не менее 4 баллов) с длительностью обострения не менее 1 мес., у которых витамины группы B не применялись не менее 2 мес. Критериями исключения были наличие опухолевого, инфекционно-воспалительного или иного заболевания позвоночника, требующего специального лечения, выраженная деформация позвоночника, компрессия спинного мозга, другие сопутствующие неврологические заболевания, психиатрические заболевания, серьезные или нестабильные соматические заболевания (тяжелые заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания).

В 1-й (основной) группе Мильгамма (в 1 ампуле содержится 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина) назначалась в течение 10 дней внутримышечно по 1 ампуле ежедневно, далее назначалась Мильгамма композитум (1 драже содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин) по 1 драже внутрь 3 раза в день в течение 14 дней. Одновременно пациентам был назначен диклофенак, который в первые 10 дней вводился внутримышечно в фиксированной дозе 75 мг в сутки, а далее назначался внутрь по потребности. Во 2-й (контрольной) группе лечение ограничивалось применением

диклофенака, который в первые 10 дней также вводился внутримышечно в фиксированной дозе 75 мг в сутки, а далее назначался внутрь по потребности. Физиотерапевтические методы, рефлексотерапия, массаж или мануальная терапия в первые 24 дня исследования не проводились.

Для оценки эффективности проводимого лечения применялись следующие специальные шкалы. Шкала боли в спине (ШВС), устроенная по принципу ВАШ, предусматривала оценку больным следующих симптомов: спонтанной боли в спине, в ногах, боли при движении в спине и ногах, ограничения подвижности при наклоне вперед и при разгибании, ограничения способности сидеть, стоять, ограничения способности передвижения и повседневной активности. Больной оценивал выраженность каждого из этих симптомов, отметив ее точкой на отрезке в 100 мм, при этом 0 на этом отрезке соответствовал отсутствию

нарушений, а противоположный конец – максимально возможной выраженности симптома; общая оценка по этой шкале определялась суммированием длины 10 отрезков (мм) и могла колебаться от 0 до 1000 [4]. Шкала вертебрального синдрома (ШВС), представляющая собой модификацию шкалы G. Waddel [28], предусматривала оценку по 4-балльной системе (от 0 до 3) 10 показателей: угол сгибания и разгибания поясничного отдела, угол бокового наклона вправо и влево, угол подъема выпрямленной правой и левой ноги, напряжение паравертебральных мышц и выраженность сколиоза, способность удерживать на весу обе выпрямленные ноги, усаживание в постели из положения лежа; суммарная оценка колебалась от 0 до 30 баллов. По шкале невропатической боли (NPS – neuropathic pain scale) оценивали выраженность 10 характеристик болевого синдрома: интенсивность, остроту, жгучесть, тупость, холодящий и зудящий ха-

рактер, чувствительность кожи в зоне боли, переносимость боли, интенсивность поверхностной и глубинной боли [16, 18].

Оценка состояния больных проводилась в момент включения в исследование, на 10-й и 24-й дни (с помощью указанных выше шкал), а также через 3 и 6 мес. (по результатам телефонного опроса). Для телефонного опроса применялся специально разработанный опросник, включавший следующие пункты: выраженность болевого синдрома в пояснице (отсутствует, легкий, умеренный, выраженный, нестерпимый), выраженность болевого синдрома в ноге (отсутствует, легкий, умеренный, выраженный, нестерпимый), степень ограничения подвижности (нормальная, легко ограничена, умеренно ограничена, резко ограничена, неподвижен), состояние трудоспособности (число дней нетрудоспособности за истекшие 3 и 6 мес.), проведенное дополнительное лечение.

Таблица 1. Динамика показателей ШВС на фоне лечения Мильгаммой и диклофенак (1-я группа) в сравнении с монотерапией диклофенак (2-я группа), М±Д

Пункт	До лечения		10-й день		24-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Спонтанная боль в спине, мм	69,3±19,7	71,7±20,5	43,2±22,1*	49,5±21,1*	32,5±22,1*	42,7±19,2*
Спонтанная боль в ногах, мм	82,1±18,0	84,4±17,7	51,6±21,3*#	57,8±17,9*	35,2±18,2*#	44,7±20,1*
Боль в спине при движении, мм	75,8±23,5	77,3±21,2	49,1±22,5*	51,5±20,9*	31,1±20,5*	37,1±19,3*
Боль в ногах при движении, мм	83,2±16,9	85,1±17,2	44,3±24,1*	48,0±23,5*	33,1±20,3*	39,6±18,5*
Ограничение подвижности при наклоне вперед, мм	71,1±25,1	72,6±22,7	48,6±23,0*	53,3±22,9*	37,9±23,6*	46,9±20,4*
Ограничение подвижности при разгибании, мм	63,2±24,7	65,1±22,9	34,1±23,0*	39,6±21,3*	25,8±19,3*	29,9±21,5*
Ограничение способности стоять, мм	69,8±25,6	72,7±23,1	47,3±22,1*	53,6±19,9*	35,3±18,4*	44,4±15,6*
Ограничение способности сидеть, мм	75,9±23,3	76,6±22,5	42,6±21,0*	48,1±19,8*	40,9±17,8*	48,7±20,7*
Ограничение способности к передвижению, мм	72,8±23,4	72,9±19,9	50,2±21,5*	56,8±19,7*	35,2±21,6*#	44,7±20,1*
Ограничение повседневной активности, мм	76,4±21,1	77,7±22,9	56,2±22,0	59,8±20,7*	36,9±20,2*#	47,1±24,6*
Суммарная оценка, мм	739,6 ± 213,9	748,6 ± 209,3	481,7 ± 128,7*	517,2 ± 135,1*	381,3 ± 129,7*#	429,9 ± 118,6*

Примечания: здесь и в табл. 2-4: * - различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p<0,05$); # - различия с группой сравнения статистически достоверны ($p<0,05$).

Таблица 2. Динамика симптомов невропатической боли по шкале NPS (в баллах), М±δ

Пункт	До лечения		10-й день		24-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Интенсивность боли	7,9±1,6	8,0±1,7	4,7±1,4	5,8±1,3	3,6±1,5*	4,7±1,4
Острота боли	6,5±1,6	6,7±1,7	4,1±1,5	4,6±1,6	3,4±1,3*#	4,0±1,5
Жгучесть боли	4,9±1,6	4,8±1,4	3,3±1,4	3,9±1,6	2,5±1,4	3,0±1,5
Тупость боли	5,3±1,8	5,4±2,0	4,2±1,7	4,6±2,1	3,0±1,5	3,6±1,3
Холодящий характер боли	1,4±1,2	1,3±1,1	1,2±1,3	1,4±1,1	0,8±1,1	1,1±1,2
Чувствительность кожи	2,9±2,2	3,0±2,3	1,8±1,6	2,2±1,8	1,3±1,3	1,8±1,5
Зудящий характер боли	1,4±1,3	1,3±1,2	1,1±1,1	1,2±0,9	0,8±0,6	1,0±1,0
Переносимость боли	8,7±3,4	8,6±2,5	5,7±2,4	6,3±2,9	4,1±2,0	5,0±1,8
Интенсивность поверхностной боли	6,8±2,5	6,7±2,4	4,9±2,4	5,5±1,9	2,9±1,6	3,8±1,7
Интенсивность глубинной боли	7,5±2,3	7,6±2,0	5,9±1,9	6,5±1,8	4,4±1,5	5,7±1,6

Статистическая обработка осуществлялась с помощью стандартного программного пакета Statistica 6 с использованием дескриптивных методов и модели Апова. Оценка изменения показателей в сравнении с исходным уровнем и контрольной группой проводилась с помощью t-теста (уровень достоверности $p < 0,05$).

Результаты

Первый этап исследования (24 дня) завершили 36 (95%) пациентов: 2 больных (1 из основной и 1 из контрольной группы) были выведены в

связи с необходимостью назначить другие средства лечения, которые могли повлиять на оценку эффективности изучаемого препарата. Продолженную фазу исследования (до конца 6-го месяца) завершили 30 (79%) пациентов (16 (84%) в основной группе и 14 (73%) в контрольной группе).

Динамика состояния пациентов по ШБС представлена в табл. 1.

К 10-му дню суммарная оценка по ШБС в основной группе снизилась в среднем на 35%, в контрольной группе – на 30%, к 24-му дню суммарная оценка по ШБС снизи-

лась на 49% в основной группе, а в контрольной группе – на 43%. Хотя в течение всего исследования отмечалась тенденция к более высокой эффективности комбинации Мильгаммы и диклофенака по отношению к монотерапии диклофенаком, различия по этому показателю между первой и второй группами к концу 10-го дня были недостоверными и достигли порога статистической достоверности к 24-му дню. В сравнении с контрольной группой, пациенты которой получали только диклофенак, на фоне комбинированной терапии, включавшей

Таблица 3. Динамика выраженности вертебрального синдрома по ШВС (в баллах), М±δ

Пункт	До лечения		10-й день		24-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Угол сгибания поясничного отдела	2,5±1,2	2,5±1,3	1,7±1,1	1,9±1,0	1,4±0,9*	1,8±0,8*
Угол разгибания поясничного отдела	2,0±1,2	2,1±1,0	1,3±1,1	1,7±1,1	1,0±0,7*	1,3±0,9*
Угол бокового наклона вправо	2,3±1,2	2,4±1,1	1,9±1,2	2,0±0,9	1,5±0,8*	1,7±0,7*
Угол бокового наклона влево	2,2±1,9	2,3±1,8	1,7±1,5	1,8±1,6	1,4±0,9*	1,6±1,0*
Угол подъема правой выпрямленной ноги	2,7±0,7	2,6±0,8	2,3±1,0	2,5±0,9	1,5±0,7*	2,0±0,8*
Угол подъема левой выпрямленной ноги	2,8±0,4	2,7±0,5	1,9±0,9	2,5±1,1	1,4±1,1*	2,1±0,7*#
Напряжение паравертебральных мышц	2,6±0,5	2,5±0,6	2,1±0,9	2,4±0,7	1,7±0,7*	2,2±0,8*
Выраженность сколиоза	2,3±0,8	2,2±1,0	1,9±1,2	2,0±0,9	1,6±1,1	1,9±1,2
Способность удерживать на весу обе выпрямленные ноги	2,5±0,7	2,4±0,8	1,7±1,3	2,0±0,9	1,3±0,7*	1,8±0,6*#
Усаживание в постели из положения лежа	2,4±0,6	2,3±0,7	1,8±1,3	2,0±1,0*	1,2±0,8*	1,6±0,9*
Суммарный балл	25,2±5,5	24,7±6,0	18,3±6,2	20,8±7,3	14,8±5,6*	17,9±6,3*

РАДИКУЛОПАТИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения (по данным телефонного интервью), М±δ

Пункт опросника	Спустя 3 мес.		Спустя 3 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Выраженность болевого синдрома в пояснице, баллы	0,9±1,2	1,1±1,2	0,6±0,9	0,8±1,0
Выраженность болевого синдрома в ноге, баллы	1,0±0,3*	1,4±0,8	0,7±0,7	0,8±0,9
Степень ограничения подвижности, баллы	1,0±1,0*	1,3±1,3	0,4±0,4	0,5±0,4
Число дней нетрудоспособности	13,8±10,0	19,9±9,7	9,8±8,1	11,7±8,8

Мильгамму, отмечено более значительное снижение по следующим пунктам ШВС: спонтанная боль в ногах (на 10-й и 24-й дни), ограничение способности к передвижению и повседневной активности (на 24-й день).

Оценка симптомов невропатической боли с помощью шкалы NPS показала, что только на фоне комбинированной терапии, включавшей Мильгамму, по сравнению с исходным уровнем достоверно уменьшились такие характеристики боли, как интенсивность, острота, переносимость (табл. 2). Статистически достоверные различия с контрольной группой отмечены только по остроте боли.

К концу 1-й фазы исследования в обеих группах по ШВС отмечено достоверное снижение суммарной оценки в сравнении с исходным уровнем (табл. 3). Вместе с тем на фоне комбинированной терапии, включавшей Мильгамму, отмечено более значительное увеличение угла подъема выпрямленной ноги, а также способности удерживать на весу обе ноги. По суммарной оценке и остальным пунктам ШВС достоверных различий между группами не обнаружено.

По данным шкалы общего клинического впечатления на фоне применения комбинированной терапии, включающей Мильгамму, на 10-й день исследования значительный эффект отмечен у 6 пациентов (25% пациентов, вступивших в исследование), удовлетворительный (умеренный) – у 19 (41%), минимальное улучшение – у 8 (17%), отсутствие улучшения – у 7 (17%). В контрольной группе значительный эффект

отмечен у 2 пациентов (10%), удовлетворительный – у 4 (24%), минимальное улучшение – у 9 (41%), отсутствие эффекта – у 5 (25%). На эффективность терапии не влияли возраст, исходная интенсивность и длительность боли, наличие симптомов выпадения, выраженность вертебрального синдрома.

В ходе исследования отмечена высокая безопасность Мильгаммы. Легкая диспепсия в виде тошноты и/или диареи, связанная с приемом диклофенака, была у 5 (10%) пациентов контрольной группы и у 4 (5%) пациентов основной группы.

Как показало телефонное интервью, спустя 3 мес. болевой синдром в пояснице и/или ноге отсутствовал или был минимальным у 10 пациентов 1-й группы (63% от числа завершивших 1-ю фазу исследования) и у 7 (50%) пациентов 2-й группы ($p<0,05$). У 3 (19%) пациентов 1-й

группы и 5 (36%) больных 2-й группы сохранялись выраженный болевой синдром и ограничение двигательной активности ($p<0,05$). У 3 пациентов 1-й и 2 пациентов 2-й группы в связи со стойким интенсивным болевым синдромом проведено оперативное вмешательство. Опрос пациентов через 6 мес. не выявил достоверных различий между группами ни по частоте, ни по средней интенсивности основных клинических проявлений радикулопатии (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум и НПВС в лечении пояснично-крестцовой радикулопатии. Они свидетельствуют о том, что высокие дозы нейротропных витаминов в составе препаратов



Мильгамма и Мильгамма композитум могут потенцировать обезболивающий эффект НПВС и способствовать более быстрому регрессу болевого синдрома. Эти результаты подтверждают данные других исследователей, согласно которым регресс боли в спине на фоне комбинации комплекса витаминов группы В и НПВС происходит быстрее, чем на фоне монотерапии НПВС [2, 11, 12, 21-23]. Особенностью нашего исследования явилось то, что, во-первых, мы показали эффективность комплекса витаминов группы В (на примере препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум) при такой тяжелой форме боли в спине, как вертеброгенная радикулопатия. Во-вторых, мы обнаружили, что Мильгамма и Мильгамма композитум эффективно воздействуют на невропатический компонент боли при радикулопатии. В-третьих, показано, что добавление к 10-дневному курсу внутримышечного введения Мильгаммы 14-дневного курса перорального приема препарата Мильгамма композитум способствует более полному проявлению терапевтического потенциала препаратов. И наконец, полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного курса лечения Мильгаммой прослеживается не только в краткосрочной, но и в среднесрочной (3-месячной) перспективе, чему, по-видимому, также способствовало его продление за счет перорального приема драже Мильгамма композитум. Вместе с тем к концу 6-месячного наблюдения различия между группами, лечившимися и не лечившимися Мильгаммой, утратили достоверность, что, по-видимому, объясняется тенденцией к спонтанному восстановлению, свойственной радикулопатии и имевшей место в обеих группах.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что у большинства пациентов с дискогенной радикулопатией консервативная терапия позволяет добиться существенного ослабления и регресса болевого синдрома и лишь в сравнительно небольшой части случаев неосложненной дискогенной радикулопатии, характеризующихся особенно интенсивным

стойким болевым синдромом, резким ограничением подвижности, резистентностью к консервативной терапии, показано оперативное вмешательство. В недавно опубликованном исследовании [25, 26] было четко показано, что хотя раннее оперативное лечение приводило к более быстрому ослаблению боли, спустя полгода, год и 2 года оно не имело каких-либо преимуществ перед консервативной терапией и не снижало риск хронизации боли. Тем не менее, оптимальная консервативная терапия дискогенной радикулопатии остается предметом дискуссии [10, 28]. Традиционно применявшаяся и до сих пор популярная тракция поясничного отдела оказалась неэффективной в контролируемых исследованиях [10]. Эпидуральные блокады с кортикостероидами, хотя и могут способствовать ослаблению боли, оказывают лишь кратковременный эффект [7]. Оказалась несостоятельной и практика длительного постельного режима.

При радикулопатии, как и при других вариантах боли в спине, более быстрое возвращение к повседневной активности предупреждает хронизацию боли [28]. Основой консервативной терапии остаются НПВС, миорелаксанты и некоторые немедикаментозные вмешательства, главным образом воздействующие на ноцицептивный компонент боли, в том числе массаж, лечебная гимнастика, воздействие на миофасциальный синдром и т.д. [10]. Тем не менее эффективность подобной терапии ограничена, и в значительном числе случаев она не позволяет быстро купировать свойственный радикулопатии интенсивный болевой синдром. Это заставляет искать дополнительные возможности усиления обезболивающего эффекта, прежде всего за счет методов, действующих на невропатический компонент боли [8, 17]. К сожалению, до сих пор нет убедительных доказательств эффективности при дискогенной радикулопатии препаратов, обычно применяемых для лечения невропатической боли (прежде всего антиконвульсантов и антидепрессантов), хотя практический опыт показывает, что они, особенно при раннем нача-

ле применения, могут быть полезны.

Витамины группы В в виде комбинированных препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум, как показывает проведенное нами исследование, могут быть одной из важных возможностей воздействия на невропатический компонент боли и повышения эффективности консервативной терапии радикулопатии. Механизм действия витаминов В остается не до конца ясным. В частности, показано, что витамин В1 самостоятельно или в комбинации с витаминами В6 и В12 способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [14, 15, 19]. Экспериментально обнаружено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон. Выдвинуто также предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов [26].

Антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты витаминов группы В подтверждены экспериментально на моделях химически и термически индуцируемой боли [14, 20, 29]. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков, что снижает необходимую для адекватного обезболивания дозу и длительность введения НПВС, снизив таким образом риск побочных явлений [9, 14, 29]. Необходимы дополнительные исследования для выяснения роли каждого из витаминов группы В в обезболивающем эффекте [24].

*Список литературы
находится в редакции*

*Впервые опубликовано
в «Журнале неврологии и
психиатрии»*

Тромболизис альтеплазе через 3–4,5 часа после появления симптомов острого ишемического инсульта

Вернер Хейк, Маркку Кейст, Эрик Блюмки, Мирослав Брозман, Энтони Давалос и др.

Единственным доступным методом медикаментозного лечения острого ишемического инсульта (ОИИ) является внутривенный тромболизис альтеплазе, начатый в первые 3 ч от начала симптомов.

На 30% больше шансов остаться функционально независимыми к 3-му месяцу имели пациенты с ОИИ, получавшие альтеплазе (0,9 мг на 1 кг массы тела) в течение 3 ч от начала симптомов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [1] (Национальный институт неврологических расстройств и инсульта (NINDS)).

Возможность расширения терапевтического окна тромболизиса до 6 ч изучалась в двух европейских исследованиях – European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) и ECASS II, однако, эффективность метода подтвердить не удалось [2, 3].

Более поздний анализ исследования NINDS (4) и комбинированный анализ данных, полученных в 6 других рандомизированных исследованиях [1-3, 6, 7] с общим количеством пациентов 2775, показали четкую обратную зависимость между эффективностью лечения и интервалом времени, прошедшего от начала симптомов до введения тромболитика. Однако по результатам обобщенного анализа хорошие исходы отмечались даже в тех случаях, когда тромболизис проводился в интервале 3-4,5 ч с отношением шансов (ОШ) 1,4 в пользу альтеплазе по сравнению с плацебо. В этом же анализе было показано, что расширение терапевтического окна не сопровождается увеличением частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний (СВК) и повышением смертности [5]. Международный консенсус рекомендует тромболизис альтеплазе в первые 3 ч от начала инсульта у пациентов с соответствующими показаниями как терапию первого ряда [8-

10], однако при этом метод явно используется недостаточно: установлено, что в большинстве стран тромболизис получают менее 2% пациентов, и в первую очередь, из-за задержек с госпитализацией в инсультный центр [11].

Тромболизис альтеплазе официально утвержден как метод лечения ОИИ в большинстве стран. Европейское фармакологическое агентство (EMA) зарегистрировало альтеплазе в Европе в 2002 г., но с двумя условиями. Первое заключалось в проведении обсервационного исследования безопасности препарата, и оно было выполнено – исследование Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) подтвердило, что альтеплазе столь же безопасна при рутинном клиническом использовании, как и в рандомизированных исследованиях [12]. Второе условие предусматривало проведение рандомизированного исследования, в котором терапевтическое окно тромболизиса

было бы расширено за пределы 3 ч.

Мы представляем результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы ECASS III, спланированного для проверки гипотезы о том, что терапевтическое окно тромболизиса альтеплазе у пациентов с ОИИ можно продлить до 4,5 ч с сохранением эффективности и без ухудшения параметров безопасности.

Материал и методы исследования

ECASS III – двойное слепое в параллельных группах исследование с вовлечением пациентов из множества европейских центров. Кандидаты на включение в исследование должны были иметь возраст от 18 до 80 лет, клинический диагноз ОИИ и возможность получить исследуемый препарат в течение 3-4 ч от начала симптомов. До рандомизации выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга для исключения пациентов с внутричерепными

кровоизлияниями или большими размерами инфаркта. В некоторых случаях вместо КТ применяли магнитно-резонансную томографию (МРТ) (рис. 1). Критерии включения и исключения представлены в таблице 1. В мае 2005 г., когда количество исследуемых составило 228 пациентов, в протокол исследования внесли изменения: терапевтическое окно расширили на 0,5 ч (3-4,5 ч). На это были две причины: опубликование результатов обобщенного анализа с выводами о возможной клинической пользе от тромболиза в период до 4,5 ч от начала симптомов [5] и медленный набор пациентов в исследование. Протокол исследования и изменения в нем были приняты ЕМЕА и утверждены исследовательскими комиссиями центров-участников. Все пациенты или их законные представители дали письменное информированное согласие на включение в исследование. Включенные пациенты случайным образом распределялись в соотношении 1:1 для внутривенного введения альтеплазы (Актилизе® производства компании «Берингер Ингельхайм») в дозе 0,9 мг/кг массы тела (но не более 90 мг суммарно) или плацебо. Для равномерного распределения назначений между центрами применялась специальная интерактивная система рандомизации, причем рандомизация осуществлялась блоками по четыре центра, а исследователям не сообщались размеры блоков для гарантии тайны назначений. Альтеплазе и соответствующее плацебо были представлены в виде лиофилизированного порошка, который растворяли в стерильной воде для

Таблица 1. Основные критерии включения и исключения

Критерии включения

Острый ишемический инсульт
Возраст от 18 до 80 лет
Начало симптомов инсульта за 3-4,5 ч до назначения тромболиза исследуемым препаратом
Симптомы инсульта присутствовали в течение как минимум 30 мин, и их выраженность существенно не уменьшалась до начала лечения

Критерии исключения

Внутричерепное кровоизлияние
Неизвестное время начала симптомов
Симптомы резко исчезли или были выражены лишь незначительно к моменту начала лечения
Тяжелый инсульт по клиническим критериям (сумма баллов по шкале NIHSS более 25) или по данным нейровизуализации*
Судороги в начале развития инсульта
Инсульт или серьезная травма головы в предшествующие 3 мес
Сочетание инсульта с сахарным диабетом
Назначение гепарина за 48 ч до начала инсульта, которое сопровождалось превышением верхней возрастной границы активированного частичного тромбопластинового времени
Количество тромбоцитов менее 100 тыс в 1 мм³
Систолическое артериальное давление выше 185 мм рт.ст. или диастолическое давление выше 110 мм рт.ст. или возникшая необходимость в агрессивном снижении АД (с применением внутривенных препаратов) для достижения этих цифр
Гликемия ниже 50 мг/дл или выше 400 мг/дл
Наличие симптомов, дающих основание заподозрить субарахноидальное кровоизлияние даже при нормальных результатах КТ
Терапия пероральными антикоагулянтами
Обширные оперативные вмешательства или травмы, перенесенные за последние 3 мес
Другие расстройства, повышающие риск кровотечений

* По данным нейровизуализации инсульт считался тяжелым при вовлечении более 1/3 бассейна средней мозговой артерии. Сумма баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) может варьировать от 0 до 42; чем она больше, тем тяжелее мозговой инсульт.

инъекций. 10% всей дозы вводили внутривенно болюсно, а оставшаяся часть – в режиме продленной до 60 мин инфузии. За исключением расширенного терапевтического окна альтеплазы применялась в полном соответствии с действующей европейской инструкцией.

В течение 24 ч после завершения введения исследуемого препарата было запрещено назначение больным внутривенного гепарина, препаратов для восполнения объема циркулирующей крови, а также пероральных антикоагулянтов. Разрешалось подкожное введение гепарина (110 тыс. МЕ) или применение низкомолекулярных гепаринов в эквивалентных дозах для профилактики тромбо-

за глубоких вен. Пациенты обследовались врачами, которые не знали о лечебных назначениях. Обследование проводилось в момент включения в исследование, через 1, 2 и 24 ч после назначения исследуемого препарата, а также через 7, 30 и 90 дней. В первые сутки постоянно мониторировались основные функциональные показатели, такие как АД, пульс, оксигенация крови. Исходное обследование включало физикальный осмотр, проведение КТ или МРТ и учет неврологического дефицита по шкале NIHSS. Оценка по этой шкале варьирует от 0 до 42 баллов, отражая тяжесть поражения мозга (сумма <5 баллов – незначительные изменения; ≥25 баллов



Примечания. В популяцию «намерения лечить» зачислялись пациенты, которые были включены в исследование и рандомизированно распределены в группы. В популяцию соблюдения протокола зачислялись рандомизированные пациенты, которые получили альтеплазе или плацебо и не были исключены по причине серьезных нарушений протокола, к которым относилось и невыполнение действующей европейской инструкции по применению альтеплазе (European Summary of Product Characteristic), за исключением терапевтического окна. Из рандомизированных пациентов 771 был исходно обследован на КТ и 50 – на МРТ. Из 418 пациентов, которым был назначен тромболизис альтеплазе, были утеряны данные об исходах 13 больных, в группе 403 пациентов, получавших плацебо, из-под наблюдения ускользнули 10 больных. Всем выбывшим пациентам для включения в анализ был присвоен наихудший из возможных исходов по первичной конечной точке. Причины исключения пациентов из популяции выполнивших протокол исследования, отмеченные на рисунке как «другие», включали: сочетание инсульта с сахарным диабетом, прием пероральных антикоагулянтов в пределах 24 ч и других запрещенных протоколом медикаментов, поврежденный код препарата, отсутствие подтвержденного диагноза ишемического инсульта (ИИ), отсутствие письменного согласия или его отзыв.

Рис.1. Число пациентов, которые были включены в исследование, рандомизированы в группы и зачислены в популяцию соблюдения протокола

– очень тяжелое поражение) [13]. Врачи были специально обучены методике диагностики по NIHSS и получили соответствующие сертификаты. Оценка по NIHSS проводилась в 1, 7, 30-й и 90-й дни. Оценка степени функциональной дезадаптации пациентов проводилась по модифицированной шкале Рэнкина [14] на 30-й и 90-й дни. Сумма баллов по этой шкале варьирует от 0 (отсутствие симптомов) до 6 (смерть); сумма в 5 баллов свидетельствует о серьезной дезадаптации (пациент

прикован к постели и требует постоянного ухода). Исследователи обучались диагностике по модифицированной шкале Рэнкина путем просмотра специального видеокурса [15]. В отдаленном периоде наблюдения применялись еще две функциональные шкалы [16]: индекс Бартела [17] и шкала исходов Глазго [18]. По индексу Бартела оценивалась способность пациентов к выполнению повседневных функций (от «0» – полная зависимость от посторонней помощи, до «100»

– независимость) на 30-й и 90-й дни наблюдения. Умершим пациентам присваивалась оценка «0». По 5-балльной шкале исходов Глазго оценка «1» означает независимость, «3» – существенные функциональные ограничения, «5» – смерть. Шкала применялась на 90-й день исследования.

КТ или МРТ проводились у всех пациентов до лечения, а также через 22 и 36 ч после введения препарата. Дополнительные КТ могли выполняться по решению исследователей. Члены комитета

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов

Характеристика	Группа исследования		Статистическая достоверность (p)*
	Альтеплазе (n=418)	Плацебо(n=403)	
Возраст (лет)	64,9±12,2	65,6±11,0	0,36
Пол (% мужчин)	63,2	57,3	0,1
Масса тела (кг)	78,5±15	78,0±16	0,62
Оценка NIHSS***			0,03
Высшая	10,7±5,6	11,6±5,9	
Средняя	9	10	
Систолическое АД (мм рт.ст.)	152,6±19,2	153,3±22,1	0,63
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	84,4±13,5	83,9±13,6	0,58
Сахарный диабет (% пациентов)	14,8	16,6	0,47
Прием аспирина или других антитромбоцитарных препаратов перед исследованием (% пациентов)	31,1	32,5	0,65
АГ (% пациентов)	62,4	62,8	0,88
Трепетание или фибрилляция предсердий (мм рт.ст.)	12,7	13,6	0,67
Инсульт в анамнезе (мм рт.ст.)	7,7	14,1	0,03
Статус курения (%)			0,93
Никогда не курили	48,6	46,2	
Курили в прошлом	20,6	24,6	
Продолжают курить	30,6	28,8	
Время, прошедшее до начала лечения:			
Среднее	3 ч 59 мин	3 ч 58 мин	0,49
По получасовым интервалам ***			0,44
3,0≤3,5 ч (%)	9,6	10,4	
*3,5≤4,0 ч (%)	45,7	47,9	
*4,0≤4,5 ч (%)	41,6	36,7	

Случайные различия между группами имели место несмотря на рандомизацию. Значения p иллюстративны, условный уровень статистической достоверности р 0,004

** Оценка по шкале NIHSS варьирует от 0 до 42 баллов, отражая тяжесть поражения мозга (сумма <5 баллов – незначительные изменения; ≥25 баллов – очень тяжелое поражение)

*** Статус курения не известен у одного пациента из группы альтеплазе и у двух – плацебо

**** Общая сумма не равна 100%, поскольку точное время начала введения препараты не было известно для 12 пациентов из группы альтеплазе и 5 – плацебо. Кроме того, лечение было начато позже 4,5 ч у одного пациента из группы альтеплазе и 5 – плацебо.

по оценке безопасности, которые не были в курсе лечебных назначений, просмотрели все КТ и МРТ изображения, классифицировали находки в соответствии с морфологическими определениями ECASS [2] и внесли результаты в базу данных. На основе этих данных председатели комитета

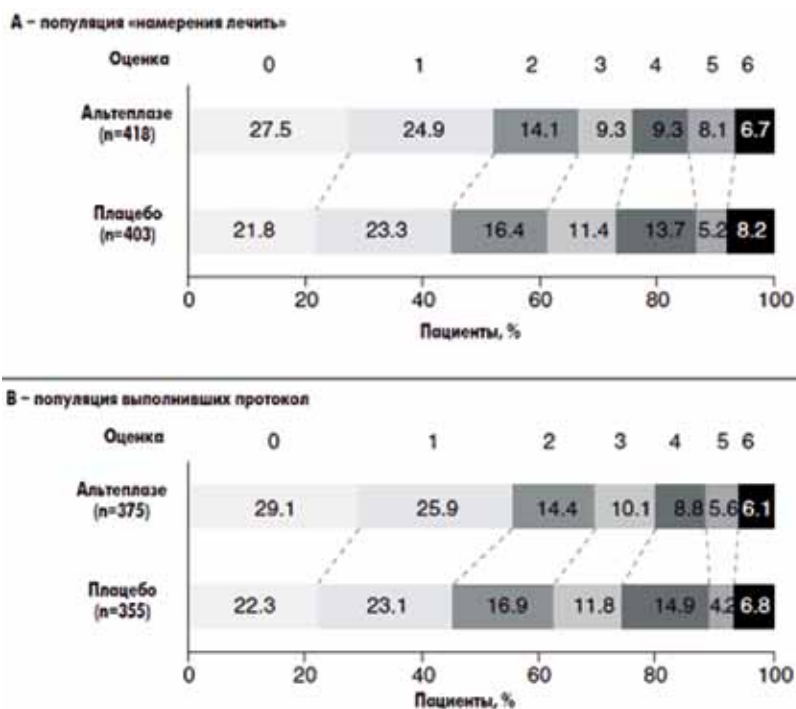
по оценке безопасности и регуляторного комитета исследования, которые оставались не в курсе лечебных назначений, принимали совместное решение о том, являлась ли смерть пациента или любые изменения в неврологическом статусе следствием внутричерепного кровоизлияния, другой

патологии мозга или заболевания, или они не были обусловлены ни одной из этих причин.

Первичной конечной точкой эффективности лечения служил показатель самообслуживания пациентов на 90-й день наблюдения, который определяли по модифицированной шкале Рэнкина.

Исход считался благополучным при сумме баллов 0 или 1 и неблагоприятным – 2-6. В качестве вторичной конечной точки эффективности был принят комбинированный показатель исхода, который определялся на 90-й день как 0-1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, 95 и выше по индексу Бартела, 0-1 по NIHSS и 1 балл по шкале исходов Глазго [1]. Второстепенные функциональные конечные точки основывались на определенных показателях шкалы NIHSS (сумма баллов 0 или 1, или более чем 8-балльное улучшение), модифицированной шкалы Рэнкина (0-2 или 3-6) и индекса Бартела (95 баллов) на 90-й и 30-й дни исследования. Поскольку научное сообщество проявило особый интерес к стратифицированному анализу исходов по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день, этот анализ был выполнен с применением описанных ниже статистических методов [19].

Конечные точки безопасности лечения включали общую смертность на 90-й день, любые внутричерепные кровоизлияния, СВК, симптомный отек мозга (определяемый как отек мозга с масс-эффектом, который являлся основной причиной клинического ухудшения) и другие серьезные побочные эффекты. В протоколе ECASS III СВК были определены как любое внесосудистое нахождение крови в ткани мозга или в пределах черепа, которое привело к клиническому ухудшению (повышению оценки по шкале NIHSS на 4 балла и выше) или к смерти, и было идентифицировано в качестве основной причины ухудшения неврологического статуса. Для того чтобы частоту СВК можно было сравнить с данными литературы, был выполнен ее вторичный анализ с использованием определений СВК, принятых в других исследованиях [1, 3, 12, 20]. Конечные точки эффективности оценивались в популяции



Распределение показано для популяции «намерения лечить» (А) и популяции (В) на момент визита через 3 мес (90 ± 14 дней). В обеих популяциях стратифицированный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группой ($p=0,02$ в обоих сравнениях с использованием теста Cochran-Mantel-Haenszel с учетом исходных оценок по NIHSS и времени до начала лечения).

В популяции «намерения лечить» число смертельных исходов, отмеченное на 90-й день (59), отличалось от общего числа (66), поскольку 7 смертей наступило после 90-го дня.

Оценки по модифицированной шкале Рэнкина интерпретируются следующим образом:

«0» - отсутствие симптомов; «1» - значимого снижения активности не отмечается, несмотря на наличие симптомов (пациент способен выполнять обычные повседневные функции); «2» - легкое снижение активности (пациент не справляется с теми заданиями, с которыми он справлялся раньше, но остается независимым в быту); «4» - умеренно тяжелая дезадаптация (пациент не способен самостоятельно передвигаться и удовлетворять физиологические потребности); «5» - тяжелая дезадаптация (пациент прикован к постели и требует постоянного ухода); «6» - смерть.

Рис.2. Распределение оценок по модифицированной шкале Рэнкина

«намерения лечить» (intention-to-treat), то есть среди всех включенных в исследование и рандомизированных пациентов, независимо от того, получили ли они лечение на самом деле. В случае утери данных об исходах у пациентов, о которых было известно, что они выжили, им присваивалась наихудшая из возможных оценок по шкалам. Различия между группами по частоте наступления первичной конечной точки рассчитывались с использованием критерия хи-квадрат. 95% доверительные ин-

тервалы (ДИ) были рассчитаны для ОШ и для относительного риска (ОР). В соответствии с протоколом исследования все запланированные анализы были выполнены без учета возмущающих факторов. Вторичный анализ (логистическая регрессия) по первичной конечной точке проводился в популяции «намерения лечить». В него включались все результаты, отличные от исходных данных, а сохранялись только те, которые имели статистическую значимость $p < 0,10$. Для обра-

Таблица 3. Отношение шансов для первичной и вторичной конечных точек, включая их компоненты, в популяциях «намерения лечить» и соблюдения протокола на 90-й день наблюдения

Конечная точка	Популяция «намерения лечить»				Популяция соблюдения протоколов			
	Группа альтеплазы (n=418)	Группа плацебо (n=403)	Отношение шансов (95% ДИ)	Р	Группа альтеплазы (n=375)	Группа плацебо (n=355)	Отношение шансов (95% ДИ)	Р
Первичная конечная точка								
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина «0» или «1» – некорректированный анализ	219 (52,4%)	182 (45,2%)	1,34 (1,02-1,76)	0,04 ¹	206 (54,9%)	161 (45,4%)	1,47 (1,10-1,97)	0,01 ¹
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина «0» или «1» – скорректированный анализ	-	-	1,42 (1,02-1,98)	0,04 ³				
Вторичная конечная точка								
Общий исход ⁴	-	-	1,28 (1,00-1,65)	0,05			1,39 (1,07-1,80)	0,02
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина ⁵ «0» или «1»	219 (52,4%)	182 (45,2%)	1,34 (1,02-1,76)	0,04	206 (54,9%)	161 (45,4%)	1,47 (1,10-1,97)	
Значение индекса Бартела ⁶ ≥95 баллов	265 (63,4%)	236 (58,6%)	1,23 (0,93-1,62)	0,16	248 (66,1%)	211 (59,4%)	1,33 (0,99-1,80)	0,06
Сумма баллов по шкале NIHSS ⁷ «0» или «1»	210 (50,2%)	174 (43,2%)	1,33 (1,01-1,75)	0,14	197 (52,5%)	155 (43,7%)	1,43 (1,07-1,91)	0,02
1 балл по шкале исходов Глазго ⁸	215 (51,0%)	183 (45,4%)	1,25 (0,95-1,64)	0,11	200 (53,3%)	165 (46,5%)	1,32 (0,98-1,76)	0,06
¹ Значение р получено и использованием критерия Пирсона. ² Этот анализ выполнен с учетом исходной оценки по NIHSS и времени, прошедшего до начала лечения. ³ Значение р получено через ступенчатую логическую регрессию. ⁴ Под общим исходом следует понимать общее отношение шансов – показатель вероятности благоприятного исхода (определяемого как совокупность положительных оценок по нескольким клиническим шкалам) у пациентов группы альтеплазе по сравнению с группой плацебо. Тест общего отношения шансов основан на модели линейной логистической регрессии (метод, использующий обобщенные оценочные уравнения для выполнения вальдовского теста). Для каждой из групп пациентов могла быть получена только вероятность, но не абсолютное процентное выражение частоты благоприятного исхода. ⁵ Сумма баллов по этой шкале варьирует от 0 (отсутствие) до 6 (смерть). ⁶ По индексу Бартела оценивается способность пациентов к выполнению повседневных функций (от «0» - полная зависимость от посторонней помощи, до «100» - независимость). ⁷ Оценка по этой шкале варьирует от 0 до 42 баллов, отражая тяжесть поражения мозга (сумма <5 баллов – незначительные изменения; ≥25 баллов – очень тяжелое поражение). ⁸ По 5-балльной шкале исходов Глазго оценка «1» означает независимость, «3» - существенные функциональные ограничения, «5» - смерть.								

ботки результатов по вторичной конечной точке – вероятности благоприятного исхода после введения альтеплазы по сравнению с плацебо – использовался тест общего ОШ, основанный на модели линейной логистической

регрессии (метод, использующий обобщенные оценочные уравнения для выполнения вальдовского теста) [21, 22]. Для популяции пациентов, выполнивших протокол исследования (рис. 1), были использованы такие же статисти-

ческие методы. Вторичный stratified анализ оценок по модифицированной шкале Рэнкина проводился в связи с двумя наиболее прогностически ценными исходными показателями – суммой баллов по NIHSS и

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Таблица 4. Отношение шансов для вторичных функциональных конечных точек на 90-й и 30-й дни после проведенного лечения в популяциях «намерения лечить» и соблюдения протокола¹

Конечная точка	Благоприятный исход после введения альтеплазы в сравнении с плацебо							
	90-й день				30-й день			
	Популяция «намерения лечить»		Популяция соблюдения протокола		Популяция «намерения лечить»		Популяция соблюдения протокола	
	Отношение шансов (95%ДИ)	P	Отношение шансов (95%ДИ)	P	Отношение шансов (95%ДИ)	P	Отношение шансов (95%ДИ)	P
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина ² «0» или «1»	1,34 (1,02-1,76)	0,04	1,47 (1,10-1,97)	0,001	1,42 (1,08-1,88)	0,01	1,46 (1,09-1,96)	0,01
Оценка по модифицированной шкале Рэнкина ² «0» или «2»	1,30 (0,95-1,78)	0,11	1,41 (1,01-1,96)	0,04	1,23 (0,93-1,64)	0,15	1,32 (0,98-1,77)	0,07
Значение индекса Бартела ³ ≥95 баллов	1,23 (0,93-1,62)	0,15	1,33 (0,99-1,80)	0,06	1,28 (0,98-1,69)	0,08	1,35 (1,01-1,81)	0,04
Оценка по шкале NIHSS ⁴ «0» или «1», или более чем 8-балльное улучшение по сравнению с исходной оценкой	-		-		1,35 (1,02-1,78)	0,03	1,46 (1,09-1,96)	0,01

¹ Все анализы были запланированы предварительно, кроме анализа оценок по шкале NIHSS на 90-й день. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина «0» или «1» (первичная конечная точка) и значение индекса Бартела. ≥95 баллов на 90-й день являются также компонентом главной вторичной конечной точки; оценка по модифицированной шкале Рэнкина от «0» или «2» была принята в качестве первичной или вторичной конечной точки в других исследованиях по тромболизису (SITS-MOST и ECASSII).

² Сумма баллов по этой шкале варьирует от 0 (отсутствие симптомов до 6 (смерть).

³ По индексу Бартела оценивается способность пациентов к выполнению повседневных функций (от «0» - полная зависимость от посторонней помощи, до «100» - независимость).

⁴ Оценка по этой шкале варьирует от «0» до «42» баллов, отражая тяжесть поражения мозга (сумма <5 баллов – незначительные изменения; ≥25 баллов – очень тяжелое поражение). Данные по 90-му дню отсутствуют, так как анализ этой конечной точки не был запланирован.

временем, прошедшим до начала лечения [19]. Расчет необходимых размеров выборки основывался на анализе объединенных данных из когорт пациентов, получивших тромболитик или плацебо между 3 и 4,5 ч после начала симптомов в предшествующих исследованиях [5] (за исключением данных из первого исследования ECASS [3], в котором вводимая доза альтеплазы была выше). На основании этих данных нами было рассчитано, что для определения ОШ по частоте наступления первичной конечной точки равного 1,4 с точностью 90% требуется по 400

пациентов в каждой группе.

Результаты

В период с 29 июля 2003 г. по 13 ноября 2007 г. 821 пациент из 130 центров в 19 европейских странах были рандомизированы распределены в две группы: 418 – для получения альтеплазы и 403 – плацебо (рис. 1). 10% пациентов получили лечение в интервале 3-3,5 ч; 46,8% – 3,5-4 ч; 39,2% – 4-4,5 ч (табл. 2). Общая сумма не равна 100%, поскольку точное время начала введения препарата не было известно для 12 пациентов из группы альтеплазы и 15 – из группы плацебо. Кроме

того, лечение было начато позже 4,5 ч у одного пациента в группе альтеплазы и 5 – плацебо. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сравнимыми (табл. 2), за исключением исходной тяжести инсульта и наличия предшествующего инсульта в анамнезе, по которым группы статистически значимо различались. 219 из 418 пациентов группы введения альтеплазы (52,4%) имели хороший исход в отношении первичной конечной точки (определяемый как оценка по модифицированной шкале Рэнкина «0» или «1») по сравнению

Таблица 5. Конечные точки безопасности и другие серьезные нежелательные явления¹

Нежелательные явления	Группа альте- плазе (n=418)	Группа плацебо (n=403)	Отношение шансов (95% ДИ)	P
Конечные точки безопасности, запланированные для анализа				
Любые внутри черепные кровоизлияния	113 (27,0%)	71 (17,6%)	1,73 (1,24-2,42)	0,001
СВК				
По определению, принятому в исследовании ECASS II ²	10 (2,4%)	1 (0,2%)	9,85 (1,26-77,32)	0,008
По определению, принятому в исследовании ECASS II ³	22 (5,3%)	9 (2,2%)	2,43 (1,11-5,35)	0,02
По определению, принятому в исследовании SITS-MOST ⁴	8 (1,9%)	1 (0,2%)	7,84 (0,98-63,00)	0,02
По определению NIHSS ⁵	33 (7,9%)	14 (3,5%)	2,38 (1,25-4,52)	0,006
Фатальные внутричерепные кровоизлияния	3 (0,7%)	0	-	-
Системный отек мозга	29 (6,9%)	29 (7,2%)	0,90	0,68
Смерть	32 (7,7%)	34 (8,4%)		
Другие серьезные нежелательные явления				
Всего	105 (25,1%)	99 (24,6%)		
Инфекционные	16 (3,8%)	23 (5,7%)		
Новообразования	4 (1,0%)	3 (0,7%)		
Со стороны крови и лимфы	0	2 (0,5%)		
Эндокринные	0	1 (0,2%)		
Метаболические и нутритивные	2 (0,5%)	0		
Психиатрические	3 (0,7%)	4 (1,0%)		
Неврологические	60 (14,4%)	48 (11,9%)		
Офтальмологические	1 (0,2%)	0		
Кардиальные	22 (5,3%)	16 (4,0%)		
Сосудистые	10 (2,4%)	10 (2,5%)		
Респираторные	14 (3,3%)	24 (6,0%)		
Желудочно-кишечные	5 (1,2%)	8 (2,0%)		
Гепатобилиарные	3 (0,7%)	3 (0,7%)		
Кожные	1 (0,2%)	0		
Мышечно-скелетные	1 (0,2%)	3 (0,7%)		
Почечные	4 (1,0%)	2 (0,5%)		
Репродуктивные	1 (0,2%)	0		
Врожденные	0	1 (0,2%)		
Общие	1 (0,2%)	3 (0,7%)		
Связанные с повреждением	4 (1,0%)	5 (1,2%)		
Хирургические	1 (0,2%)	0		

¹Значения p получены с использованием критерия Пирсона.

²В протоколе ECASS III СВК было определено как любое кровоизлияние, которое сопровождалось неврологического статуса (повышение оценки по шкале NIHSS на 4 балла и выше относительно исходной оценки или самой нижней оценки за первые 7 дней), или привело к смерти. Кроме того, кровоизлияние должно было быть идентифицировано в качестве основной причины ухудшения неврологического статуса.

³Определение СВК в исследовании ECASS II было таким же, как в ECASS III, за исключением условия, что кровоизлияние должно иметь четко установленную причинно-следственную связь с ухудшением неврологического статуса или смертью.

⁴Определение СВК, принятое в исследовании SITS-MOST: локальная или распространенная паренхиматозная гематома 2 типа по данным нейровизуализации, выполненной в промежутке 22-36 ч после проведенного лечения, в сопровождении неврологического ухудшения (повышения оценки по шкале NIHSS на 4 балла и выше относительно исходной оценки или самой низкой оценки за первые 24 ч), или кровотечения, которое привело к смерти.

⁵По критериям NINDS внутричерепное кровоизлияние считалось симптомным, если оно не определялось на предыдущем КТ-снимке, но впоследствии имелись причины заподозрить его наличие или наблюдалось ухудшение неврологического статуса. Для выявления внутричерепных кровоизлияний КТ проводилось через 24 ч, 7 и 10 дней от начала инсульта, а также тогда, когда возникали клинические признаки кровоизлияния.

с 182 из 403 пациентов группы плацебо (45,2%). Таким образом, абсолютное преимущество альтеплазе составило 7,2% (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,02-1,76; ОР 1,16; 95% ДИ 1,01-1,34; $p=0,04$). По результатам вторичного анализа в популяции «намерения лечить» (логистическая регрессия), скорректированного по исходным характеристиками пациентов (их вариации считались значимыми при $p<0,10$), лечение альтеплазе также достоверно ассоциировалось с хорошими исходами (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,02-1,98; $p=0,04$) (табл. 3). Результаты лечения альтеплазе также были лучшими по сравнению с плацебо в отношении вторичной конечной точки, как показало общее ОШ. Поскольку общее ОШ вычислялось на модели линейной логистической регрессии с использованием обобщенных оценочных уравнений для выполнения вальдовского теста [21, 22], для каждой из групп пациентов могла быть получена только вероятность, но не абсолютные числа. Общее ОШ для хорошего исхода составило 1,28 (95% ДИ 1,00-1,65; $p<0,05$), это означает, что вероятность остаться функционально независимым после инсульта была на 28% выше у пациентов, получивших тромболизис альтеплазе, по сравнению с пациентами группы плацебо. Распределение оценок по модифицированной шкале Рэнкина представлено на рисунке 2. Вторичный стратифицированный анализ оценок по этой шкале на 90-й день наблюдения (проведенный с использованием теста Cochrane-Mantel-Haenszel с учетом исходных оценок по NIHSS и времени до начала лечения) также продемонстрировал преимущества альтеплазе ($p=0,02$ между группами). Результаты анализа по второстепенным функциональным конечным точкам представлены в таблице 4. В анализе

в популяции «намерения лечить» ОШ для оценки «0» или «1» по модифицированной шкале Рэнкина, оценки по шкале NIHSS «0» или «1» и для более чем 8-балльного улучшения по NIHSS на 30-й день наблюдения показало статистически значимое преимущество лечения альтеплазе, хотя по другим функциональным конечным точкам достоверных различий между группами выявлено не было. Неврологический статус к 30-му дню наблюдения не отличался достоверно в двух группах. Всего умерло 66 пациентов – 32 из 418 в группе альтеплазе (7,7%) и 34 из 403 – плацебо (8,4%). 25 больных умерли между 1-м и 7-м днем наблюдения (12 (2,9%) в группе альтеплазе и 13 (3,2%) в группе плацебо); 18 – между 8-м и 30-м днем (10 (2,4%) и 8 (2,0%) соответственно) и еще 16 – между 31-м и 90-м днем (6 (1,4%) и 10 (2,5%) соответственно). 7 пациентов умерли после 90-го дня (4 (1,0%) и 3 (0,7%) соответственно).

Отмечено достоверно большее число случаев внутричерепных кровоизлияний в группе альтеплазе по сравнению с группой плацебо (27,0 против 17,6%, $p=0,001$). Частота СВК на фоне введения альтеплазе составила менее 3 случаев на 100 пациентов (10 из 418 пациентов (2,4%)), но этот показатель был существенно выше, чем в группе плацебо (1 из 403 (0,3%); ОШ 9,85; 95% ДИ 1,26-77,32; $p=0,008$). Частота СВК, определяемых по критериям, которые были приняты в других исследованиях, распределялась так же (табл. 5). Все СВК возникали в промежутке 22-36 ч после начала лечения. Частота симптомного отека мозга не различалась существенно между группами: 6,9% в группе альтеплазе и 7,2% – плацебо (29 пациентов в каждой группе; ОШ 0,96; 95% ДИ 0,56-1,64; $p=0,88$). Частота дру-

гих серьезных побочных эффектов, классифицированных по органам и системам, существенно не различалась между двумя группами (табл. 5).

Обсуждение

В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) показана целесообразность внутривенного введения альтеплазе пациентам с ОИИ в промежутке от 3 до 4,5 ч после появления симптомов инсульта. ECASS III – второе рандомизированное исследование (после исследования NINDS в 1995 г. [1]), в котором продемонстрирован статистически значимый лечебный эффект от внутривенного введения альтеплазе по результатам нескорректированного анализа первичной конечной точки. Эффект оставался значимым после учета всех прогностически ценных исходных характеристик пациентов. Частота СВК возросла на фоне применения альтеплазе по сравнению с плацебо, но на смертности это не отразилось. Эти результаты в целом согласуются с результатами других РКИ по тромболизису у пациентов с ОИИ [1, 5, 23]. Результаты анализа вторичных конечных точек и вторичного стратифицированного анализа отражают результаты по первичной конечной точке в пользу альтеплазе. Исходная тяжесть инсульта является четким предиктором функционального, неврологического исхода и риска смерти. Пациенты с тяжелым инсультом исключались из этого исследования в соответствии с требованиями ЕМЕА к протоколу, а также с европейской инструкцией по применению альтеплазе. По всей вероятности, меньшая исходная тяжесть инсульта у пациентов, включенных в наше исследование, по сравнению с таковой в исследовании NINDS, объясняет лучшие

исходы у пациентов группы плацебо, полученные в нашем исследовании, по сравнению с аналогичным показателем в исследовании NINDS. Исходы у пациентов группы плацебо в нашем исследовании были подобными тем, которые наблюдались в исследовании ECASS II [3]. В данном контексте интересно отметить, что за последние два десятилетия прослеживается тенденция к включению в крупные рандомизированные исследования по ИИ пациентов с меньшей исходной тяжестью инсульта, а также к снижению смертности в таких исследованиях [1-3]. Это наблюдение может отражать тенденцию к использованию тромболитических агентов у пациентов с меньшей тяжестью ОИИ, которая отмечается по данным SITS-MOST [12], а также росту числа специализированных инсультных отделений в Европе и повышению качества предоставляемой в них медицинской помощи. В ранние исследования, посвященные применению альтеплазы при ОИИ, включались пациенты, которые получили тромболизис в первые 6 ч от начала инсульта, однако эффективность метода за рамками терапевтического окна тогда подтвердить не удалось [2, 3, 6, 24]. По всей вероятности, отрицательные результаты связаны с неадекватным выбором конечных точек, слишком расширенным терапевтическим окном, а также с недостаточной статистической мощностью исследований. В исследованиях ECASS II [3] и ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) [6] когорты пациентов, получивших лечение в промежутке от 3 до 4,5 ч после появления первых симптомов инсульта, были намного меньшими, поэтому статистической мощности не хватило для выявления 7-10% различий

в эффективности.

Тромболизис у пациентов с ОИИ ассоциируется с повышенным риском развития СВК, которые остаются самым пугающим осложнением. Сравнивать частоту СВК в разных исследованиях затруднительно из-за различий в применяемых критериях данного состояния. В нашем исследовании использовалось то же определение СВК, что и в исследовании ECASS, однако с уточнением, что кровоизлияние должно являться основной причиной неврологического ухудшения. При использовании этого дополненного определения различия в частоте СВК между двумя группами пациентов оказались статистически значимыми, однако частота развития этого осложнения в группе альтеплазы была низкой. Для сравнения частоты СВК между исследованиями мы также анализировали этот показатель в соответствии с определениями СВК, использованными в других исследованиях [1-3, 20]. При этом частота СВК в нашем исследовании не отличалась от таковой в предшествующих РКИ и регистре SITS-MOST, несмотря на расширенное терапевтическое окно [12].

Хотя в нашем исследовании частота СВК была выше в группе альтеплазы по сравнению с группой плацебо, мы не отметили различий в смертности между двумя группами. Общая смертность (приблизительно 8%) в нашем наблюдении оказалась ниже, чем в предшествующих исследованиях, вероятно, из-за меньшей тяжести инсульта у включенных пациентов.

Целесообразность как можно более раннего начала лечения остается неоспоримой. Эффект тромболизиса зависит от времени. По результатам обобщенного анализа эффективность альтеплазы в 2 раза выше при введении в первые

1,5 ч от начала инсульта по сравнению с введением в промежутке от 1,5 до 3 ч (ОШ для общего исхода составило 2,81 при интервале 0-90 мин, 1,55-91-180 мин, и 1,40-181-270 мин) [5]. По результатам ECASS III, ОШ для интервала 181-270 мин составило 1,34. Для того чтобы получить хороший исход инсульта (оценка «0» или «1» по модифицированной шкале Рэнкина) у одного пациента, необходимо применить альтеплазу с расширенным терапевтическим окном у 14 больных. Этот показатель следует считать клинически значимым, поскольку теперь мы можем расширить терапевтическое окно для пациентов, которые не госпитализируются вовремя. Однако это не означает, что пациенты, которые могут получить лечение в первые 3 ч, должны ждать дольше. Для повышения шансов на лучший исход следует стремиться сократить время «дверь-игла» по максимуму. В этом исследовании внутривенное введение альтеплазы в интервале от 3 до 4,5 ч (среднее значение – 3 ч 59 мин) после появления симптомов инсульта ассоциировалось с умеренным, но статистически достоверным улучшением клинических исходов при частоте развития СВК, сравнимой с таковой у пациентов, которые получили тромболизис в рамках трехчасового терапевтического окна. Хотя наши данные подтвердили гипотезу о том, что лечение альтеплазой может быть эффективным при введении препарата через 3-4,5 ч от начала инсульта, лечение следует проводить как можно раньше для получения максимального эффекта. Если появилось больше времени, не значит, что его можно упустить.

*Список литературы
находится в редакции*

Перевод Ажан МУТАЕВОЙ

Применение Церебролизина для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом в Азии

Результаты двойного слепого плацебо–контролируемого рандомизированного исследования

A Division of American
Heart Association



Хейс В.Д., Брейнин М., Борнштейн Н.М., Туомилехто Дж., Хонг З.
от имени группы исследователей, принимавших участие в исследовании
CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia – Лечение острого
инсульта Церебролизин в Азии)

В разнообразных доклинических моделях ишемии и небольших клинических исследованиях было показано, что Церебролизин обладает нейропротективными и нейротрофическими свойствами. Цель настоящего крупного двойного слепого плацебо–контролируемого рандомизированного клинического исследования сводилась к тому, чтобы протестировать эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Методы. Пациенты с острым ишемическим гемисферным инсультом в течение 12 ч после появления симптомов были рандомизированы к приему активной терапии (30 мл Церебролизина ежедневно) или плацебо (физиологический раствор), вводимых внутривенно в течение 10 дней в дополнение к аспирину (100 мг ежедневно). За пациентами наблюдали в течение 90 дней. Первичной конечной точкой исследования был результат 1 обобщенного теста, в который с помощью статистических методов были объединены значения модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел и шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США. Для оценки безопасности лечения регистрировали все возникающие побочные эффекты.

Результаты. В общей сложности в исследование было включено 1070 пациентов: 529 больных были рандомизированы к лечению Церебролизин, 541 – к приему плацебо. При оценке первичной конечной точки исследования статистически достоверных различий между группами обнаружено не

было. После стратификации пациентов по исходной тяжести инсульта в ходе апостериорного (post hoc) анализа значений шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США и модифицированной шкалы Рэнкина, полученных в ходе исследования, была обнаружена тенденция к большей эффективности Церебролизина по сравнению с плацебо у тех пациентов, у которых исходные значения по шкале тяжести инсульта Национального института здравоохранения США были >12 баллов (шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США: отношение шансов (ОШ) 1,27; нижняя граница доверительного интервала (ДИ) 0,97; модифицированная шкала Рэнкина: ОШ 1,27; нижняя граница ДИ 0,90). В этой же подгруппе пациентов кумулятивная смертность к 90-му дню исследования составила 20,2% в плацебо-группе и 10,5% в группе с Церебролизин (отношение рисков 1,9661; нижняя граница ДИ 1,0013).

Выводы. В настоящем исследовании при анализе первичной конечной точки был получен ней-

тральный результат для двух наблюдаемых групп лечения. Однако в подгруппе пациентов с тяжелым ишемическим инсультом наблюдалась тенденция к большей эффективности Церебролизина по сравнению с плацебо. Эти результаты должны быть подтверждены в дальнейших клинических исследованиях.

Лечение острого ишемического инсульта все еще базируется на применении тромболитической терапии, в то время как эффективность остальных методов лечения до сегодняшнего дня не была подтверждена [1, 2].

Чтобы облегчить исследование других потенциально пригодных лекарственных средств, Научно-промышленный круглый стол по лечению инсульта (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR)) рекомендовал ряд критериев, которые должны использоваться для доклинической и клинической оценки препаратов, применяемых для лечения острого инсульта. Основным интерес в этих рекомендациях представляет то, как оптимизировать перенос результатов с моделей на животных

в клинические исследования [3, 4]. Церебролизин представляет собой препарат низкомолекулярных нейрорепептидов (10 кДа) и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней, который проявляет фармакодинамические свойства, аналогичные таковым у природных нейротрофических 151 факторов [5, 6]. Ранее были получены впечатляющие результаты с применением этого препарата в культурах клеток и органов [7-9], в моделях инсульта у животных [10-12] и в небольших клинических исследованиях острого ишемического инсульта [13-15]. Имеются указания на то, что Церебролизин способен предотвращать острое повреждение нейронов путем предупреждения гибели клеток, образования свободных радикалов и формирования воспаления, путем противодействия эксайтотоксичности, а также на то, что он может улучшать и ускорять восстановление неврологических функций [10-12]. In vivo было показано, что Церебролизин существенно улучшает неврологические исходы и усиливает нейрогенез в ишемизированном мозге у крыс [10-12]. В соответствии с критериями STAIR и ранее полученными данными было спланировано крупное клиническое исследование, цель которого сводилась к оценке эффективности и безопасности Церебролизина при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [16]. Мы сообщаем здесь об окончательных результатах этого исследования (Лечение острого инсульта Церебролизин в Азии – Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA)).

МЕТОДЫ

CASTA является клиническим исследованием фазы IV, которое было проведено как многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование [16]. В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом острого гемисферного ишемического инсульта из 51 центра Китая (1024 пациента), Гон-

конга (4 пациента), Южной Кореи (16 пациентов) и Мьянмы (26 пациентов). Пациентов с инсультами ствола мозга или мозжечка, а также пациентов с лакунарными или геморрагическими инсультами не включали в наблюдение. Тяжесть неврологического дефицита в исходных условиях оценивали с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 85 лет с фокальным неврологическим дефицитом и клиническим диагнозом острого гемисферного ишемического инсульта, соответствующими данными КТ и МРТ, наличием по шкале NIHSS от 6 до 22 баллов (включительно), наличием полной функциональной независимости от других лиц до развития инсульта (значение по шкале Рэнкина 0 или 1 балл). Рандомизацию и лечение тестируемыми препаратами начинали в течение 12 ч после развития инсульта. От пациентов или их официальных представителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Время включения длительно-стью 12 ч было выбрано исходя из результатов экспериментальных исследований приемлемого временного окна [10, 11] и апробировано на этапе подготовки нашего исследования. К основным критериям исключения относили наличие на КТ/МРТ данных о внутричерепном кровоизлиянии, угнетение сознания (≥ 2 баллов в вопросе 1a шкалы NIHSS), наличие неврологических знаков и симптомов, которые предположительно должны были полностью исчезнуть в течение 24 ч, регистрация систолического артериального давления на уровне >220 мм рт.ст. или диастолического артериального давления на уровне >120 мм рт.ст. при повторных измерениях, наличие тяжелой застойной сердечной недостаточности или клиники острого инфаркта миокарда, наличие

ранее начавшихся системных заболеваний, существенно ограничивающих длительность жизни, сопутствующий прием других нейропротективных или ноотропных средств, непереносимость или противопоказания к приему аспирина или Церебролизина.

Тестируемые препараты

В ходе исследования сравнивали две группы пациентов. Каждый из пациентов получал внутривенно или 30 мл Церебролизина, разведенного в физиологическом растворе (до 100 мл), или сравнимый объем плацебо (100 мл физиологического раствора). В качестве стандартной терапии пациенты обеих групп получали перорально 100 мг аспирина. Все препараты назначались в вышеуказанных дозах 1 раз в день в течение 10 дней; прием препаратов инициировали в течение 12 ч после развития инсульта. В общей сложности 90,2% пациентов в группе с Церебролизин и 85,2% пациентов в плацебо-группе продолжали получать назначенное лечение к 10-му дню исследования. Медиана количества доз, полученных в расчете на 1 пациента в каждой из исследуемых групп, составила 10.

Первичная конечная точка исследования

Первичная конечная точка исследования отражала эффективность проводимой терапии и включала оценку индекса Бартел (BI), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) и шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), которые с помощью статистических методов были объединены в 1 общий тест. Оценку первичной конечной точки выполняли спустя 90 дней после развития инсульта.

Вторичные конечные точки исследования

Вторичные конечные точки исследования также отражали эффективность проводимой терапии. Они включали респондерный анализ (анализ количества паци-

ентов, ответивших/не ответивших на проводимое лечение) для шкал mRS, BI и NIHSS. Снова при проведении оценки все шкалы с помощью методов статистики были объединены в 1 общий тест.

Перед размаскированием исследования был выполнен слепой обзор данных (проверка и оценка данных в период после завершения последнего наблюдения до раскрытия кодов слепого исследования. – Прим. перев.). Этот обзор был выполнен в соответствии с алгоритмом, предложенным в руководстве E9 Международной конференции по гармонизации (ICH) [17]. В ходе обзора было подтверждено, что выбранное нами пороговое значение на уровне 9 баллов по шкале NIHSS (соответствует медиане исходных значений по этой шкале) было пригодным для всех проводимых нами респондерных анализов. Выделение подобного порога позволило по-разному подходить к оценке успешности проводимой нами терапии (т.е. когда больной отвечал на проводимое лечение) – соответствующие критерии были различными для шкал BI и mRS в зависимости от исходной тяжести инсульта (табл. 1). Помимо этого, в качестве вторичных конечных точек исследования оценивали следующие показатели: тот же 1 обобщенный тест, что и для первичной конечной точки, только не на 90-й, а на 30-й день исследования; качество жизни к 90-му дню исследования с помощью шкалы SF-12; общую смертность; время до наступления смерти.

Стратифицированный (подгрупповой) анализ

Во время проведения слепого обзора данных было запланировано 4 подгрупповых анализа в отношении BI:

- 1) стратификация по проведению тромболитической терапии;
- 2) по возрасту (≤ 65 лет/ > 65 лет);
- 3) по тяжести заболевания в исходных условиях (NIHSS ≤ 7 , NIHSS 8-12, NIHSS >12);
- 4) по стороне инсульта.

Апостериорный анализ

Кроме того, был выполнен стратифицированный апостериорный анализ, например, для NIHSS и mRS. В дополнение к этому был выполнен подгрупповой апостериорный анализ для исходных значений NIHSS >17 баллов; отдельно для исследовательских центров в Гонконге и Южной Корее; для первичной конечной точки исследования в подгруппе с NIHSS >12 ; для смертности в подгруппе с NIHSS >12 ; для анализа респондеров в подгруппе с NIHSS >12 .

Анализ безопасности

Такие показатели безопасности, как состояние жизненно важных функций и данные лабораторных обследований, были обобщены с помощью описательной статистики. Кроме того, лабораторные данные анализировали с помощью критерия знаков и таблиц сдвигов.

Побочные эффекты регистрировали в течение всего времени исследования и распределяли их по системам тела, типу наблюдаемого

осложнения, его тяжести и длительности. Затем частоту побочных эффектов сравнивали в выделенных группах пациентов.

Статистический анализ

Следуя рекомендациям Национального института неврологических расстройств и исследовательской группы, занимающейся изучением возможностей применения тканевого активатора плазминогена (t-PA) при инсультах, для оценки первичной конечной точки исследования применили 1 общий тест, объединивший такие показатели эффективности лечения, как значения по шкалам NIHSS, BI и mRS [18]. При этом была применена процедура Вей-Лахина для критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [19, 20]. Данный метод статистического анализа является предпочтительным в том случае, если переменные не являются непрерывными или если могут наблюдаться асимметричное распределение или выскакивающие значения. Мерой величины эффекта, связанной с критерием Вилкоксона-Манна-Уитни, является критерий Манна-Уитни (MW). Он определяет вероятность того, что показатели случайно выбранного пациента из группы активной терапии лучше, чем показатели случайно выбранного пациента из референсной группы. В обычных условиях при сравнении тестируемых групп ориентируются на следующие ключевые значения критерия MW: 0,50 – группы эквивалентны, 0,56 – небольшое превосходство, 0,64 – среднее (значимое) превосходство,

Таблица 1. Критерии успешности терапии (когда пациента считали респондером – отвечавшим на проводимое лечение) для шкал BI, mRS и NIHSS, определенные в ходе слепого обзора

Шкала	Исходное значение по шкале NIHSS ≤ 9 баллов	Исходное значение по шкале NIHSS > 9 баллов
BI	95–100 баллов	> 60 баллов
mRS	0–1 балл	0–2 балла
NIHSS	Терапию считали успешной, если значение по шкале NIHSS было на уровне 0–1 балла или снижение от исходного уровня составляло > 6 баллов	

Примечания: BI – индекс Бартел, mRS – модифицированная шкала Рэнкина, NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США

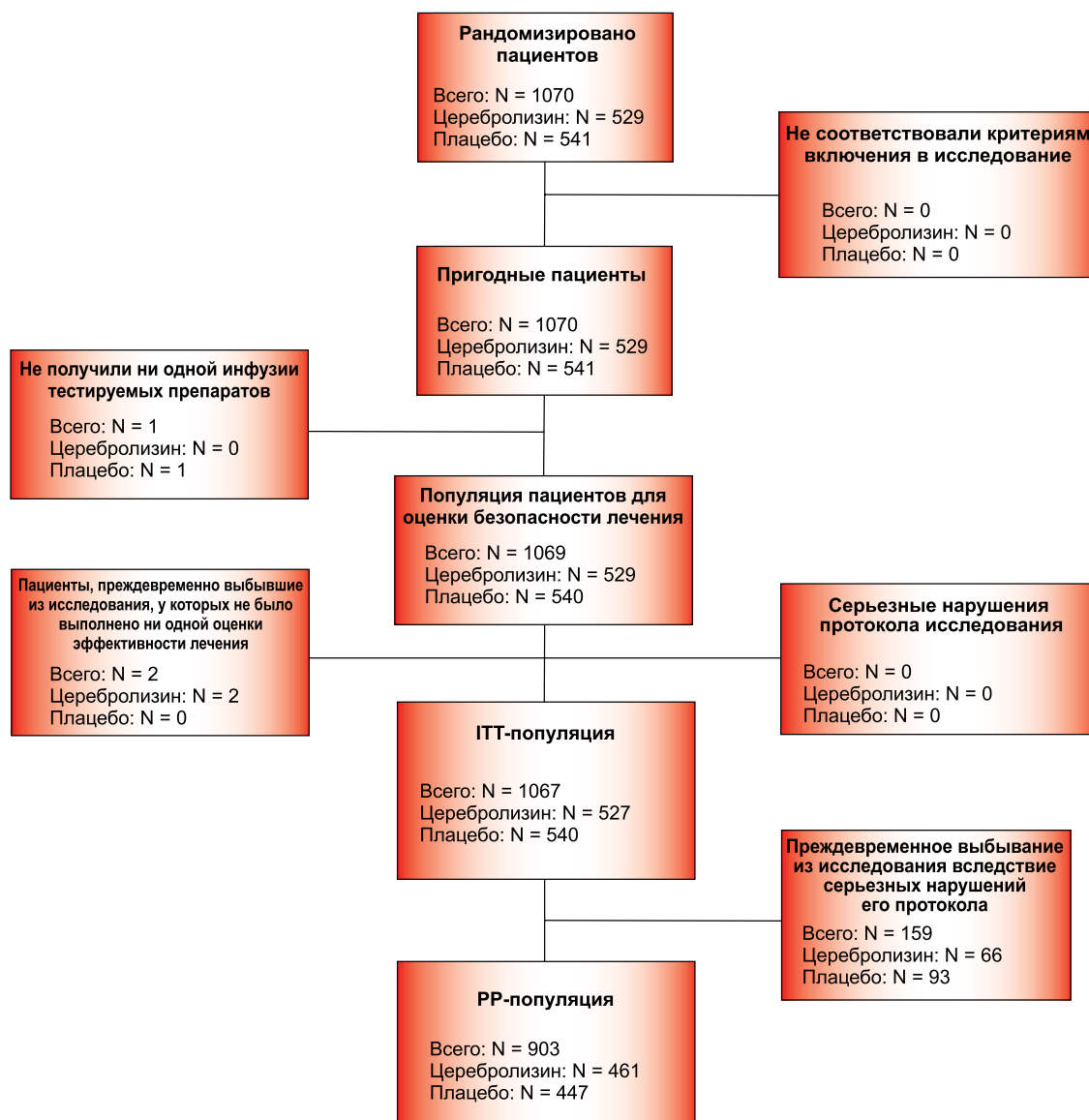


Рисунок 1. Движение пациентов в ходе исследования. Из 1070 рандомизированных пациентов 1 пациент не получил ни одной инъекции тестируемого препарата и был исключен из всех видов анализа. Оставшиеся 1069 пациентов были включены в анализ безопасности проводимого лечения. Из них у 2 пациентов не было выполнено ни одной оценки эффективности лечения, поэтому в состав ИТТ-популяции (intention-to-treat population – пациенты, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых была выполнена по крайней мере 1 раз оценка эффективности лечения) было включено лишь 1067 пациентов. Из них у 159 пациентов наблюдались значительные отклонения от протокола исследования, поэтому в состав РР-популяции (пациенты, которые полностью завершили исследование в соответствии с его протоколом) было включено лишь 908 пациентов

0,71 – выраженное превосходство. Первичный анализ был выполнен в ИТТ-популяции (пациенты, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых по крайней мере 1 раз была выполнена оценка эффективности лечения). Время до наступления событий (смерти пациентов) описывали с помощью кривых Каплана-Мейера и оценивали с помощью логрангового критерия Пето. Другие вторич-

ные показатели эффективности оценивали с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (односторонний тест для оценки превосходства Церебролизина над плацебо, 97,5% доверительный интервал (ДИ)). Недостающие значения показателей подставляли с помощью метода переноса вперед данных последнего доступного наблюдения (LOCF). Для пациентов, которые умерли, выполняли поправку на наихудшие баллы.

Размер групп

При $\alpha=0,025$ (односторонний тест) и мощности 90% в каждую группу должно было быть включено по 495 пациентов, что позволило бы выявить различия между группами со значением $MW=0,56$. Это соответствовало бы превосходству Церебролизина над плацебо на 9,9% по одной отдельной шкале (см. выше шкалы NIHSS, BI и mRS). С учетом общей неопреде-

ленности размер групп был увеличен до 530 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с сентября 2005 г. по сентябрь 2009 г. к лечению было рандомизировано 1070 пациентов. Из 1069 пациентов, которым была проведена по крайней мере 1 инфузия тестируемых препаратов, 529 пациентов (49,5%) получили Церебролизин и 540 пациентов (50,5%) – плацебо (рис. 1). Между группами не было достоверных различий по исходным характеристикам (табл. 2). У 66 пациентов (12,5%) из группы с Церебролизин и 93 пациентов (17,2%) из плацебо-группы были зафиксированы значительные нарушения протокола исследования. Наиболее частой причиной этого было преждевременное выбывание из исследования, не связанное с эффективностью проводимой терапии (в группе с Церебролизин – 49 пациентов (9,3%), в плацебо-группе – 66 пациентов (12,2%)). 60 пациентов

умерли, 890 пациентов (83,2% от всех рандомизированных пациентов) полностью завершили исследование – до 90-го дня наблюдения. Два пациента выбыли из исследования без оценки его эффективности (один – вследствие развития побочного эффекта, один – вследствие несоответствия критериям включения/исключения).

Из 1067 пациентов, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых по крайней мере 1 раз была выполнена оценка эффективности лечения (intention-to-treat population – ИТТ-популяция), 373 пациента (35,0%) были включены в исследование на фоне лечения статинами. В группе с Церебролизин таких пациентов было 183 (34,7%), в плацебо-группе – 190 (35,2%). Достоверных различий между группами по количеству пациентов, получающих статины, отмечено не было.

Только у 1 пациента (группа с Церебролизин) имелась запись

о том, что он ранее получал кумадин (прием препарата был продолжен после включения в исследование). В ходе нашего исследования 19 пациентов получали лечение кумадином (в группе с Церебролизин – 9 пациентов, в плацебо-группе – 10 пациентов). Достоверных различий между группами по количеству пациентов, получающих кумадин, отмечено не было.

При сборе медицинского анамнеза у 105 пациентов из ИТТ-популяции (9,8 %) имелись отчетливые указания на то, что ранее они переносили фибрилляцию предсердий (в группе с Церебролизин – 48 пациентов (9,1%), в плацебо-группе – 57 пациентов (10,6%)). Пациенты с более неопределенными записями, такими как «аритмия», в приведенные цифры не были включены.

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ИССЛЕДОВАНИЯ

К 90-му дню исследования в группе с Церебролизин наблюдалось снижение медианы NIHSS

Таблица 2. ИТТ-популяция: сравнение группы с Церебролизин и плацебо-группы по исходным характеристикам не выявило достоверных различий между ними

Характеристика Церебролизин	(n = 527)	Плацебо (n = 540)
Мужской пол, n (%)	314 (59,6)	326 (60,4)
Средний возраст, лет (станд. откл.)	65,0 (12,22)	65,5 (11,71)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (станд. откл.)	23,7 (3,04)	24,0 (3,20)
Среднее время до госпитализации, ч (станд. откл.)	5,6 (3,00)	5,6 (3,75)
Среднее время до начала терапии, ч (станд. откл.)*	7,7 (5,97)	7,6 (3,69)
Тромболитическая терапия, n (%)	50 (9,49)	44 (8,15)
Наличие факторов риска, n (%):		
■ гипертензия	331 (62,8)	332 (61,6)
■ диабет	108 (20,5)	117 (21,7)
■ аритмия	71 (13,5)	90 (16,7)
■ ишемическая болезнь сердца	72 (13,7)	86 (16,0)
Исходные значения шкал, используемых для оценки эффективности лечения, медиана (диапазон значений):		
■ шкала тяжести инсульта	9 (6–33)	9 (6–26)
Национального института здравоохранения США (значения шкалы варьируют от 0 до 42 баллов)		
■ индекс Бартел (значения шкалы варьируют от 0 до 100 баллов)	30 (0–100)	30 (0–100)
■ модифицированная шкала Рэнкина (значения шкалы варьируют от 0 до 6 баллов)	4 (0–5)	4 (0–5)

Примечания: * – рассчитано от начала развития инсульта; ИТТ-популяция – пациенты, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых была выполнена по крайней мере 1 раз оценка эффективности лечения.

на 6 баллов (в плацебо-группе – на 5 баллов). Для BI увеличение медианы составило 30 баллов в каждой из групп. Медиана по шкале mRS в каждой из групп составила 2 балла. При выполнении обобщенного теста было получено $MW=0,50$, что свидетельствует о том, что между исследуемыми пациентами нет межгрупповых различий. Нижняя граница доверительного интервала (ДИ-НГ) составила 0,47 ($p=0,50$), следовательно, результаты оценки первичной конечной точки не подтверждают большую эффективность Церебролизина по сравнению с плацебо. Кроме того, результаты оценок по отдельным шкалам (mRS, BI, NIHSS) также не выявили статистически достоверных различий между группами. Когда весь анализ, приведенный здесь для ITT-популяции, повторили только для тех пациентов, которые полностью завершили исследование в соответствии с его протоколом (per protocol population – PP-популяция), результаты оказались практически аналогичными.

ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ **Респондерный анализ**

Количество респондеров (пациентов, у которых лечение было расценено как эффективное) на основании изменений значений по шкале NIHSS составило 47,9% для группы с Церебролизином и 46,5% для плацебо-группы. Для шкалы BI количество респондеров составило 44,0% в группе с Церебролизином и 45,9% для плацебо-группы. Для шкалы mRS количество респондеров составило 37,6% в группе с Церебролизином и 38,5% для плацебо-группы. При оценке одного общего теста для всех трех шкал были получены результаты, сходные с таковыми для первичной конечной точки исследования ($MW = 0,50$; ДИ-НГ 0,47; $p=0,57$).

Анализ смертности

В ходе нашего исследования умерли в общей сложности 60 па-

циентов: 28 смертей наблюдалось в группе с Церебролизином, 32 смерти – в плацебо-группе. К 90-му дню исследования кумулятивный процент пациентов, которые умерли, составил 6,6 в плацебо-группе и 5,3 в группе с Церебролизином. Отношение рисков составило 1,26 (ДИ-НГ 0,75; $p=0,19$), что свидетельствует о небольшом превосходстве Церебролизина над плацебо.

Опросник SF-12

При анализе изменений значений по опроснику SF-12 не было получено достоверных различий между группами; результат – $MW = 0,50$ (ДИ-НГ 0,46; $p=0,60$), когда учитывали только тех пациентов, которые выжили к концу исследования. В ходе дополнительного анализа с поправкой на пациентов, которые умерли в ходе исследования, были получены практически те же результаты.

Подгрупповой анализ

При оценке изменений по шкале BI пациентов стратифицировали по тяжести заболевания в соответствии с исходными значениями шкалы NIHSS. Между группами NIHSS ≤ 7 баллов (отношение шансов (ОШ) 0,99; ДИ-НГ 0,79; $p=0,45$) и NIHSS 8-12 баллов (ОШ 0,97; ДИ-НГ 0,79; $p=0,41$) достоверных различий обнаружено не было. То же самое было справедливо и для подгруппы с исходными значениями NIHSS > 12 баллов (ОШ 0,97; ДИ-НГ 0,73; $p=0,41$). Объединенный результат составил ОШ=0,98 (ДИ-НГ 0,85; $p=0,37$) и свидетельствует об отсутствии превосходства Церебролизина над плацебо. Подгрупповой анализ со стратификацией по другим предопределенным показателям (сторона инсульта, возраст, наличие тромболитической терапии) также не выявил достоверных различий между группами.

Апостериорный анализ (post hoc analyses)

При оценке изменений по шкале NIHSS в подгруппах пациентов,

стратифицированных по тяжести заболевания в соответствии с исходными значениями шкалы NIHSS, было обнаружено небольшое превосходство Церебролизина над плацебо в подгруппе пациентов с исходными значениями NIHSS > 12 (ОШ 1,27; ДИ-НГ 0,97; $p=0,04$) (табл. 3). При оценке изменений по шкале mRS было также обнаружено небольшое превосходство Церебролизина над плацебо в подгруппе пациентов с исходными значениями NIHSS > 12 (ОШ 1,27; ДИ-НГ 0,90; $p=0,09$). Далее мы сфокусировались только на той подгруппе пациентов, которые в исходных условиях имели NIHSS > 12 баллов, и оценили у них один общий тест, представляющий собой статистическую комбинацию шкал BI, NIHSS и mRS. Обобщенный результат: $MW = 0,53$ (ДИ-НГ 0,47; $p=0,16$), что свидетельствует о более благоприятном прогнозе для Церебролизина в изученной подгруппе пациентов. Результаты анализа для каждой из шкал в отдельности также выявили более благоприятный прогноз для Церебролизина по сравнению с плацебо.

Очень близкий результат был получен и в подгруппе пациентов с еще более тяжелыми инсультами – с исходными значениями NIHSS > 17 . В этой подгруппе обобщенный результат по всем трем шкалам – $MW=0,54$ (ДИ-НГ 0,42; $p=0,28$).

Смертность в подгруппе пациентов с исходными значениями NIHSS > 12

В нашем исследовании было 252 пациента с исходными значениями NIHSS > 12 баллов. Из них 12 пациентов умерли в группе с Церебролизином и 22 пациента – в плацебо-группе. Спустя 90 дней кумулятивный процент пациентов, которые умерли, составил 20,2 в плацебо-группе и только 10,5 – в группе с Церебролизином. При анализе времени выживаемости в подгруппе пациентов с исходными значениями NIHSS > 12 баллов превосходство Церебро-

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

лизина было даже еще более значимым (относительный риск (ОР) 1,9661; ДИ-НГ 1,0013; $p=0,02485$). В описательном смысле это свидетельствует о наличии достоверных различий между двумя группами лечения и о примечательном преимуществе у пациентов из группы с Церебролизин по сравнению с плацебо-группой (рис. 2).

Анализ безопасности

В ходе исследования наблюдалось в общей сложности 1218 побочных эффектов у 485 пациентов (у 242 из группы с Церебролизин и 243 из плацебо-группы). Наличие побочных эффектов оценивалось во время каждого визита, начиная со скринингового (исходного, день 1) и заканчивая 6-м визитом (на 90-й день исследования).

За время лечения наблюдалось 89 серьезных побочных эффектов (50 – в группе с Церебролизин и 39 – в плацебо-группе). У 60 из 1069 пациентов наблюдались фатальные (приведшие к смерти) побочные эффекты (28 пациентов в группе с Церебролизин (5,3%) и 32 – в плацебо-группе (5,9%)). Из 1069 пациентов 85 (8,0%) выбыли из исследования вследствие развития побочных эффектов (39 – в группе с Церебролизин (7,4%) и 46 – в плацебо-группе (8,5%)). Сравнение побочных эффектов не выявило каких-либо значимых различий между группами. То же самое было справедливо и в отношении сравнения лабораторных показателей, состояния жизненно важных функций и приема сопутствующей терапии. Таким образом, в ходе ис-

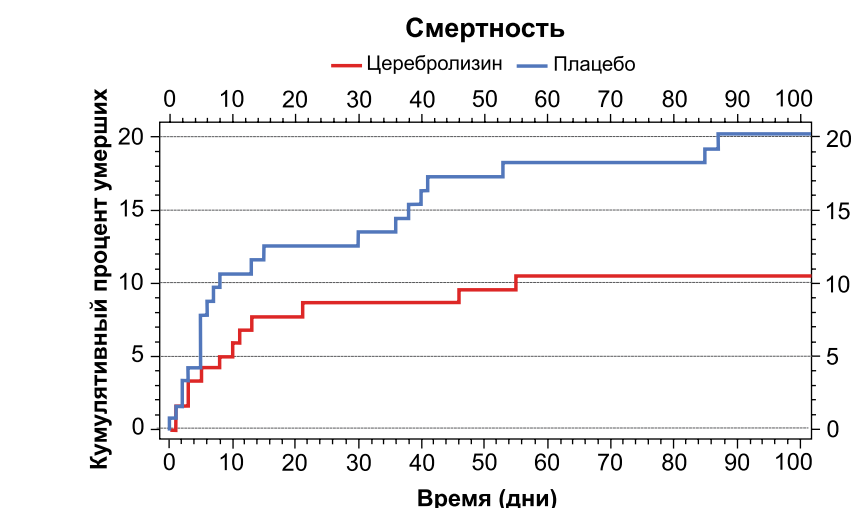


Рисунок 2. Кривые выживания Каплана-Мейера (кумулятивный процент) для подгруппы пациентов из ИТТ-популяции с исходными значениями по шкале NIHSS > 12 баллов ($n = 252$, по 126 пациентов в каждой группе), ОР 1,9661 (ДИ-НГ 1,00; $p = 0,0497$ в двухстороннем тесте с $\alpha = 0,05$)

Примечания: NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США; ИТТ-популяция – пациенты, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых была выполнена по крайней мере 1 раз оценка эффективности лечения; ОР – относительный риск; ДИ-НГ – нижняя граница доверительного интервала.

следования не было получено данных, которые бы свидетельствовали о том, что прием Церебролизина связан с угрозой безопасности.

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой крупное клиническое исследование Церебролизина при остром ишемическом инсульте. Его проведение было оправданным, поскольку данное лекарственное средство обладает целым спектром свойств, включая нейропротективную и нейротрофическую активность, продемонстрирован-

ную в ходе доклинических [7-12] и небольших клинических исследований [13-15]. Несмотря на ранее полученные многообещающие результаты, в настоящем крупном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (CASTA) не было обнаружено достоверных различий между группой с Церебролизин и плацебо-группой в отношении первичной конечной точки исследования. При проведении апостериорного анализа, однако, был обнаружен положительный прогноз в пользу Церебролизина.

На результаты CASTA мог ока-

Таблица 3. Динамика изменений значений шкалы NIHSS в ходе исследования в подгруппе пациентов из ИТТ-популяции, у которых исходные значения по шкале NIHSS были > 12 баллов

NIHSS	Исходно	Визит 2	Визит 3*	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Церебролизин, среднее,	16,6	-0,6	-1,4	-2,6	-4,1	-4,8
станд. откл.	3,40	2,97	6,52	8,02	9,36	10,76
Плацебо, среднее,	16,2	-0,5	-0,8	-1,1	-1,4	-1,8
станд. откл.	3,02	4,74	7,77	9,73	11,92	13,87

Примечания: * – начиная с этого визита для восстановления отсутствующих данных применяли метод LOCF (метод переноса вперед данных последнего доступного наблюдения); NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США; ИТТ-популяция – пациенты, которые получили по крайней мере 1 инфузию тестируемых препаратов и у которых по крайней мере 1 раз была выполнена оценка эффективности лечения.

зять влияние ряд особенностей включенных в него пациентов. Одной из них, и, возможно, наиболее важной, является тот факт, что в исследование было включено большое количество пациентов с легким инсультом. Медиана исходных значений по шкале NIHSS составила 9 баллов в обеих группах, что говорит о том, что типичный пациент, включенный в исследование, имел низкое исходное значение по шкале NIHSS, а это, в свою очередь, свидетельствует о том, что он/она переносили лишь легкую форму инсульта, при которой во многих случаях вполне ожидаем хороший прогноз.

Исходя из результатов более ранних исследований [21-23], мы ожидали, что медиана исходных значений по шкале NIHSS составит 12 баллов. Таким образом, неожиданно большое количество пациентов с легкими формами инсультов могло стать причиной того, что в настоящем исследовании были получены неубедительные результаты. Фактически в ходе нашего исследования умерли лишь 60 из 1076 пациентов ITT-популяции, что обусловило 5,6% смертность. Эта цифра является очень низкой по сравнению с ранее выполненными исследованиями инсульта, такими как Европейское кооперативное исследование острого инсульта I-II (European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I-II) [24, 25], Лечение с помощью NXY острого ишемического инсульта I-II (Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I-II) [23, 26], Исследование dPrb99 [21]. Смертность, сравнимая с той, которая была получена в нашем исследовании, наблюдалась лишь в исследовании ECASS III [22]. Учитывая низкие значения NIHSS в исходных условиях и низкую смертность, мы решили выполнить подгрупповой анализ у пациентов с исходными значениями NIHSS > 12 баллов. Еще одним важным параметром любого препарата являются его безопасность и профиль побочных эффектов.

Частота серьезных и несерьезных побочных эффектов в нашем исследовании была одинаковой в обеих группах (Церебролизин и плацебо), что согласуется с результатами предыдущих исследований [13-15].

Легко предположить, что даже эффективному лечению будет сложно еще больше улучшить и без того хороший прогноз у пациентов с легкими формами инсультов, как это было в настоящем исследовании. Таким образом, нейтральный результат, полученный в нашем исследовании, не обязательно исключает эффективность Церебролизина вообще у пациентов с инсультом. В действительности здесь есть даже некоторые указания на то, что Церебролизин может оказывать положительный эффект у пациентов с более тяжелыми формами инсультов.

При проведении анализа выживаемости со всеми пациентами, включенными в исследование, было обнаружено небольшое преимущество Церебролизина по сравнению с плацебо. Оно стало более выраженным в подгруппе пациентов с исходными значениями NIHSS > 12 баллов.

О валидности результатов нашего исследования свидетельствует ряд фактов. Пациенты и исследователи оставались «слепыми» к виду проводимого лечения, и появление или природа побочных эффектов не влияли на «слепость». С пропущенными данными обращались в соответствии с международными стандартами и руководствами [17]. Прогностические факторы, которые влияли на исход инсульта, были хорошо сопоставимы между группами и обусловили, учитывая легкую степень тяжести инсультов, положительный прогноз для исхода.

Анализ, выполненный для PP-популяции, подтвердил результаты, полученные для ITT-популяции.

Большой размер групп в клинических исследованиях дает возможность исследовать подгруп-

пы, размер которых тоже будет достаточно адекватным. Результаты апостериорного анализа подгрупп, выполненного в настоящем исследовании, дают возможность улучшить отбор пациентов в будущих исследованиях [27]. Исходя из данных, полученных в ходе этого анализа, и характера действия Церебролизина с его плеiotропными и мультимодальными эффектами, позволяющими влиять на целый ряд патофизиологических процессов [5, 6, 9-12, 14], изучение потенциальных позитивных эффектов Церебролизина должно быть продолжено далее в ходе надлежащим образом спланированных наблюдательных исследований. Будущие исследования должны быть сфокусированы на пациентах с более тяжелыми формами инсультов и, по возможности, с более длительным курсом лечения Церебролизином, что позволит проявить препарату не только нейропротективные, но и нейрогенерационные свойства. Это улучшит ход нейрореабилитации, а следовательно, и долгосрочные исходы после ишемического инсульта.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что лечение Церебролизином является безопасным и, судя по данным апостериорного подгруппового анализа, может оказывать положительные эффекты при остром ишемическом инсульте. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить, действительно ли Церебролизин проявляет отчетливые достоверные положительные эффекты у пациентов с умеренными и тяжелыми формами инсультов.

Благодарности

План статистического анализа, анализ данных и статистическая поддержка во время исследования и в ходе подготовки статьи были выполнены Idv Gauting, Германия. Мы благодарны 51 центру, принявшему участие в настоящем исследовании (<http://stroke.ahajournals.org>).

Руководство Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по медикаментозной терапии мигрени

Уточненный пересмотренный доклад рабочей группы EFNS



EFNS EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

Цели

Эти нормативы имеют целью дать научно-обоснованные рекомендации для медикаментозной терапии приступов мигрени и профилактики мигрени. Проведение немедикаментозного лечения (поведенческая терапия), не будет рассматриваться. Определения соответствуют диагностическим критериям Международного общества по изучению головной боли (МОГБ).

Предпосылки

Во втором издании классификации МОГБ представлены новые подклассы различных синдромов мигрени [1]. Основные критерии для приступов мигрени остались почти без изменений. Однако различные синдромы мигрени со специфическими проявлениями ауры, были классифицированы в новой системе. Диагностические критерии для всех синдромов мигрени были опубликованы на сайте МОГБ.

Рекомендации основаны на научно-обоснованных клинических исследованиях и на основе заключений экспертов и подготовлены авторитетной рабочей группой EFNS. Правовые аспекты представления лекарственных рецептов и доступности лекарственных

С. Эверс, Дж. Афра, А. Фриз, П. Дж. Годсби, М. Линд, А. Мэй и П.С. Сандор
Департамент неврологии, Мюнстерский университет, Мюнстер, Германия; Национальный институт нейрохирургии, Будапешт, Венгрия, Академия мануальной медицины, Мюнстер, Германия; Группа по головной боли, Департамент неврологии, Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США; UCL, институт неврологии, Куин сквер, Лондон, Соединенное Королевство; Центр головной боли Сефалеа, Lakarhuset Sodra vagen, Гетебург, Швеция; Департамент неврологии, Гамбургский университет, Германия; Департамент неврологии, Цюрихский университет, Швейцария.

средств, в различных Европейских странах не будет рассмотрены. Терминологический аппарат рекомендаций соответствует критериям EFNS [2].

Медикаментозное лечение приступов мигрени

Несколько крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований опубликовали свои данные о неотложной терапии мигрени. В большинстве из этих исследований, успешное лечение приступов мигрени был определено на основе следующих критериев [5]:

- отсутствие боли через 2 ч
- уменьшение головной боли от умеренной или тяжелой к легкой или отсутствию боли через 2 ч [6]
- стойкий эффект при двух из трех приступов
- отсутствие повторного возникновения головной боли и не употребление лекарств в течение последующих 24 ч после успешного лечения (так называемое устойчивое снижение боли или отсутствие боли).

Анальгетики

Лекарственными средствами выбора для терапии приступа ми-

грени легкой или средней тяжести являются анальгетики. Свидетельством эффективного лечения мигрени является по крайней мере, одно плацебо-контролируемое исследование в котором исследовались ацетилсалициловая кислота (АСК) до 1000 мг [7-10], ибупрофен 200-800 мг [8,10-12], диклофенак 50-100 мг [13-15], феназон 1000 мг [16], метамизол 1000 мг [17], толфенаминовая кислота 200 мг [18] и парацетамол 1000 мг [19]. Кроме того, фиксированные комбинации АСК, парацетамола и кофеина являются эффективными при лечении острой мигрени, а также более эффективны, чем отдельные вещества или их сочетания без кофеина [20-22]. Внутривенное введение АСК более эффективно, чем подкожное введение эрготамина [23]; внутривенное введение метамизола превосходит плацебо в случае приступа мигрени без ауры или с аурой [24]. Лизин-АСК в сочетании с метоклопрамидом имели сопоставимую эффективность с суматриптаном [9]. Растворимая форма АСК 1000 мг, вероятно также эффективна, как ибупрофен 400 мг и как суматриптан 50 мг [10,25,26]. Кроме того, избирательные ингибиторы ЦОГ-2 были изучены в клинических исследованиях. Валдекоксиб 20-40 мг и

Таблица 1. Анальгетики с доказанной эффективностью, по крайней мере в одном исследовании лечения острой мигрени, рекомендации также учитывают побочные эффекты и последовательность исследований

Вещество	Доза, мг	Уровень рекомендации	Комментарий
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 (перорально)	A	побочные эффекты со стороны ЖКТ
АСК	1000 (в/в)	A	риск кровотечения
Ибупрофен	200-800	A	побочные эффекты как и у АСК
Напроксен	500-1000	A	побочные эффекты как и у АСК
Диклофенак	50-100	A	включает диклофенак-К
Парацетамол	1000 (перорально)	A	с осторожностью применять при заболеваниях печени и почек
Парацетамол	1000 (свечи)	A	недостаточно данных
АСК + парацетамол + кофеин	250+200-250+50 (перорально)	A	Также как для АСК и парацетамола
Метамизол	1000 (перорально)	B	Риск агранулоцитоза
Метамизол	1000 (в/в)	B	Риск гипотонии
Феназон	1000 (перорально)	B	См. парацетамол
Толфеномовая кислота	200 (перорально)	B	Побочные эффекты, как и у АСК

Таблица 2. Противорвотные средства, рекомендуемые для лечения приступов острой мигрени

Вещество	Доза, мг	Уровень рекомендации	Комментарий
Метоклопрамид	10-20 (перорально) 20 (свечи) 10 (в/м, в/в, п/к)	B	Побочные эффекты: дискинезии; противопоказан детям и беременным, обладает болеутоляющим эффектом
Домспридон	20-30 (перорально)	B	Побочные эффекты значительно меньше чем при приеме метоклопрамида; может применяться у детей

рофоксиб 25-50 мг, последний больше не доступен на рынке, показали эффективность при лечении острого приступа мигрени [27-30]. Таблица 1 содержит обзор анальгетиков, эффективных при лечении острой мигрени.

В целях предотвращения приступов головной боли, вызванных передозировкой лекарственных средств, прием простых анальгетиков должен быть ограничен 15 днями в месяц и комбинированных анальгетиков 10 днями в месяц.

Противорвотные

Использование противорвотных при приступах острой мигрени рекомендуется для лечения тошноты и возможной рвоты, а также потому, что предположительно эти препараты улучшают резорбцию анальгетиков [31-33]. Тем не менее, не было проведено проспективных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, доказывающих это утверждение. Метоклопрамид также обладает собственной средней

аналгетической эффективностью при пероральном использовании [34] и высокой эффективностью, когда вводится внутривенно [35]. Не существует никаких доказательств того, что фиксированная комбинация анальгетиков с противорвотными более эффективна, чем одни анальгетики. Метоклопрамид 20 мг рекомендуется для взрослых и подростков, у детей должен использоваться домперидон 10 мг из-за возможных побочных эффектов, со стороны экстрапирамидной

системы при применении метоклопрамида. В таблице 2 представлены противорвотные рекомендуемые для использования при приступах мигрени.

Алкалоиды спорыньи

Есть всего лишь несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований об эффективности алкалоидов спорыньи при лечении острых приступов мигрени. [36]. В сравнительных исследованиях, триптан показал лучшую эффективность, чем алкалоиды спорыньи [37-40]. Преимуществом алкалоидов спорыньи является более низкая частота рецидивирования у некоторых пациентов. Таким образом, применение этого вещества (алкалоида спорыньи) должно быть ограничено для пациентов с очень длинными приступами мигрени или в случае с регулярным рецидивированием. Единственный комплексный препарат с доказанной эффективностью – эргомина тартрата и дигидроэрготамина 2 мг (перорально и в виде свечи, соответственно). Алкалоид спорыньи может очень быстро вызвать лекарственную головную боль при применении в очень малых дозах [41]. Таким образом, их использование должно быть ограничено 10 днями в течении месяца. Основные побочные эффекты: тошнота, рвота, парестезии, и эрготизм. Противопоказаниями являются кардиоваскулярные заболевания и цереброваскулярные заболевания, заболевание Рейнольда, гипертоническая болезнь, почечная недостаточность, беременность и лактации.

Триптан (обладает сродством к рецептору – 5-HT_{1B/1D})

Агонисты рецептора 5-HT_{1B/1D} – суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, алмотриптан, елетриптан и фроватриптан (выходит в этом году на рынок), так называемые триптаны, являются лекарственными средствами для лечения мигрени и не должны применяться при других жалобах

на головную боль, за исключением кластерной головной боли. Различные триптаны для терапии мигрени приведены в таблице 3. Эффективность всех триптанов была доказана в крупных плацебо-контролируемых исследованиях мета-анализы которых были опубликованы [42,43]. Для суматриптана [9,44] и золмитриптана [45] проведены сравнительные исследования с АСК и метоклопрамидом. В этих сравнительных исследованиях, триптаны не были вообще или были лишь немного более эффективными, чем АСК. Примерно в 60% случаев отсутствия эффекта от применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) эффективны триптаны [46]. Суматриптан 6 мг подкожно является более эффективным средством, чем внутривенное введение АСК 1000 мг, но обладает большим количеством побочных эффектов [47]. Триптаны могут быть эффективными в любое время при приступе мигрени. Однако есть свидетельства того, что раннее применение триптанов более эффективно [48-52]. До сих пор обсуждается вопрос о меньшей эффективно триптанов или даже отсутствии эффекта при принятии после развития аллодинии во время приступа мигрени [49,53], при рандомизированных контролируемых исследованиях, не было отмечено разницы у больных с аллодинией [52,54]. Стратегия строго раннего применения лекарственных средств может быть, однако, привести к слишком частому назначению препаратов определенным пациентам. Использование триптанов ограничено максимум 9 днями в месяц по критериям МОГБ; в эпидемиологических исследований риск развития хронизации процесса становится значимым при применении триптана 12 дней в месяц [55]. С другой стороны, развитие головной боли при передозировке возможно для всех триптанов [41,56,57].

Одна из типичных проблем лечения приступа мигрени – это рецидив головной боли который определяется, как усиление голов-

ной боли после отсутствия боли или наличия боли легкой степени, произошедшее в течение 24 ч после приема препарата [58]. Около 15-40% (зависит в первую очередь от длительности терапевтического эффекта препарата) пациентов принимающих перорально триптан испытывали рецидивы.

Основные побочные эффекты для всех триптанов: дискомфорт в груди, тошнота, истальные парестезии, усталость.

Общие противопоказания: артериальная гипертензия (без лечения), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, болезнь Рейнауда, беременность и кормление грудью, возраст до 18 (за исключением суматриптана в форме назального спрея), возраст старше 65 лет, тяжелые заболевания печени или почек.

Вторая доза триптана является эффективной в большинстве случаев [59]. Если первая доза триптана не эффективна, вторая доза не имеет смысла. Сочетание НПВС с триптаном (напроксен с суматриптаном) уменьшает повторение головных болей [60]. После применения суматриптана, были сообщения о тяжелых побочных реакциях, таких как инфаркт миокарда, нарушений ритма сердца и инсульт. Количество заболевших этими болезнями составило около 1 на 1000000 [61,62]. Отчеты о тяжелых побочных реакциях существуют также и других триптанов и эрготамина тартрата. Однако, все указанные пациенты имели противопоказания к приему триптана или диагноз «мигрень» было установлен ошибочно. В популяционных исследованиях, не повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании триптана по сравнению со здоровым населением [63,64]. Противопоказания к использованию триптана - не леченная гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, болезнь Рейнауда, ишемический инсульт в анамнезе, беременность, кормление грудью, а также тяжелая печеночная или почечная недостаточность.

Таблица 3. Различные триптаны для лечения острых приступов мигрени (порядка по времени маркетинга), не все дозы или применяемые формы можно получить во всех европейских странах

Вещество	Доза, мг	Уровень рекомендации	Комментарий
Суматриптан	25, 50, 100 (перорально)	В	100 мг суматриптана соответствует остальным триптанам
Суматриптан	25 (суппозитории)	В	
Суматриптан	10,20 (назальный спрей)	В	
Суматриптан	6(п/к)	В	
Золмитриптан	2,5; 5 (перорально)	В	
Золмитриптан	2,5; 5 (назальный спрей)	В	
Наратриптан	2,5 (перорально)	В	менее выраженный но более длительный эффект по сравнению с суматриптаном
Ризотриптан	10 (перорально)	В	при приеме пропранолола в форме пластин доза ризотриптана составляет 5 мг
Алмотриптан	12,5 (перорально)	В	вероятность, побочных эффектов меньше, чем у суматриптана
Елетриптан	20,40 (перорально)	В	Если 40 мг неэффективны, можно увеличить дозу к 80 мг
Фроватриптан	2,5 (перорально)	В	Менее выраженный но более длительный эффект по сравнению с суматриптаном

Из-за аспектов безопасности, триптан не следует принимать во время ауры, хотя никаких конкретных сведений о тяжелых побочных реакциях не поступало. Лучшее время для применения этого препарата – в самом начале развития приступа головной боли. Кроме того, триптаны являются не эффективны, когда манифестируется лишь предвестник приступа головной боли [65,66].

Сравнение триптанов

Незначительные различия существуют между триптанами и они будут обсуждаться в связи тем, чтобы дать инструкции по применению триптана у отдельных пациентов. Триптан может быть эффективным, даже если другой триптан не эффективен [67,68]. Подкожное введение суматриптана имеет очень быстрое проявление эффекта – около 10 мин [69]. Пероральное введение ризотриптана

и елетриптана требует около 30 минут, пероральное применение суматриптана, алмотриптана и золмитриптана – около 45-60 минут [42], наратриптана и фроватриптана – до 4 ч до начала проявления терапевтического эффекта [70,71]. Назальный спрей золмитриптана имеет более короткий срок до развития эффекта, чем пероральная форма золмитриптана [72]. Не существует никаких доказательств, что различные пероральные формы, такие, как быстрорастворимые таблетки, вафельные формы, или быстровысвобождающиеся формы [73] действуют быстрее, чем другие.

Облегчение боли через 2 ч, как наиболее важный параметр, является лучшим при подкожном введении суматриптана при развитии терапевтического эффекта более чем у 80% пациентов [74]. Суматриптан назальный спрей имеет подобную эффективность, как пероральный суматриптана 50 мг

или 100 мг. 25 мг суматриптана перорально менее эффективно, чем повышенная дозировка, но имеет менее выраженные побочные эффекты [42]. Суматриптан в свечах имеет приблизительно такую же эффективность, как пероральный суматриптан 50 или 100 мг и и рекомендован пациентам с рвотой. [75-77]. Наратриптан и фроватриптан (2,5 мг), являются менее эффективными, чем суматриптан 50 или 100 мг, но имеют меньше побочных эффектов. Продолжительности до наступления терапевтического эффекта дольше у этих двух триптанов по сравнению со всеми другими. Ризотриптан 10 мг, несколько более эффективен, чем суматриптан 100 мг. Пероральное применение золмитриптана 2,5 или 5 мг, алмотриптана 12,5 мг и елетриптана 40 мг свидетельствуют об аналогичной эффективности и тех же побочных эффектах [78-80]. Элетриптан 80 мг является наибо-

лее эффективным из пероральных форм триптанов, но также имеет более выраженные побочные эффекты [42].

Высокая частота рецидивов наблюдается после подкожного введения суматриптана. Наратриптан и фроватриптан показывают низкие уровни рецидивов, но слабый первоначальный ответ. Фроватриптан сравнивался с суматриптаном, но данных по рецидивам никогда не было представлено общественности, что по крайней мере вызывает вопросы относительно его частоты рецидивов. Вполне вероятно, что триптаны с более длительным периодом времени полураспада имеют более низкий уровень рецидивов [81], хотя фроватриптан не имеет более низкого уровня рецидивов, – этого аргумент не является значимым. Еще одна проблема в клинической практике – несовместимость эффективности. Поэтому, эффективность только в 2 из 3 приступов считается хорошей. Ризотриптан в сочетании с дексаметазоном, как представляется, существенно более эффективен, чем один ризотриптан, хотя эта комбинация ассоциируется с более высокой частотой развития неблагоприятных реакций [82].

Другие препараты

Существует ряд доказательств, что внутривенное введение вальпроевой кислоты в дозе 300-800 мг, эффективно также при лечении приступа острой мигрени [83,84], а так же есть ранние исследования внутривенного введения флунаризина [85]. Однако доказательства являются слабыми. Трамадол в комбинации с парацетамолом также показал эффективность при острых приступах мигрени [86]. Тем не менее, опиоиды имеют лишь незначительную эффективность, ни одно современное контролируемое исследование не проводилось для этих веществ; опиоиды и транквилизаторы и не должны использоваться при лечении приступов острой мигрени.

Профилактика мигрени

Профилактические препараты для лечения мигрени с доказанной хорошей эффективностью и переносимостью это бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, противоэпилептические препараты, НПВС, антидепрессанты и прочие препараты. Использование всех этих средств, однако, основано на эмпирических данных, а не на доказанных патофизиологических концепциях. Решение о назначении профилактического лечения должно быть обсуждено с пациентом самым тщательным образом. Эффективность препаратов, их потенциальных побочных эффектов, а также их взаимодействия с другими препаратами должно рассматриваться индивидуально. Не существует общепринятого показателей непосредственно для начала профилактического лечения. По мнению Рабочей группы, профилактическое медикаментозное лечение мигрени следует рассматривать и обсуждать с пациентом, когда:

- качество жизни, профессиональные обязанности или посещения школы
- значительно затрудняются
- частота приступов в месяц 2 или выше
- приступы мигрени не поддаются неотложной терапии
- аура проявляется часто, длительное или некомфортное.

Профилактика мигрени считается успешной, если частота приступов мигрени в месяц уменьшился по крайней мере на 50% в течение 3 месяцев. Для оценки терапии крайне полезно вести дневник заболевания. В следующих пунктах, плацебо-контролируемые исследования о профилактике мигрени суммируются. Рекомендованный препарат выбора, в соответствии с консенсусом Рабочей группы, приведены в таблице 4. Таблицы 5 и 6 представляют препараты рекомендуемые в качестве второй или третьей линии, когда препараты из Таблицы 4 не являются эффективными, противопоказаны, или сопутствующие

заболевания требуют применения соответствующих препаратов второй или третьей линии.

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы однозначно эффективны при профилактике мигрени и очень хорошо изучены во многих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Лучшие доказательства получены для метопролола [87-91] и пропранолола [87,88,92-98]. Кроме того, бисопролол [91,99], тимолол [93,100], и атенолол [101] может быть эффективным, но доказательства менее убедительны по сравнению с пропранололом и метопрололом.

Блокаторы кальциевых каналов

Флунаризин блокирует не – специфические кальциевые каналы. Было показано в ряде исследований, что он был эффективным в профилактике мигрени [90,98,102-111]. Дозировка составляет 5-10 мг, в низких дозах более эффективен при лечении женщин, чем для пациентов мужского пола [112]. Другой блокатор не специфических кальциевых каналов, цикланделат, также изучался, но был получен противоречивый результат [107,113-116]. Так как лучшего дизайна исследования были отрицательными, цикланделат не может быть рекомендован.

Противоэпилептические препараты

Вальпроевая кислота в дозе не менее 600 мг [117-120] и Топирамат в дозе от 25 до 100 мг [121-124] являются двумя противоэпилептическими препаратами с доказанной эффективностью в более чем 1 плацебо-контролируемом исследовании. Терапевтическая эффективность сопоставима с метопрололом, пропранололом, и флунаризаном. Топирамат также эффективен в профилактике хронических мигреней и может иметь некоторую эффективность при мигрени в результате передозировки лекарственных средств [125]

Таблица 4. Рекомендуемые вещества (лекарственные препараты первого выбора) для профилактического медикаментозного лечения мигрени

Вещество	Суточная доза (мг)	Уровень доказательности
Бета-блокаторы		
Метопролол	50-200	A
Пропранолол	40-240	A
Блокаторы кальциевых каналов		
Флунаризин	5-10	A
Противоэпилептические препараты		
Вальпроевая кислота	500-1800	A
Топирамат	25-100	A

126]. Другие противоэпилептические препараты, которые изучались в исследованиях по профилактике мигрени являются ламотриджин и габапентин. Ламотриджин не снижает частоту приступов мигрени, но может эффективно снижать частоту возникновения ауры перед приступом мигрени [127,128]. Габапентин показал эффективность в 1 плацебо-контролируемом исследовании в дозах от 1200 до 1600 мг при использовании анализа незапланированного лечения [129]. Окскабазепин показал отсутствие эффективности в недавнем исследовании [130].

НПВС

В некоторых сравнительных исследованиях, АСК была эквивалентна или хуже, чем препарат сравнения (с известной эффективностью при мигрени), но так и не удалось

Таблица 5. Средства второго выбора для профилактики мигрени (доказана эффективность, но менее эффективны и больше побочных эффектов, чем у препаратов представленных в табл. 6)

Вещество	Суточная доза (мг)	Уровень доказательности
Амитриптилин	50-150	B
Венлафаксин	75-150	B
Напроксен	2 x 250-500	в
Белоккоптыник	2x75	в
Бисопролол	5-Ю	в

добиться лучшей эффективности, чем плацебо при прямом сравнении. В двух больших когортных исследованиях АСК в концентрации 200-300 мг снизила частоту приступов мигрени [131,132]. Напроксен 1000 мг было лучше, чем в 3 плацебо-контролируемых исследованиях [133-135]. Кроме того, толфенамовая кислота показала эффектив-

ность в двух плацебо-контролируемых исследованиях [136,137].

Антидепрессанты

Единственный антидепрессант со стойкой профилактической эффективностью при мигрени – амитриптилин в дозировках от 10 и 150 мг. Он был изучен в 4 давних плацебо-контролируемых иссле-

Таблица 6. Средства третьего выбора для профилактики мигрени (только с вероятной эффективностью)

Вещество	Суточная доза (мг)	Уровень доказательности
Ацетилсалициловая кислота	300	C
Габепентин	1200-1600	C
Магний	24 ммоль	C
Пиретрум девичий	3x6,25	c
Рибофлавин	400	c
Коэнзим Q10	300	c
Кандесартан	16	c
Лизиноприл	20	c
Мезисергид	4-12	c

дованиях, все с положительным результатом [138-141]. Так как при исследованиях амитриптилина результаты были незначительные, и показаны центральные побочные эффекты этого препарата, он рекомендуется только с уровнем В. Для фемоксатина, 2 малых положительных плацебо-контролируемые исследования были опубликованы [142,143]. Флуксатин в дозах от 10 до 40 мг была эффективна в 3 [144-146], и не эффективен в 1 плацебо-контролируемом исследовании [147]. Венлафаксин выпускается в форме с длительным высвобождением препарата (дозировка 75-150 мг), показана его эффективность в 1 плацебо-контролируемом [148] и двух открытых исследованиях [149,150] и поэтому рекомендуется в качестве антидепрессанта второй линии для профилактики мигрени.

Другие препараты

Антигипертензивные препараты лизиноприл [151] и кандесартаном [152] показали эффективность при профилактике мигрени в 1 плацебо-контролируемом исследовании. Однако, эти результаты должны быть подтверждены, прежде чем они будут рекомендованы. То же самое относится и к высокой дозе рибофлавина (400 мг) и коэнзима Q10, которые оба показали эффективность в 1 плацебо-контролируемом исследовании [153,154]. Для перорального применения магния, противоречивые исследования (1 положительное, 1 отрицательное) были опубликованы [155,156]. Растительный препарат с доказанной эффективностью – экстракт корня Белокопытника (Белокопытник гибридный). Это было показано с применением по 75 мг в двух плацебо-контролируемых исследованиях [157,158]. Другое растительное средство, пиретрум девичий (Tanacetum parthenium), было изучено в ряде плацебо-контролируемых исследований с противоречивыми результатами. Кроме того, два наиболее последних и самым лучшим

образом спланированные исследования показали отрицательные [159] и положительные [160] результаты; обзор Cochrane привел негативный мета-анализ всех контролируемых исследований по пиретруму (Tanacetum) [161].

В более поздних исследованиях, клонидин, пизотифен и мезисергид показали эффективность в профилактике мигрени. Совсем недавно, и более качественно спланированные исследования клонидина, не подтвердили его эффективность (см. обзор 162). Метисергид который явно эффективнее может быть рекомендован для краткосрочного использования (максимум 6-месячный период лечения), так как потенциально имеет серьезные побочные эффекты [163]. Пизотифен вообще не рекомендуют потому что эффективность не лучше, чем у веществ, упомянутых выше, а побочные эффекты (головокружение, прибавка веса) классифицируются как очень тяжелые Рабочей группой, что ограничивает его слишком широкое использование [164]. Некоторые эксперты сочли его полезным при детской мигрени. Алкогоиды спорыньи были также использованы в профилактике мигрени. Доказательства в пользу дигидроэрготамина слабы, поскольку несколько исследований сообщили как положительные, так и отрицательные результаты (См. обзор 162).

В 4 опубликованных плацебо-контролируемых исследованиях был изучен ботулиновый токсин [165-168]. Только в одном исследовании показана эффективность при низких дозах (но не в высоких дозировках) лечения ботулиновым токсином [165]. В другом исследовании, постфактум анализ подгруппы хронических мигреней у пациентов без дальнейшего профилактического лечения показали выгоду от ботулинического токсина [168]. Это показание в настоящее время оценивается в экспериментальной программе.

Нет эффективности при про-

филактике мигрени для гомеопатических средств [169-171], для монтелукаста [172], для ацетазоламида 500 мг в сутки [173], и для ленапитанта [174].

ОСОБЕННЫЕ СИТУАЦИИ Неотложные состояния

Пациенты с тяжелыми приступами мигрени в неотложных состояниях часто уже пытались принимать пероральные препараты без какого-либо успеха. Лечение выбора в этой ситуации – внутривенное применение 1000 мг АСК с или без метоклопрамида [47]. Кроме того может быть назначено 6 мг подкожно суматриптана. Для лечения мигренозного статуса рекомендуется, по мнению экспертов, 50-100 мг преднизолона или 10 мг дексаметазона. Однако при плацебо-контролируемых исследованиях не была доказана эффективность этой процедуры при лечении острых приступов мигрени [175], или при профилактике рецидивов [176-179]. Кроме того, мнение экспертов, при поддержке открытых исследований, дигидроэрготамина 2 мг (назальный спрей или свечи) рекомендуется для тяжелых приступов мигрени [29]. Внутривенное применение метамизола значительно превосходило по эффективности плацебо, но может вызвать выраженную артериальную гипотензию и аллергические реакции [24,180]. Внутривенное применение парацетамола не было эффективным при плацебо-контролируемом исследовании при острых приступах мигрени [181].

Мигрень во время менструации

Различные режимы лекарств были изучены для лечения мигрени во время менструации. С одной стороны, исследование эффективности триптана при лечении острой мигрени показало большую эффективность во время менструации, чем при во время отсутствия месячных. С другой стороны, краткосрочная

профилактика менструальной мигрени также была изучена.

Было показано, что напроксен натрия (550 мг дважды в день) снижает болевые ощущения, включая головную боль при предменструальном синдроме [182]. Его специфическое влияние на мигрень во время менструации (550 мг дважды в день) также было оценено [183-185]. В одном исследовании [183], пациенты сообщили о невыраженных и менее сильных головных болях в течение недели перед менструацией, чем у пациентов, получавших плацебо. В других двух плацебо-контролируемых исследованиях, напроксен натрия, назначенный в течение 1 недели до и через 1 неделю после начала менструации, привел к уменьшению перименструальных головных болей; в одном исследовании, тяжесть не снижалась [185], но в другом как тяжесть так и потребность в болеутоляющих были снижены [184]. Даже триптаны были использованы в качестве краткосрочных профилактических средств менструальной мигрени. Для наратриптана (2х1 мг в сутки в течение 5 дней, начиная со 2 дня до ожидаемого начала менструации), а также фроватриптана (2х2,5 мг, давать в течение 6 дней перед менструацией), было показано преимущество по сравнению с плацебо [186-188], однако, может случиться, что менструальные приступы мигрени происходят с задержкой в другое время менструального цикла [188].

Другой режим профилактического лечения менструальных мигреней – заместительная терапия эстрогенами. Лучшее доказательство, хотя и не столь эффективное, как бета-блокаторы или другие профилактические препараты выбора, были получены для трансдермальной формы эстрадиола (не <100 мкг давать 6 дней перед менструацией в виде геля или патча) [189-192]. Последние исследования, однако, не показали эффективность гормональной замены в связи с частыми приступами в течение всего менструального цикла [193].

Мигрень во время беременности

Нет никаких конкретных клинических исследований для оценки лекарственного лечения мигрени во время беременности, большинство препаратов против мигрени противопоказаны. Если мигрень возникает во время беременности, только парацетамол разрешен в течение всего периода. НПВС могут быть назначены во втором триместре беременности. Эти рекомендации основаны на совете регуляторных органов большинства европейских стран. Там могут быть различия в некоторых аспектах между различными странами (в частности, НПВС может быть разрешено в первом триместре).

Триптан и алкалоиды спорыньи противопоказаны. Для суматриптана, в большинстве зарегистрированных беременностей не было установлено никаких сообщений о неблагоприятных событиях или осложнениях во время беременности, которые могут быть отнесены суматриптану [194-198]. Аналогичные результаты были опубликованы для ризотриптана [199]. На основании опубликованных данных, применение триптана в первом триместре беременности рекомендуется советом экспертов если ребенок подвергается большому риску при сильных приступах рвоты, чем потенциальному воздействию триптана. Для профилактики мигрени, только магний и метопролол рекомендуются во время беременности (уровень В рекомендации) [200].

Мигрень у детей и подростков

Единственными анальгетиками с доказанным эффектом при лечении острой мигрени у детей и подростков являются ибупрофен 10 мг/кг массы тела и парацетамол 15 мг/кг массы тела [201]. Из противорвотных лицензирован для использования у детей до 12 лет только домперидон. Сума-

триптан назальный спрей 5-20 мг – единственный доказанный триптан в плацебо-контролируемых исследованиях при лечении острой мигрени у детей и подростков [202-204], рекомендованная доза для подростков 12 лет составляет 10 мг. Пероральные формы триптанов не показывают значительной эффективности в первом плацебо-контролируемом исследовании с участием детей и подростков [205-207]. Это, в частности, из-за высокого ответа на плацебо – около 50% в этой возрастной группе. Постфактум анализ, однако, 2,5-5 мг золмитриптана был эффективен у подростков в возрасте от 12 до 17 [208,209]. В последних исследованиях, пероральное применение золмитриптана 2,5 мг [210], назальное золмитриптана 5 мг [211], а также пероральное применение ризотриптана 5-10 мг [212] превосходили плацебо при лечении острой мигрени. Эрготамин не следует применять у детей и подростков. Кроме того у детей и подростков может развиваться головная боль из-за приема болеутоляющих, эрготамин или триптана в случае их передозировки. Для профилактики мигрени, флунаризин 10 мг и пропранолол 40-80 мг в сутки показал лучшее доказательство эффективности у детей и подростков [206, 213]. Недавно, топирамат в дозировке от 15 до 200 мг показал эффективность у детей и подростков [214, 215]. Другие препараты не были изучены или не показали эффективность в соответствующих исследованиях.

Необходимость обновления

Эти рекомендации должны быть обновлены в течение 3 лет и дополнены рекомендациями о немедикаментозном лечении мигрени.

*Из материалов
конгресса неврологов
(Ялта, Нейросаммит)*

Сравнительный анализ эффективности купирования менструальных и неменструальных приступов мигрени сумамигреном



Табеева Г.Р., Громова С.А.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

В исследовании с использованием дневников головной боли проведено сравнение клинических проявлений, степени нарушения трудоспособности и эффективности купирования сумамигреном (суматриптаном) менструальных и неменструальных приступов мигрени у 27 женщин в возрасте $35 \pm 1,7$ года с установленным согласно приложению к Международной классификации головных болей 2-го пересмотра диагнозом менструально-ассоциированной мигрени. Выявлено, что клинические характеристики и степень снижения трудоспособности при менструальных и неменструальных приступах мигрени до лечения достоверно не различаются. Эффект сумамигрена был сопоставим при обоих типах приступов.

Менструация является известным и частым провоцирующим фактором возникновения приступов мигрени у женщин. Установлено, что почти 60% женщин с мигренью имеют повышенный риск возникновения приступа в период падения уровня эстрогенов в крови, возникающий за 2-3 дня до менструации и длящийся в первые дни кровотечения [3]. До недавнего времени не существовало универсального определения «менструальной мигрени», что делало затруднительным анализ полученных в исследованиях данных. Для определения менструальной мигрени и «перименструального окна» исследователи использовали разные временные интервалы. Кроме того, в некоторых работах был применен

проспективный подход (с использованием дневников головной боли), в других – ретроспективный. Одни авторы производили набор пациенток из общей популяции, другие обследовали пациенток специализированных центров головной боли. В некоторые исследования были включены пациентки не только с мигренью, но и с головными болями напряжения и хроническими ежедневными головными болями.

В 2004 г. Международным обществом по изучению головной боли (IHS) была пересмотрена Международная классификация головных болей (МКГБ-2) [1, 11]. И хотя менструальная мигрень не была включена в список представленных в классификации диагнозов различных форм мигрени,

в приложении к классификации были сформулированы диагностические критерии данного вида мигрени. Согласно этим критериям к менструальной мигрени относятся приступы головной боли, возникающие в 5-дневный интервал времени – начиная с последних 2 дней перед менструацией и заканчивая 3-м днем менструального кровотечения, не менее чем в 2 циклах из 3. Если у женщины наблюдаются приступы только в указанный перименструальный период, то мигрень относят к истинной менструальной, если приступы наблюдаются как в перименструальный период, так и в другие дни цикла, – к менструально-ассоциированной.

В разные годы исследователями получены противоречивые

данные относительно тяжести головной боли, частоты и выраженности сопутствующих проявлений, степени влияния на трудоспособность и рефрактерности к терапии при менструальной мигрени.

В настоящем проспективном исследовании с использованием дневников головной боли изучены клинические проявления и эффективность купирующей терапии сумамигреном при менструальных и неменструальных приступах мигрени у женщин с установленным диагнозом менструально-ассоциированной мигрени.

Материал и методы

Обследованы 27 женщин в возрасте $35,0 \pm 1,7$ года (от 20 до 49 лет) с менструально-ассоциированной мигренью.

Диагноз устанавливался согласно критериям приложения к МКГБ-2 [1, 11]. Пациентки вели дневник головной боли и календарь менструаций в течение 3 последовательных менструальных циклов.

В исследование включались пациентки, имеющие регулярный менструальный цикл и не принимающие комбинированных оральных контрацептивов. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания, известные противопоказания к приему агонистов 5-НТ-рецепторов и участие в других клинических исследованиях.

Пациентки использовали препарат сумамигрэн (суматриптан) для купирования от 2 до 4 мигренозных приступов (как менструальных, так и неменструальных). Таким образом, всего у 27 женщин было проанализировано 90 приступов (38 менструальных и 52 неменструальных). Менструальными признавались приступы, возникающие в перименструальное окно (за 2 дня до начала менструации и в первые 3 дня кровотечения).

Пациенткам было предложено принять одну таблетку (50 мг) сумамигрена во время мигренозного приступа, когда боль была умеренной либо сильной. Эффективность сумамигрена пациентки отмечали по шкале интенсивности боли (0 – нет боли, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – сильная боль), указывая также наличие ауры, сопутствующих симптомов (фото- и фонофобии, тошноты, рвоты) и степень нарушения работоспособ-

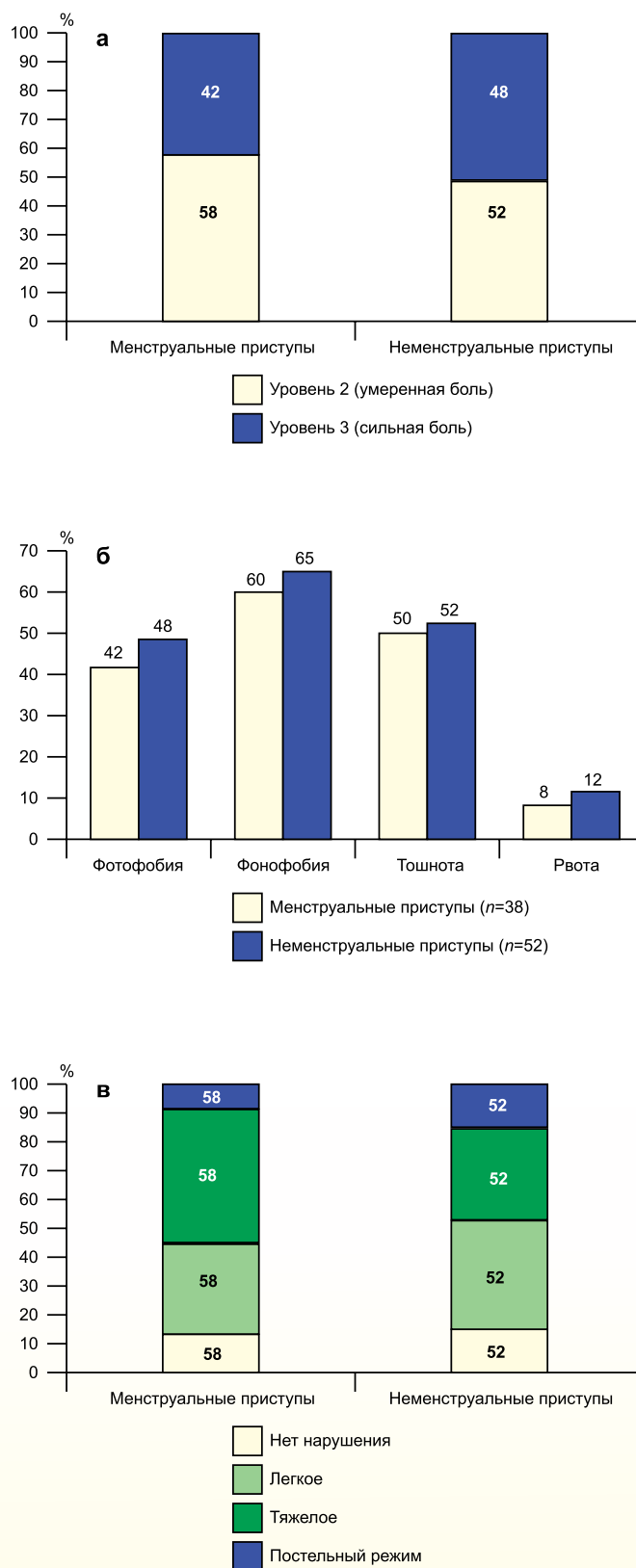


Рис 1. Сравнение клинических особенностей (% обследованных пациенток) менструальных и неменструальных приступов мигрени.

А – интенсивность боли; Б – частота сопутствующих симптомов; В – степени влияния головной боли на трудоспособность.

ности (0 – нет нарушений, 1 – слегка нарушена, 2 – сильно нарушена, 3 – неспособность к деятельности, необходимость находиться в постели). Все эти показатели оценивались в начале приступа до лечения и через 2 и 24 ч после приема исследуемого препарата. Также пациентками указывалось время возврата головной боли, которое наблюдалось в некоторых случаях. При необходимости пациентки могли принять вторую таблетку (50 мг) сумамигрена в течение суток, но не ранее чем через 2 ч после приема первой таблетки. По условиям включения в исследование прием каких-либо других препаратов для купирования приступа мигрени не допускался.

В начале исследования пациентки заполняли опросники HALT (оценка степени нетрудоспособности, связанной с головной болью), HIT-6 (оценка влияния головной боли на жизнь) и MVQ («мигрень-специфический» опросник качества жизни).

Результаты и обсуждение

У 22 (82%) пациенток отмечалась мигрень без ауры, у 5 (18%) – мигрень с аурой. Частота приступов мигрени в период заполнения дневников составила $2,0 \pm 0,2$ в месяц. Головные боли значительно ограничивали повседневную активность пациенток (средний балл по HALT – $21,0 \pm 8,1$), оказывали значительное влияние на их жизнь ($63,0 \pm 0,9$ балла по HIT-6) и ухудшали качество жизни ($47,0 \pm 3,3$ балла по MVQ).

Сравнение фоновых характеристик менструальных и неменструальных приступов не выявило различий в интенсивности боли, наличия сопутствующих симптомов и степени влияния на трудоспо-

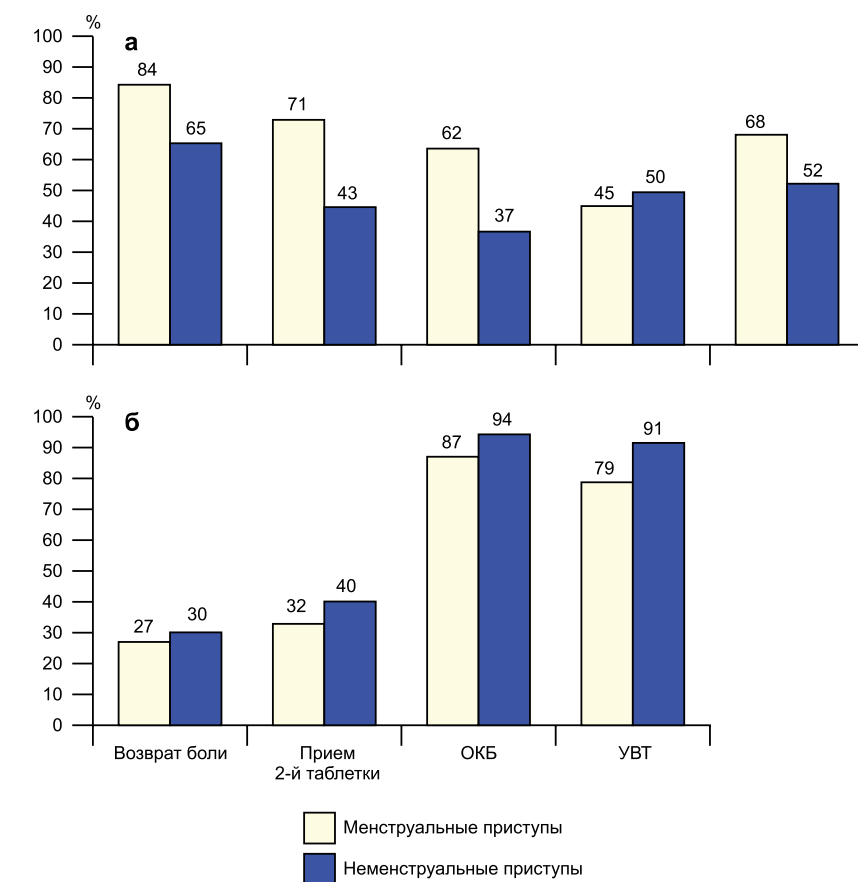


Рис. 2. Эффективность сумамигрена при менструальных и неменструальных приступах мигрени (% обследованных пациенток).

А – через 2 ч после приема препарата; Б – через 24 ч. * – $p < 0,05$ – достоверность различий частоты признака при менструальных и неменструальных приступах мигрени. ОКБ – купирование и облегчение боли, УВТ – улучшение и восстановление трудоспособности.

собность (рис. 1).

Сравнение эффективности купирования сумамигреном менструальных и неменструальных приступов мигрени показало сопоставимый эффект препарата исследования (рис.2). Однако через 2 ч после приема препарата облегчение и купирование боли достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось при менструальных приступах (84%), чем при неменструальных (65%); купирование фонофобии через 2 ч также достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось при менструальных (62%), чем при неменструальных (37%) приступах. Купирование фотофобии через 2 ч также несколько чаще отмечалось при менструальных, чем при неменструальных при-

ступах (71 и 43% соответственно) с различиями на уровне статистической тенденции. Через 2 ч не выявлено достоверных различий между менструальными и неменструальными приступами в купировании сумамигреном тошноты, частоте возврата головной боли, необходимости в приеме дополнительной таблетки препарата и облегчения и купирования боли через 24 ч после приема первой таблетки (см. рис.2). Через 2 ч после приема сумамигрена улучшалась и полностью восстанавливалась трудоспособность чаще при менструальных приступах, чем при неменструальных (68 и 52% соответственно), однако эти различия не достигали степени статистической достоверности. Через 24 ч

после приема сумамигрена улучшалась и полностью восстанавливалась трудоспособность чаще при неменструальных, чем при менструальных приступах (91 и 79% соответственно), также с различиями на уровне статистической тенденции.

Таким образом, в данном исследовании у пациенток с менструально-ассоциированной мигренью выявлено, что менструальные и неменструальные приступы у одних и тех же женщин не имеют отличительных клинических характеристик. Менструальные приступы купировались сумамигреном также, как и неменструальные. При этом через 2 ч приема препарата отмечалась более высокая его эффективность при менструальных, чем при неменструальных приступах, (уменьшение боли, купирование фото и фонофобии, повышение трудоспособности), а через 24 ч наблюдался сопоставимый эффект сумамигрена в отношении уменьшения боли при обоих типах приступов с несколько большим влиянием препарата на повышение трудоспособности при неменструальных приступах. Доля больных с возвратом головной боли и необходимостью приема второй таблетки сумамигрена была сопоставимой при обоих типах приступов.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможно более тяжелом течении менструальной мигрени и ее большей резистентности к традиционной терапии. Однако анализ данных различных исследований затруднен из-за использования разных трактовок понятия «менструальной мигрени» и несопоставимых методов оценки эффективности той или иной терапии.

Существует противоречивое мнение о том, является ли интенсивность боли при приступах менструальной мигрени более высокой, чем при приступах, возникающих вне «пери-

менструального окна». W. Stewart и соавт. [23] в популяционном проспективном исследовании с использованием дневников головной боли показали, что интенсивность боли в первые 2 дня менструации являлась более значительной, но разница по сравнению с приступами в другие дни цикла была небольшой. Интенсивность боли в последние 2 дня менструального цикла (перед менструацией) была ниже, чем в другие дни цикла. E. Couturier и соавт. [5] для изучения распространенности и характеристик менструальной мигрени провели популяционное исследование в Нидерландах, включившее 1181 женщину. Головные боли у 32 женщин соответствовали критериям менструально-ассо-



циированной мигрени, еще у 32 женщин – критериям предполагаемой мигрени и были также ассоциированы с менструацией. Женщины из обеих групп сообщили, что их приступы во время менструаций протекают тяжелее, чем приступы в другие дни цикла. F. Granella и соавт. [9], используя анализ дневников головной боли, оценили тяжесть приступов менструальной мигрени у 64 женщин, обратившись в специализированный центр. Авторы обнаружили, что менструальные мигренозные приступы имели большую интенсивность, чем неменструальные, причем это наблюдение было верно только относительно приступов, возникающих с 3-го по 7-й дни цикла (этот период авторы отнесли к позднемениструальному).

E. MacGregor и A. Hackshaw [14] провели исследование с использованием дневников среди 155 пациенток специализированной клиники. Приступы, возникающие у пациенток в течение 2 дней до менструации, протекали в 2,1 раза тяжелее, а приступы в первые 3 дня менструации – в 3,4 раза тяжелее, чем неменструальные приступы у этих же пациенток. V. Martin и соавт. [16], обследовав 21 женщину с использованием дневников, обнаружили, что интенсивность боли была выше в период с 1-го по 6-й дни цикла, чем в среднелютетинный период. Различий в интенсивности боли по сравнению с серединой цикла не отмечалось. M. Diamond и соавт. [6] провели ретроспективный анализ результатов мультицентрового двойного слепого исследования эффективности алмотриптана при менструальных и неменструальных приступах, проведенного в США в 2007 г., – AEGIS. Авторы проанализировали все мигренозные атаки, зафиксированные у 190 пациенток, у которых за время исследования отмечалась хотя бы одна менструация. Достоверных различий в интенсивности боли между двумя типами приступов обнаружено не было. При менструальных приступах легкая интенсивность боли отмечалась в 40%, средняя в 47,4% и тяжелая в 12,6% случаев, при неменструальных приступах соответствующие значения составили 43,6, 47,2 и 9,2%.

Из вышеперечисленных исследований только в работах M. Diamond и соавт., E. MacGregor и A. Hackshaw [6, 14] временной интервал возникновения менструальной мигрени определялся в соответствии с МКГБ-2. Использование дневников головной боли осуществлялось в 4 работах из 6. С учетом того, что отмечается более высокая интенсивность боли в первые дни менструального кровотечения и более низкая в течение 2

дней, предшествующих менструации, отнесение только первого указанного интервала к разряду менструальной мигрени (как это делалось в большинстве приведенных исследований) может недостоверно отражать уровень интенсивности боли при менструальных приступах. В исследовании F. Granella и соавт. [9] не выявлено достоверных различий в выраженности сопутствующих симптомов (фото- и фонофобии, тошноты, рвоты) при разных типах мигренозных приступов. M. Diamond и соавт. [6] также не получили достоверных различий в частоте аллодинии, фото- и фонофобии, тошноты. В исследовании W. Stewart и соавт. [23] не выявлено более значительного ограничения трудоспособности при менструальных приступах в сравнении с неменструальными. F. Granella и соавт. [9] обнаружили, что мигренозные приступы в перименструальный период сопровождались большей потерей работоспособности, чем неменструальные приступы. A. Dowson и соавт. [8] проанализировали опросники, заполненные 30 женщинами с мигренью. Было выявлено, что менструальные приступы незначительно превосходили неменструальные по фактору полной потери трудоспособности, но отличались выраженным ограничением трудоспособности – более чем на 50%. M. Diamond и соавт. [6] не выявили достоверных различий в нарушении трудоспособности при разных типах приступов. При менструальных приступах у 19,1% больных изменения работоспособности не выявлялось, у 68,1% наблюдалось ее снижение, а в 12,8% случаев отмечалась полная утрата работоспособности с необходимостью постельного режима. Соответствующие изменения трудоспособности при неменструальных приступах были получены в 18,9, 68,8 и 12,3% наблюдений соответственно. В различных исследованиях по-

следних лет продемонстрирована достаточно высокая эффективность медикаментозного лечения приступов менструальной мигрени различными триптанами (суматриптаном, золмитриптаном, алмотриптаном, ризатриптаном, наратриптаном) [2, 4, 7, 10, 12, 13, 15-2]. Авторы немногочисленных работ по сравнению эффективности купирующей терапии триптанами при менструальных и неменструальных мигренозных приступах получали противоречивые данные. В некоторых исследованиях показана большая резистентность менструальных приступов к триптанам в сравнении с неменструальными [5, 9, 10], в других эффект триптанов был сопоставим при обоих типах приступов [6, 17].

M. Gross и соавт. [10] провели проспективное плацебо-контролируемое исследование эффективности суматриптана и выявили его меньшую эффективность при приеме во время менструации по сравнению с приемом в другие дни цикла – 6 и 81% пациенток соответственно сообщали о регрессе мигрени через 4 ч после приема препарата. В популяционном исследовании E. Couturier и соавт. [5] женщины с установленной и предполагаемой менструальной мигренью сообщали, что их менструальные приступы хуже поддаются терапии, чем приступы в другие дни цикла. F. Granella и соавт. [9], опрашивая женщин, обратившихся в специализированный центр, показали, что ответ на терапию при менструальных и неменструальных приступах был различным. Полный регресс боли через 2 ч после приема нестероидных противовоспалительных средств или триптанов достигался у женщин с неменструальной мигренью в 32,9% случаев, у женщин с менструально-ассоциированной мигренью этот эффект проявлялся лишь в 13,5%. Однако стойкий регресс боли был достигнут только в

5,4% приступов менструальной мигрени в сравнении с 24,2% приступов неменструальной мигрени. V. Martin и соавт. [17] провели проспективное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности ризатриптана при менструальных и неменструальных приступах у 94 женщин (TAME). Пациентки применяли исследуемый препарат в течение часа после начала приступа, когда боль была еще легкой. Частота купирования головной боли через 2 ч была сопоставима при обоих типах приступов (63,5% при менструальных и 57,7% при неменструальных приступах). В исследовании M. Diamond и соавт. [6] также было показано, что алмотриптан, используемый для купирования приступа на самых ранних этапах, оказывал одинаковый по выраженности эффект при менструальной и неменструальной мигрени. Оценивались показатели регресса боли через 2 ч, уменьшения боли через 2 ч, длительности достигнутого эффекта (до 24 ч), регресса сопутствующих симптомов и восстановления трудоспособности. При независимом анализе эффективности купирования менструальных и неменструальных приступов статистически значимых отличий обнаружено не было.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что клинические характеристики и степень снижения трудоспособности при менструальных и неменструальных приступах мигрени исходно достоверно не различаются. Эффект сумамигрена (суматриптана) – препарата с доказанной эффективностью для симптоматического лечения мигрени – был сопоставим при обоих типах приступов с некоторым преобладанием этих эффектов в группе пациенток с менструальной мигренью.

*Список литературы
находится в редакции*

Бетагистин в коррекции вестибулярных и координаторных нарушений при рассеянном склерозе



Попова Н.Ф., Чугунова М.А., Кунельская Н.Л., Шагаев А.С., Бойко А.Н.
Российский государственный медицинский университет, Московский
городской центр рассеянного склероза, Научно-практический центр
оториноларингологии Департамента здравоохранения Москвы

Представлены результаты исследования эффективности препарата бетагистин (вестибо) на основе комплексного клиничко-инструментального обследования (стабилометрического, вестибулометрического) 40 больных рассеянным склерозом с различной степенью тяжести и выраженности вестибулярно-координаторной дисфункции. Полученные данные демонстрируют клиническую эффективность и безопасность применения этого препарата как одного из направлений симптоматической терапии в лечении вестибулярно-координаторных нарушений при рассеянном склерозе.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, занимающее одну из лидирующих позиций среди неврологических причин стойкой инвалидизации лиц трудоспособного возраста (от 18 до 45 лет) с тенденцией роста его распространенности в последние десятилетия [8]. Головокружение, расстройство походки, равновесия и другие нарушения координации движений – наиболее частые и сложно поддающиеся коррекции симптомы при РС [1, 5].

Чувство равновесия – одно из ранних и древнейших приобретений человечества, более раннее, чем зрение и слух. В процессе эволюции развился крайне утонченный механизм поддержания равновесия, который зависит от зрительной, вестибулярной, проприорецептивной и поверхностно-сенсорной информации. Вся эта информация интегрируется в ЦНС и модулируется активностью ретикулярной системы, мозжечка и коры головного мозга. Вестибулярные расстройства развиваются вследствие дисбаланса сенсорной информации, поступающей от основных эффе-

рентных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию – вестибулярной, зрительной, проприорецептивной, кроме этого имеют значение нарушение центральной обработки информации, эфферентного звена зрительного акта, патология зрительного анализатора [6].

При РС причинами вестибулярно-координаторных расстройств могут быть формирование очагов демиелинизации в проводниковых системах ствола мозга (в частности, в вестибулярных путях, нисходящих и восходящих путях к коре мозга), поражение проводников глубокой чувствительности, поражение проводников мозжечка [1]. Эти нарушения существенно влияют на качество жизни пациентов, поскольку любое расстройство этой функции вызывает каскад психоэмоциональных реакций, имеющих тревожную, депрессивную окраску. Они существенно затрудняют медицинскую и социальную реабилитацию [7, 9, 10, 12].

В последние годы достигнуты успехи в патогенетической терапии РС, однако всех вопросов решить они не могут [4]. Несмотря на существен-

ное снижение активности заболевания, патологический процесс продолжается, и большинство больных имеют стойкие нарушения, в том числе нарушения координации и головокружение.

Наиболее эффективным подходом к лечению этих нарушений считается воздействие на гистаминергическую систему, роль которой в функционировании вестибулярной системы очень важна [2, 3, 13]. Гистамин вовлекается в нейромодуляцию и контроль за статической и кинетической функциями, контролируя вестибулярные функции путем прямого действия на вестибулярный нейрон (вмешиваясь в центральные процессы передачи нервного импульса) [11, 13]. Современным синтетическим аналогом гистамина является бетагистин, который имеет значительное структурное сходство с гистамином [10, 12]. Этот препарат является слабым агонистом H1-рецепторов и мощным антагонистом H3-рецепторов внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС. Бетагистин нормализует нейрональную трансмиссию в полисимпатических нейронах вестибулярных ядер на уровне

ствола головного мозга, опосредованно воздействуя на НЗ-рецепторы, повышая содержание в стволе серотонина, снижая активность вестибулярных ядер [7, 11].

В настоящее время имеется опыт применения бетагистина в неврологии – при сосудистых и травматических поражениях головного мозга, вертебробазилярной дисфункции, в отоларингологии [2, 3], являясь одним из современных препаратов для коррекции головокружения и других координаторных нарушений. Первые клинические исследования показали перспективность использования бетагистина для лечения головокружения при РС [1].

Целью данного исследования явилось изучение возможности лечения головокружения и координаторных нарушений у больных ремиттирующим РС с использованием как клинических, так и параклинических методов объективизации этих нарушений.

Материал и методы

Комплексное клинико-вестибуло-стабилометрическое обследование было проведено 40 больным с диагнозом РС (по критериям МакДональда, 2005). В числе обследованных были 29 женщин и 11 мужчин в возрасте от 21 года до 46 лет с продолжительностью заболевания от 1 года до 12 лет.

Во всех случаях у больных были головокружение и атаксия. РС характеризовался ремиттирующим течением заболевания в стадии ремиссии. При включении больных в исследование тяжесть РС не должна была превышать 5,5 баллов по шкале инвалидности Курцке (EDSS). В среднем по всей группе больных этот показатель составил $3,3 \pm 1,3$ балла.

Критерием исключения были индивидуальная непереносимость бе-

тагистина, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, онкологические заболевания, беременность, лактация. Кроме того, в исследование не включались больные, имеющие выраженные когнитивные нарушения и глубокую степень выраженности депрессии, затрудняющие объективную оценку глубины вестибулярно-координаторных расстройств.

Бетагистин (вестибо) в режиме монотерапии назначался в дозе 24 мг 2 раза в день в течение 90 дней.

Оценка эффективности лечения включала: 1) балльную оценку тяжести состояния по шкале EDSS и по шкалам функционального дефицита Курцке – FS (Functional system scales); 2) оценку тяжести головокружения по критериям выраженности функциональных нарушений по классификации ВОЗ (0 – нет; 1 балл – минимальные; 2 балла – умеренные; 3 балла – тяжелые; 4 балла – «абсолютные»); 3) исследование качества жизни по шкале SF-36; 4) оценку депрессии по шкале Бека; 5) оценку хронической усталости по шкале MMS.

Для объективизации результатов лечения использовали комплексное вестибулометрическое исследование с использованием видеонистагмографии Micromedical Visual Eyes, включающее ряд тестов (спонтанный и установочный нистагм, зрительные тесты с разнонаправленной стимуляцией, шейный позиционный тест, калорическая проба, гравипозиционный тест) и стабилометрическое исследование. Стабилометрический анализ проводился с помощью компьютерного стабилометрического комплекса Стабилан-01 (ОКБ «Ритм», Таганрог). Комплекс состоит из стабилометрической платформы, регистрирующей перемещение проекции общего цен-

тра массы тела (ОЦМ), компьютера с монитором, позволяющего визуализировать траекторию перемещения ОЦМ и программного обеспечения, с помощью которого рассчитываются амплитудные характеристики колебания проекции ОЦМ. Стабилометрический тест на устойчивость позволяет оценить запас устойчивости при отклонении в каждом из четырех направлений – вперед, назад, вправо, влево. Также проводили оценку динамической устойчивости по тесту Ромберга – измеряли площадь зон перемещения, разброс центра давления во фронтальной и сагиттальной плоскости. Исследование проводилось при спокойном стоянии на платформе при различных сенсорных условиях – открытых и закрытых глазах.

Все исследования проводились до начала исследования и в динамике – через 30 и 90 дней от начала лечения.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения бетагистином была отмечена выраженная положительная динамика клинических показателей. Выраженность и частота головокружения по шкале ВОЗ достоверно уменьшилась через 30 дней после начала лечения – с $2,6 \pm 0,13$ до $1,9 \pm 0,13$ балла и наиболее заметно через 90 дней – до $0,7 \pm 0,12$ балла ($p < 0,05$), что подтверждает наши предварительные наблюдения [1].

По окончании курса лечения бетагистином по сравнению с показателями до лечения достоверно уменьшилась выраженность координаторных нарушений, оцененных по соответствующей шкале FS по Курцке – с $2,81 \pm 0,39$ до $1,6 \pm 0,31$ балла; достоверно снизился средний балл по шкале хронической усталости – с $46,8 \pm 3,97$ до $37,1 \pm 3,0$. Отмечена тенденция к уменьшению среднего балла по шкале

Таблица 1. Динамика клинических параметров у больных РС на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 30 дней лечения	Через 90 дней лечения
Координаторные нарушения по шкале FS, баллы	$2,81 \pm 0,39$	$2,32 \pm 0,28$	$1,65 \pm 0,31^*$
EDSS, баллы	$3,59 \pm 1,38$	$3,28 \pm 1,28$	$3,11 \pm 1,21$
Шкала хронической усталости MMS, баллы	$46,8 \pm 3,97$	$41,9 \pm 3,81$	$37,1 \pm 3,0^*$
Шкала качества жизни (SF-36, шкала физической активности), баллы	$54,1 \pm 3,1$	$56,3 \pm 3,0$	$59,8 \pm 2,9$
Шкала депрессии Бека, балла	$18,1 \pm 3,5$	$17,5 \pm 3,5$	$17,1 \pm 3,1$

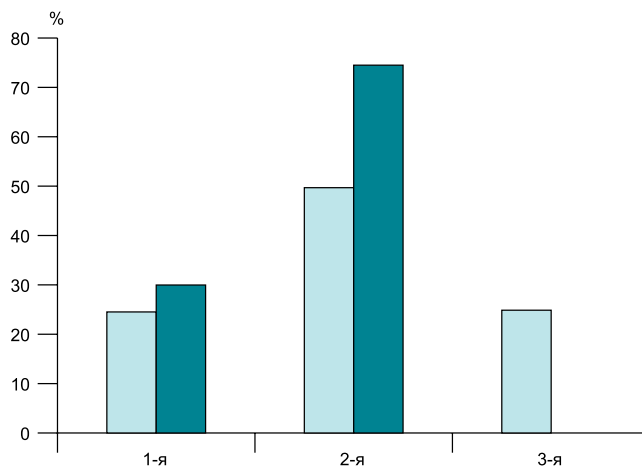
Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: достоверность различий по сравнению с периодом до лечения на уровне $p < 0,05$.

EDSS, по шкале депрессии и показателям физической активности, по шкале качества жизни (табл. 1), правда, не достигшая статистически достоверного уровня в данной выборке больных. При этом по всем клиническим показателям тенденция к улучшению отмечается уже через 30 дней, но особенно заметно – через 90 дней от начала лечения. Безусловно, данные изменения в такой короткий срок не привели к изменению индекса инвалидности по шкале EDSS.

Следует отметить хорошую переносимость препарата: ни в одном случае приема бетагистина не отмечено выраженных снотворного, седативного эффектов и изменений лабораторных показателей. У 3 пациентов из 40 больных РС на фоне приема препарата возникли легкие диспепсические явления, которые купировались самостоятельно и не потребовали отмены препарата и дополнительной медицинской коррекции.

При вестибулометрическом исследовании отмечались уменьшение спонтанной вестибулярной симптоматики, снижение степени скрытого спонтанного нистагма, улучшение оптоmotorных реакций. При оценке достоверности различий в распределении больных по выраженности скрытого нистагма 1-й, 2-й или 3-й степени отмечено высокодостоверное отличие между показателями до лечения и после курса бетагистина с $\chi^2=32,9$, $p<0,001$ (см. рисунок). Через 90 дней после начала лечения бетагистином скрытый спонтанный горизонтальный нистагм 3-й степени регрессировал, перейдя в менее выраженную стадию.

При непараметрической оценке распределения больных в зависимости от наличия или отсутствия нарушения оптокинеза до и после 90-дневного курса бетагистина также отмечено достоверное отличие с $\chi^2=6,8$, $p<0,05$. До начала лечения патология оптокинеза была выявлена у 56% больных, после окончания лечения она имела место у 39%. Соответственно от-



Динамика распределения больных РС (в %) по наличию скрытого нистагма 1-й, 2-й и 3-й степени (ось абсцисс) до (темные столбцы) и после (светлые столбцы) лечения.

сутствие таких нарушений до лечения было у 44% больных, а после лечения – у 67%.

Анализ стабилметрических показателей до и после 90-дневного курса лечения выявил позитивную динамику в тесте Ромберга (табл. 2-4). Отмечено достоверное уменьшение девиаций центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости, уменьшение площади статокинезиграмм. При этом спектральный анализ амплитудно-частотных характеристик ЦД имел тенденцию к уменьшению

частоты и амплитуды девиаций ЦД. Показано улучшение показателей, отражающих комплексную характеристику поддержания устойчивости вертикальной позы. Выявлено уменьшение разброса центра давления во фронтальной плоскости (F) и снижение скорости центра давления (V) у больных с неглубокой степенью неврологического дефицита. При этом положительное влияние курса вестибо на устойчивость отмечено у больных с невысокой и умеренной степенью выраженно-

Таблица 2. Динамика изменений стабилметрических параметров в тесте Ромберга у больных РС ($n=20$) с тяжестью по шкале EDSS до 2 баллов

Стабилметрические параметры	До лечения	После лечения
Разброс ЦД по фронтали, з.г.	3,6±0,7	1,7±0,4*
Разброс ЦД по сагиттали, о.г.	2,3±0,8	2,0±0,5
Разброс ЦД по сагиттали, з.г.	3,9±0,7	1,8±0,5*
Скорость перемещения ЦД, о.г.	13,4±1,7	7,4±0,8*
Скорость перемещения ЦД, з.г.	24,2±3,5	12,6±2,2*
Амплитуда 2-го пика (F), мм, о.г.	1,8±0,4	1,3±0,5
Амплитуда 3-го пика (F), мм, о.г.	1,6±0,4	0,9±0,3
Амплитуда 1-го пика (F), мм, з.г.	3,6±0,7	1,8±0,4*
Амплитуда 2-го пика (F), мм, з.г.	1,8±0,7	1,1±0,6
Амплитуда 3-го пика (F), мм, з.г.	1,5±0,4	1,3±0,3
Амплитуда 1-го пика (S), мм, о.г.	2,9±0,7	2,2±1,1
Амплитуда 2-го пика (S), мм, о.г.	1,4±0,6	0,9±0,2
Амплитуда 3-го пика (S), мм, о.г.	1,0±0,5	0,8±0,3
Амплитуда 1-го пика (S), мм, з.г.	3,7±0,7	1,9±0,3*
Амплитуда 2-го пика (S), мм, з.г.	2,5±0,4	2,0±0,6
Амплитуда 3-го пика (S), мм, з.г.	1,7±0,6	1,3±0,6
Площадь статокинезиграммы, о.г.	912±145	550±83,7*
Площадь статокинезиграммы, з.г.	1871±245	996±168*

Примечание. Здесь и в табл. 3-4: з.г. – закрытые глаза, о.г. – открытые глаза, F – фронтальная плоскость, S – сагиттальная плоскость.

Таблица 3. Динамика изменений стабилметрических параметров в тесте Ромберга у больных РС ($n=10$) с тяжестью по шкале EDSS от 2,5 до 4 баллов

Стабилметрические параметры	До лечения	После лечения
Разброс ЦД по фронтالي, о.г.	3,7±0,5	3,2±0,8
Разброс ЦД по фронтали, з.г.	7,4±1,2	4,2±0,9*
Разброс ЦД по сагиттали, о.г.	4,4±0,9	4,0±0,8
Разброс ЦД по сагиттали, з.г.	7,5±1,3	4,1±0,5
Скорость перемещения ЦД, о.г.	21,4±4,2	11,4±2,3*
Скорость перемещения ЦД, з.г.	31,7±5,3	16,0±2,8*
Амплитуда 1-го пика (F), мм, о.г.	2,9±1,0	2,5±0,5
Амплитуда 2-го пика (F), мм, о.г.	2,2±0,3	1,9±0,4
Амплитуда 3-го пика (F), мм, о.г.	1,9±0,7	1,5±0,3
Амплитуда 1-го пика (F), мм, з.г.	4,1±0,7	2,1±0,6*
Амплитуда 2-го пика (F), мм, з.г.	2,6±1,0	1,9±0,5
Амплитуда 3-го пика (F), мм, з.г.	1,9±0,4	1,7±0,8
Амплитуда 1-го пика (S), мм, о.г.	2,6±0,8	1,9±0,4
Амплитуда 2-го пика (S), мм, о.г.	1,9±0,3	1,4±0,5
Амплитуда 3-го пика (S), мм, о.г.	1,6±0,8	1,0±0,5
Амплитуда 1-го пика (S), мм, з.г.	4,4±0,7	2,3±0,4*
Амплитуда 2-го пика (S), мм, з.г.	2,8±0,7	2,1±0,4
Амплитуда 3-го пика (S), мм, з.г.	1,9±0,5	1,4±0,5
Площадь статокинезиграмм, о.г.	1550±214	878±145*
Площадь статокинезиграмм, з.г.	3021±478	1524±257*

Таблица 4. Динамика изменений стабилметрических параметров в тесте Ромберга у больных РС ($n=10$) с тяжестью по шкале EDSS более 4 баллов

Стабилметрические параметры	До лечения	После лечения
Разброс ЦД по фронтали, о.г.	9,7±1,7	8,1±0,9
Разброс ЦД по фронтали, з.г.	11,4±2,6	12,5±2,1
Разброс ЦД по сагиттали, о.г.	8,4±1,5	7,0±1,1
Разброс ЦД по сагиттали, з.г.	12,3±2,3	11,5±2,4
Скорость перемещения ЦД, о.г.	56,2±7,4	41,7±6,4
Скорость перемещения ЦД, з.г.	74,5±10,5	73,6±9,8
Амплитуда 1-го пика (F), мм, о.г.	6,7±1,3	5,3±0,8
Амплитуда 2-го пика (F), мм, о.г.	3,1±0,8	3,0±0,4
Амплитуда 3-го пика (F), мм, о.г.	2,4±0,9	2,2±0,6
Амплитуда 1-го пика (F), мм, з.г.	7,6±1,3	7,1±0,9
Амплитуда 2-го пика (F), мм, з.г.	3,4±0,7	3,8±1,1
Амплитуда 3-го пика (F), мм, з.г.	3,0±0,9	2,8±0,8
Амплитуда 1-го пика (S), мм, о.г.	3,6±1,0	3,7±0,7
Амплитуда 2-го пика (S), мм, о.г.	3,0±0,7	2,5±0,4
Амплитуда 3-го пика (S), мм, о.г.	2,5±0,4	2,3±0,8
Амплитуда 1-го пика (S), мм, з.г.	8,8±1,2	8,2±1,0
Амплитуда 2-го пика (S), мм, з.г.	4,9±1,0	3,8±0,6
Амплитуда 3-го пика (S), мм, з.г.	3,5±0,8	3,3±0,5
Площадь статокинезиграмм, о.г.	4257±564	3985±457
Площадь статокинезиграмм, з.г.	11 418±1654	10 564±1375

сти нарушений равновесия и походки (см. табл. 2 и 3). Вероятно, это происходит за счет возможной активации компенсаторных механизмов динамического компонента равновесия при неглубокой степени атаксии.

Проведенное динамическое комплексное клинико-инструментальное исследование подтвердило позитивное влияние бетажистина прежде всего при расстройствах равновесия легкой и средней сте-

пени выраженности, тогда как у больных с тяжелой степенью координаторных нарушений существенных изменений препарат не вызвал. Возможный механизм влияния препарата обусловлен как модуляцией гистаминергической системы, так и вследствие других механизмов на уровне ствола, корковостволовых, корково-мозжечковых связей.

Таким образом, клинико-инструментальное исследование

подтвердило, что бетажистин (вестибо) является эффективным и безопасным средством для уменьшения выраженности вестибулярно-координаторных нарушений у больных РС с умеренной тяжестью расстройств и может быть рекомендован для лечения этой категории больных.

Список литературы находится в редакции

ЖИЗНЬ В ДВИЖЕНИИ



без головокружения

ВЕСТИБО

(бетагистина дигидрохлорид)

Международное непатентованное название Бетагистин

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество - бетагистина дигидрохлорид 8 мг, 16 мг.

Показания к применению

- вестибулярные головокружения
- синдромы, характеризующиеся головокружением, головной болью, шумом в ушах, прогрессирующим снижением слуха, тошнотой и рвотой
- болезнь Меньера.

Способ применения и дозы

Препарат назначают по 8-16 мг 3 раза в сутки. Таблетки принимают во время еды. Улучшение состояния отмечается в первые дни лечения. Стабильный терапевтический эффект достигается в течение 2 недель приема препарата и нарастает при приеме препарата в течение месяца и более. Доза и продолжительность терапии устанавливают индивидуально в соответствии с реакцией пациента на лечение.

Побочные действия

- сонливость, слабость, головная боль
- тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, которые можно избежать, принимая препарат во время еды
- кожная сыпь, зуд.

Противопоказания

- сверхчувствительность к действующему или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

Лекарственные взаимодействия

Не применяют одновременно с антигистаминными лекарственными препаратами. Этиловый спирт, пириметамин, сальбутамол усиливают эффект бетагистина.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию.

Особые указания

С осторожностью препарат назначают пациентам с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, из-за риска развития диспепсии во время лечения. Пациентам с бронхиальной астмой, крапивницей, сыпью и аллергическим ринитом. Существует повышенный риск для пациентов с аллергическими заболеваниями из-за вероятности усугубления симптомов аллергии во время лечения бетагистином. Пациентам с гистаминной (кластерной) головной болью и мигренью, из-за опасности провоцирования приступов во время лечения Бетагистином. Пациентам, принимающим антигистаминные препараты.

Бетагистин применяют с особой осторожностью и под врачебным контролем у пациентов с феохромоцитомой (лекарственное вещество представляет собой синтетический аналог гистамина и может индуцировать высвобождение катехоламинов из опухоли, в результате чего возможно развитие тяжелого гипертонического криза).

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность препарата у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации

Безопасность бетагистина в период беременности у людей не доказана и поэтому его назначение беременным не рекомендуется. Выводится с грудным молоком. В период кормления грудью следует избегать применения препарата.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не оказывает влияния на осуществление работ, требующих повышенного внимания, таких как вождение автомобиля или работа с техникой. В редких случаях может вызвать сонливость и в таких случаях пациентам следует избегать работы, связанной с необходимостью повышенной концентрации внимания.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Регистрационный номер

Вестибо таблетки 16 мг №30 - РК-ЛС-5-№006170/18.06.07
Вестибо таблетки 8 мг №30 - РК-ЛС-5-№010073/18.06.07

Только для медицинских и фармацевтических работников

Представительство "Актавис" ЕАД в Центральной Азии
050000, г. Алматы, ул. Топе би, 69-27
тел./факс: (727) 272-94-05
тел.: (727) 272-94-32

Разрешение № _____ от _____ 2009 г.



actavis
creating value in pharmaceuticals

Диагностика и лечение периферического головокружения сосудистого генеза



Алексеева Н.С.
ГУ Центр неврологии РАМН, Москва

Головокружение наиболее часто возникает на фоне сосудистой патологии головного мозга у больных артериальной гипертонией, атеросклерозом, вегетативно-сосудистой дистонией, а также после инфаркта миокарда, различных форм аритмий и кардиальной патологии [1–4]. Значительное место в структуре цереброваскулярных заболеваний занимают острые и хронические нарушения кровообращения в вертебрально-базилярной системе (ВБС), обусловленные аномалиями развития, стенозами и деформациями позвоночных артерий [1, 2, 5–7]. Головокружение в этих случаях возникает в ответ на ишемию в различных областях ВБС и при поражении вестибулярного анализатора – от лабиринта до его коркового отдела [1, 2, 4, 8–10].

В клинической практике, как с позиций точной диагностики, так и наиболее эффективных подходов к лечению, важно различать периферическое головокружение, обусловленное ишемическим поражением внутреннего уха (лабиринта), корешка VIII черепно-мозгового нерва, и центральное, обусловленное ишемией вестибулярных ядер и проводящих путей.

Периферическое головокружение возникает значительно чаще, чем центральное [5–7, 8–14]. По своей интенсивности и возникающему дискомфорту оно больше выражено, чаще возникает у лиц молодого и среднего возраста, что приводит к стойкой их нетрудоспособности. Периферический и центральный кохлеовестибулярные синдромы (ПКВС и ЦКВС) до настоящего времени изучены недостаточно. Не установлена связь их с уровнем артериального давления (АД), струк-

турными изменениями внутренних сонных и позвоночных артерий, состоянием мозговой и центральной гемодинамики, не раскрыты патогенетические механизмы их формирования, остается нерешенной проблема эффективной терапии гетерогенных головокружений.

Расширенное отоневрологическое обследование больных с головокружением позволяет не только определить основные характеристики ПКВС и ЦКВС, обусловленного артериальной гипертонией и атеросклерозом, но и выявить структурные изменения магистральных артерий головного мозга, на фоне которых они формируются. Электронистагмографическая регистрация ответных реакций вестибулярного анализатора при калорической пробе объективно подтверждает эффективность бетагестина при лечении периферического головокружения.

Материалы и методы

Наблюдали 85 больных с ПКВС, из них было 30 (35%) мужчин и 55 (65%) женщин. Возраст больных колебался от 32 до 68 лет.

Отоневрологическое исследование проводили по расширенной методике с включением целого ряда специальных, объективных методов изучения функции слухового и вестибулярного анализатора (компьютерной электронистагмографии, слуховых вызванных потенциалов). Дополнительно использовали импедансную тахооциллографию, позволяющую проводить регистрацию АД до и после экспериментальных вестибулярных нагрузок, определять основные параметры центральной гемодинамики. Полученные результаты позволили точно установить уровень поражения слухового и вестибулярного анализаторов и выявить особенности гемодинамических

нарушений, лежащих в основе их формирования.

Структурные изменения магистральных артерий головы и гемодинамические показатели кровотока по позвоночным и внутренним сонным артериям изучали с помощью ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования на аппарате ACUZON фирмы «ASPEN» (США) в ряде случаев при применении ангиографии, веносинусографии.

Структурные изменения мозга и ликворных пространств оценивали преимущественно при магнитнорезонансной томографии (МРТ), производившейся на аппарате MAGNETOM OPEN фирмы «SIEMENS» (Германия).

Результаты и обсуждение

В основной группе вестибулярные нарушения при недостаточности кровообращения в ВБС проявлялись широким спектром разнообразных по клиническим проявлениям ПКВС. Приступы системного вращательного головокружения возникали у пожилых больных чаще на фоне артериальной гипертензии сочетании с атеросклерозом (65%), а у молодых – на фоне вегетативно-сосудистой дистонии (35%) и сопровождалась острой односторонней сенсоневральной тугоухостью, протекающей по типу инфаркта внутреннего уха. Приступы головокружения были изолированными или сочетались с другими отоневрологическими проявлениями и снижением слуха, а иногда протекали по типу приступа болезни Меньера.

Начало заболевания характеризовалось развитием острого приступа головокружения системного характера с тошнотой, рвотой, падением, иногда с кратковременной потерей сознания. До развития приступа головокружения некоторые больные отмечали появление шума и снижение слуха, чаще более выраженное на одно ухо. В ряде случаев слуховые нарушения были выражены незначительно и характеризовались больными как нарушение разборчивости речи. Рецидивы

приступов головокружения связаны с повышением или колебаниями АД, поворотами головы и туловища, переменой положения тела.

Известно, что возникновение сосудистых ПКВС может быть обусловлено патологией позвоночных артерий и интракраниальных сосудов ВБС. Однако до настоящего времени нет методов, позволяющих визуализировать патологические изменения кровотока в мелких артериях, кровоснабжающих корешки VIII нерва и лабиринт. Нами впервые была выявлена связь между наличием ПКВС и патологическим состоянием позвоночной артерии ($p=0,047$), при этом кохлеовестибулярные синдромы развивались как на стороне измененной позвоночной артерии, так и на противоположной стороне.

Анализ собственных наблюдений позволил сделать вывод о наличии анатомо-физиологических предпосылок, в виде 4 вариантов аномалий развития, на фоне которых формируется ПКВС. Эти аномалии позвоночных артерий были следующие: асимметрии диаметров (36%), гипоплазия справа (25%) и слева (22%), отсутствие задних соединительных артерий (9%).

Для подтверждения связи между ПКВС и наличием недостаточности кровотока в ВБС нами проведено изучение состояния позвоночных и внутренних сонных артерий, по данным ДС.

Структурные изменения позвоночных артерий характеризовались деформациями (36%), чаще односторонними, гипоплазией (47%), в единичных случаях – стенозом и окклюзией (17%). Выявленные изменения структуры этих артерий являлись причиной наличия у больных хронической недостаточности кровотока в ВБС. Учитывая тот факт, что недостаточность кровотока этой системы развивается на фоне синдрома обкрадывания при поражении внутренних сонных артерий, представляют интерес данные о структурных и гемодинамических изменениях в каротидной системе.

Деформации и стенозы вну-

тренних сонных артерий также имели место в значительном числе случаев (53 и 35% соответственно), что свидетельствует о частоте сочетания поражений позвоночных и внутренних сонных артерий в изученной группе больных. ПКВС у 10 больных с двусторонним поражением внутренних сонных артерий (окклюзия и критический стеноз) являлся единственным клиническим проявлением поражения каротидного бассейна.

В связи с тем что наши пациенты страдали артериальной гипертензией и атеросклерозом, важным было изучение у них состояния центральной гемодинамики (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, все больные с ПКВС имели «мягкую» форму артериальной гипертензии, относительно стабильные цифры центральной гемодинамики, при этом выявлялось снижение величины ударного и минутного объемов крови.

В основе диагностики ПКВС сосудистого генеза лежат особенности кохлеовестибулярных нарушений. У большинства обследованных нами больных был выявлен двусторонний спонтанный нистагм и только в единичных случаях (19 больных) – односторонний. Односторонний нистагм сочетался с гармоничным отклонением рук и туловища в сторону медленного компонента нистагма, что характерно для ПКВС в остром периоде заболевания. Наличие двустороннего нистагма при ПКВС указывает на одновременное ишемическое поражение периферических и центральных вестибулярных структур. Анализ клинических случаев сочетанного поражения внутреннего уха и структур головного мозга (продолговатый мозг, варолиев мост, средний мозг, мозжечок, большие полушария) показал, что в 80% случаев периферический вестибулярный синдром сопровождался симптоматикой поражения варолиева моста. Это обусловлено единым источником кровоснабжения периферических вестибулярных структур и центральных путей и ядер в стволе из ветвей пе-

Таблица 1. Параметры центральной гемодинамики у больных с ПКВС

Показатели гемодинамики	Число наблюдений	Нижняя граница	Верхняя граница	M±m
Возраст, лет	45	32	68,5	56,9±14,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	41	123	160	144±29,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	41	56	85,5	73,4±15,4
Среднединамическое АД, мм рт. ст.	40	84,5	104	93,4±16,6
Ударный объем левого желудочка, мл	40	59	76	68,6±14,3
Частота сердечных сокращений, уд/мин	41	64	84	75,3±12,6
Минутный объем кровообращения, л	40	4,7	5,6	4,9±1,0
Общее периферическое сопротивление, дин×см-5×с	40	1343,5	1677	1497±203

редней нижней артерии мозжечка и пенетрирующих артерий ствола головного мозга.

Экспериментальные вестибулярные пробы у большинства больных (63 и 64%) выявляли двусторонние гиперрефлексии (острый период), реже – двусторонние гипорефлексии (33 и 31% соответственно), что соответствовало периоду ремиссии заболевания. Асимметрия по лабиринту была выявлена у 25 (29%) больных, двусторонняя вестибулярная гиперрефлексия сочеталась с односторонним снижением слуха, что и составляло клиническую основу сочетанного (периферического и центрального) ишемического поражения внутреннего уха и мозговых структур. Асимметрия нистагма по направлению (признак центрального поражения) была выявлена у единичных (16%) больных и указывала в пользу одновременной ишемии переднелатеральных отделов варолиева моста и периферических кохлеовестибулярных структур. Оценка всех компонентов вестибулярной реакции (нистагма, вегетативных и сенсорных проявлений) характеризовалась их гармоничным соответствием. Нарушений оптокинетического нистагма у больных с ПКВС не выявлено.

Нарушения слуховой функции были выявлены у всех больных с ПКВС, однако они были различные.

Особенностью слуховых нару-

шений в этой группе явилось наличие сенсоневральной тугоухости, причем у большинства больных она носила двусторонний характер (51%). Кондуктивная тугоухость выявлена у больных с сопутствующим поражением среднего уха, негнойного, а рубцово-адгезивного характера (16%). В пользу диагноза кондуктивной тугоухости нами были использованы тесты латерализации звука в опыте Вебера (в сторону хуже слышащего уха) и данные отоскопии (рубцовый процесс барабанной перепонки). У 17 больных выявлена односторонняя глухота, которая соответствовала диагнозу острой ишемии внутреннего уха.

Основным признаком острой сосудистой патологии внутреннего уха являлась внезапная потеря слуха на одно ухо, редко оба, которая сопровождалась приступообразным системным вращательным головокружением, нарушением равновесия. Редко головокружение отсутствовало. Острая ишемия лабиринта развивалась на фоне различных гемодинамических ситуаций: повышения АД в сочетании с гипоплазией, атеросклеротическим стенозом плечевой артерии (ПА), аномалией отхождения ПА от дуги аорты, нарушением сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия), нарушением венозного оттока и повышением вязкости крови.

Нами впервые проведено со-

поставление ПКВС со структурными изменениями мозга. Сопоставительный анализ выявил, что развитие ПКВС происходит на фоне органических изменений в мозге, из которых наиболее частые – расширение субарахноидального пространства (56%). Очаговые изменения в полушариях (36%) чаще всего соответствовали перивентрикулярным изменениям по типу лейкоареоза, характерные для больных АГ. Выявленные очаги малых размеров в стволе (18%) и мозжечке (21%) подтверждали отоневрологический диагноз одновременной ишемии в различных сосудах вертебрально-базиллярного бассейна. Применение методов компьютерной томографии и МРТ практически не выявило существенных различий в обнаружении очагов ишемии у больных с ПКВС.

Исходя из полученных сведений о гемодинамических особенностях, лежащих в основе патогенеза периферических ишемических кохлеовестибулярных синдромов, для лечения таких пациентов представляется целесообразным применение комбинации препаратов, улучшающей церебральную гемодинамику и оказывающей положительный эффект на устранение вестибулярных нарушений периферического уровня.

С целью выявления эффективности лечения больных с различ-

Таблица 2. Эффективность (в %) бетагистина в лечении кохлеовестибулярного синдрома (n=120)

Динамика	Головокружение		Шум в ушах		Снижение слуха	
	30 дней	60 дней	30 дней	60 дней	30 дней	60 дней
Исчезновение	20	36	-	-	-	-
Уменьшение	64	64	24	24	44	44
Без изменений	16	-	19	-	56	58
Ухудшение	-	-	5	-	-	-

ными видами головокружений сосудистого генеза и имеющих ПКВС нами применен препарат Бетасерк® (бетагистин).

Результаты лечения больных бетагистином

Бетагистина дигидрохлорид активизирует микроциркуляцию, увеличивает кровоток в системе базилярной артерии и артерий внутреннего уха. Кроме того, бетагистин является агонистом Н1-рецепторов, участвующих в стимуляции нейронов вестибулярных ядер. Он блокирует Н3-рецепторы, стимулирует постсинаптические гистаминовые рецепторы как в области внутреннего уха, так и в стволовых структурах головного мозга.

Мы наблюдали 120 больных (89 женщин и 31 мужчина) в возрасте до 74 лет с периферическим вестибулярным синдромом. Все больные получали адекватную гипотензивную терапию, половина больных – сосудистую и метаболическую терапию, на фоне которой назначали Бетасерк в таблетках по 48 мг в день в течение 1 мес, затем по 24 мг в день еще 1 мес. Ни в одном случае не отмечено непереносимости препарата.

Как видно из данных табл. 2 и рис. 1, а, головокружение прекратилось в 20% случаев и уменьшилось в 64% после курса лечения; только у 16% больных эффекта от лечения в течение 1 мес не наблюдали. После 2-месячного курса лечения головокружение прекратилось или существенно уменьшилось практически у всех больных. Шум в ушах уменьшился у 48% больных, улучшение слуха имело место у 44% больных. Проведенное исследование показало достаточно высокую эффективность бетагистина у больных с жалобами на головокружение и шум в голове, возникших на фоне ВБН. Эффективность лечения подтверждена положительными результатами динамики вестибулярной функции до и после лечения, полученных при компьютерной электронистагмографии (КЭНГ).

Скорость медленной фазы (основного параметра экспериментального нистагма) уменьшилась по интенсивности уже через 30 дней приема препарата, и вестибулярные реакции имели четкую тенденцию не только к уменьшению скорости медленной фазы нистагма, но и к их симметрич-

1 – прекращение головокружений
2 – уменьшение интенсивности головокружений
3 – нет изменений

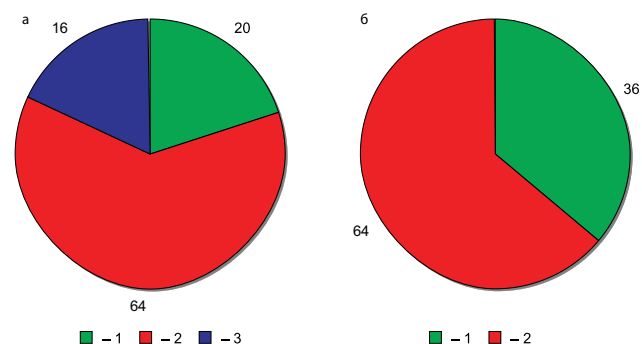


Рис. 1. Распределение (в %) больных по результатам лечения: а – через 30 дней, б – через 60 дней.

1 – прекращение головокружений
2 – уменьшение интенсивности головокружений
3 – нет изменений

ности, что сопровождалось клиническим эффектом уменьшения головокружения. Ни в одном случае не отмечено непереносимости препарата.

Сравнительная оценка эффективности Вазобрала и бетагистина позволяет отметить более выраженный и быстрый эффект лечения головокружений от бетагистина. Это обусловлено тем, что бетагистин обладает двумя механизмами действия: сосудорасширяющим и нейромодулирующим. Периферический вестибулярный синдром, обусловленный недостаточностью кровообращения в ВБС, хорошо поддается лечению бетагистином, но при условии его длительного применения. Это следует учитывать при определении тактики лечения больных с кохлео-

вестибулярным синдромом.

Таким образом, проведение сопоставительного анализа результатов комплексного отоневрологического обследования, изучение структурно-функциональных нарушений в ВБС кровоснабжения и очаговых изменений в стволе мозга и мозжечке существенно расширили понимание и раскрыли новые аспекты в формировании ПКВС, сохранности компенсаторных возможностей и ценности КЭНГ и СВП в выявлении периферических вестибулярных и слуховых нарушений. Электронистагмография позволила достоверно и объективно оценить эффективность препарата Бетасерк® (бетагистин).

Список литературы находится в редакции

Исследование MAGIC – распространённость дефицита магния у медицинских работников в Казахстане



Научный координатор исследования: д.м.н. **Джунусбекова Г.А.**, заместитель директора по кардиологии и последипломному образованию НИИ кардиологии и внутренних болезней.

Участники исследования: Бекитаева А.Ш., Карабалина Ж.М., Шевченко А.В., Колчанова Т.В., Мединатова Р.А., Саргужина К.К., Чунтонова М.И., Картбаева Ж.Б., Габдуллина Г.Н. (г. Астана), Сармасаева А.М., Сейданова А.Б., Турсунова А.Т., Маниченко Е.Ю., Ким С.В., Джексенбиева А.Б., Турсунова Б.Б., Раимбекова Б.К., Вершинина А.Н., Кошкимбаева Г.Д., Кошеров Г.С., Уличева Н.В., Кулова Р.Т., Аязбайева Н.А., Махонина Л.А., Сейтниязова З.Н. (г. Алматы)

Несмотря на широкое распространение магния в природе, в популяции его дефицит встречается часто (от 16 до 43%) [1–3]. Понятие «дефицит магния» (ДМ) включает снижение общего содержания магния в организме, клинические проявления этого состояния, индивидуальный набор симптомов из типичных для дефицита магния признаков. ДМ следует отличать от гипомagneмии, или гипомagneзии, – концентрации магния в сыворотке ниже нижней границы нормы (0,75–1,26 ммоль/л, согласно рекомендациям ВОЗ). ДМ не просто диагностировать как по клиническим признакам, так и по анализу крови, который дает неполную информацию о содержании микроэлемента в организме [2]. По данным литературы уровень магния в крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества магния в организме на 80%, благодаря высвобождению микроэлемента из депо костей [4]. Следовательно, нормомagneзия не исключает возможного дефицита магния. Поэтому, по мнению Е.С. Акарачковой (2010) обнаружение гипомagneзии (магний крови меньше 0,8 ммоль/л) является признаком выраженного дефицита магния в организме [5].

Установлено, что хронический стресс приводит к повышенной потребности в магнии за счёт активации симпатической системы, активации липолиза, избыточного активного расхода АТФ и повышению экскреции магния с мочой [1–3,6] что в конечном счёте приводит к развитию ДМ.

В проведенных в США в 1990-е гг. исследованиях показано, что гипомagneзия встречалась в 47,1% случаев, однако клинические признаки ДМ выявлялись более чем у 72% взрослых американцев [1]. По результатам исследования уровня магния в 2001 г.

у 16 тыс. жителей Германии субоптимальный уровень (ниже 0,76 ммоль/л) обнаружен у 33,7% обследованных [6].

К сожалению, в Казахстане, также как и в других странах СНГ, отсутствуют данные по распространённости ДМ среди населения.

Повседневная рутинная профессиональная деятельность врачей часто требует достаточно интенсивного, неспонтанного, не обязательно конфликтного, но по разным причинам эмоционально напряженного общения с пациентами. Постоянные изменения в системе здравоохране-

ния Республики Казахстан в последние годы – внедрение новых стандартов лечения, фармакоэкономических протоколов, изменение системы оплаты труда – повлекли за собой увеличение нагрузки на врачей (в особенности, на работников системы ПМСП – участковых терапевтов, ВОП). Данный контингент врачей, традиционно подверженный наибольшим психоэмоциональным нагрузкам, оказался в максимально стрессогенной ситуации. Большой поток пациентов обуславливает постоянное напряжение внимания; между тем, в условиях кадрово-

го дефицита продолжительность рабочего дня врача общей практики или участкового терапевта нередко превышает 10 часов. Кроме того, относительно невысокий уровень заработной платы не позволяет создать полноценный рацион, восполняющий потребность в микроэлементах, в частности, в магнии [7]. Всё это не может не сказаться на здоровье сотрудников поликлиник и больниц, формируя у них хронических стресс. У людей, чья жизнь и работа связаны с эмоциональными стрессами, может отмечаться скрытый дефицит магния, который связан с недостаточным восполнением магниевых потерь в связи с повышенной потребностью в этом элементе из-за стрессов [8].

Для подтверждения гипотезы о повышенной распространённости гипомagneзмии у врачей поликлинического звена было запланировано данное исследование, целью которого явилось изучение распространённости дефицита магния у медицинских работников в Казахстане.

Задачами исследования являлись: а) определение содержания магния в крови и волосах у медицинских работников (ВОП, терапевтов, неврологов, кардиологов); б) определение качества жизни, а также ситуационной (реактивной) и личностной тревожности у медицинских работников; установление взаимосвязей между дефицитом

магния и социально-демографическими, психологическими показателями.

Материал и методы

В многоцентровое одномоментное поперечное (cross-sectional study) исследование включено 308 медицинских работников (297 женщин/11 мужчин) – врачей общей амбулаторного звена (ВОП, терапевты, неврологи, кардиологи) г. Астана (116 чел.) и г. Алматы (192 чел.). Врачи амбулаторного звена были выбраны в качестве объекта исследования вследствие стандартизированной и интенсивной клинической нагрузки.

Исследование проводилось при поддержке фармацевтической компании Sanofi в период 15 марта по 20 апреля 2011 г.

Критериями включения в исследование являлись: информированное письменное согласие на участие в исследовании; специальность – врач общей практики или терапевт, кардиолог, невролог.

Критериями исключения из исследования являлись: отсутствие информированного согласия; наличие тяжелых хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, психических расстройств, инфекционных заболеваний; беременность.

Все участники исследования заполняли индивидуальную регистрационную карту, включающую социально-демографиче-

ские данные (возраст, пол, срок работы в медицине, семейное положение, длительность рабочего дня), лабораторные данные (содержание магния в плазме и волосах), дополнительные сведения (лекарственные препараты, принимаемые в течение последней недели; другие возможные причины дефицита магния), опросник качества жизни SF 36 [9], тест ситуационной (реактивной) и личностной тревожности Спилбергера-Ханина [10].

Определение содержания магния в плазме крови проводился биохимическим методом в лаборатории генетики с биохимической и иммунологической диагностикой НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (г. Алматы) и в клинко-диагностической лаборатории «Олимп» (г. Астана и г. Алматы) с использованием реактивов для определения уровня магния в сыворотке, плазме и моче «Cobas»® фирмы Roche Diagnostics GmbH.

Исследование уровня магния в волосах осуществлялся атомно-абсорбционным методом на аппарате AAS (пр-во Южная Корея) в клинко-диагностической лаборатории «Национальный аналитический центр» (г. Алматы). Отбор проб проводился в соответствии с «Методическими рекомендациями по спектральному определению тяжелых металлов в биологических объектов» Э.И. Грановского и соавт. (1986) [11].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц

Показатель	Медицинские работники (n=308)
Возраст (годы)	42,3±11,7
Женщины (абс. число, %)	297 (96,4%)
Срок работы в медицине (годы)	18,5±11,88
Сем. полож.: жен./замуж. (абс. число, %)	228 (74%)
Длительность рабочего дня (часы)	8,75±1,64
Содержание магния в плазме (ммоль/л)	0,82±0,08
Содержание магния в волосах (мг/кг)	489,75±438,54

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США) [12]. Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм ($s \cdot SD$), т.е. при выполнении условий: 1) почти все (99,7%) отклонения от среднего меньше трех сигм; 2) две трети (68,3%) отклонений меньше одной сигмы; 3) половина отклонений меньше чем 0,625 сигм – считали, что гипотеза о нормальном распределении не противоречит имеющимся данным [13]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2×2). При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный

критерий Фишера. Наличие связей между переменными устанавливали линейной регрессией и корреляцией (для нормальных распределений) и ранговой корреляцией Спирмена (для выборок с отличным от нормального распределением). Данные представлены в виде $M \pm SD$. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст медицинских работников, включенных в исследование, составил $42,3 \pm 11,7$ лет. Анализ клинико-демографических характеристик всей группы ($n=308$) медицинских работников (таблица 1), включенных в исследование показал, что средний возраст их составил $42,3 \pm 11,7$ лет, подавляющее большинство (96,4%) являлись женщинами. 74% из обследованных лиц были замужем или женаты. Средний срок работы в медицине опрошенной выборки медицинских работников равнялся $18,5 \pm 11,88$ лет. Средняя длительность рабочего дня составила $8,75 \pm 1,64$ часов, что превышает установленные нормативы. При этом продолжительность рабочего времени 10 часов и выше отмечена у 107

врачей (34,7%).

В целом по общей выборке медицинских работников средний уровень магния в плазме крови находился в пределах нормы – $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л (в диапазоне от 0,6 до 1,46 ммоль/л). У женщин содержание магния плазмы составило $0,82 \pm 0,07$ ммоль/л, у мужчин – $0,8 \pm 0,05$ ммоль/л. Значимых различий показателей между указанными группами с учетом пола не отмечено ($p=0,34$).

Распределение обследованных лиц по содержанию магния в плазме крови с учетом рекомендаций ВОЗ (2002) ($0,75 - 1,26$ ммоль/л) показало, что 36 человек (11,7%) из общего числа обследованных имели сниженный плазменный уровень магния (менее 0,75 ммоль/л). У одного пациента содержание магния значительно превышало нормальные значения ($1,46$ ммоль/л).

Содержание магния в волосах у обследованных врачей в среднем составила $489,75 \pm 438,54$ мг/кг, отличаясь значительной вариабельностью (размах показателей от 26,5 до 3626,6 мг/кг). Пониженное содержание магния в волосах, учитывая нормативные значения данного показателя свыше 50 мг/кг в работах О.А. Громовой и соавт. (2006)

Таблица 2. Показатели качества жизни опросника SF-36 у обследованных медицинских работников

Показатель качества жизни	Минимальные и максимальные значения показателя качества жизни	Значение показателя качества жизни у медицинских работников ($n=308$)
Физическая работоспособность – PF (баллы)	10-30	$25,37 \pm 4,0$
Физическое состояние – RP (баллы)	4-8	$6,44 \pm 1,51$
Болевой синдром – BP (баллы)	2-12	$4,7 \pm 1,98$
Общее здоровье – GH (баллы)	5-25	$15,7 \pm 2,47$
Энергичность – VT (баллы)	4-24	$14,5 \pm 2,0$
Социальная роль – SF (баллы)	2-10	$4,3 \pm 1,7$
Эмоциональное состояние – RE (баллы)	3-6	$4,53 \pm 1,27$
Психическое здоровье – MH (баллы)	5-30	$19,5 \pm 2,51$

Таблица 3. Показатели теста ситуационной (реактивной) и личностной тревожности Спилбергера-Ханина у обследованных медицинских работников

Показатель	Медицинские работники (n=308)
Ситуационная (реактивная) тревожность (баллы)	45,1±8,02
Личностная тревожность (баллы)	47,9±8,12

Таблица 4. Клиническая характеристика групп со сниженным и нормальным уровнем магния в плазме крови

Показатель	Медицинские работники с нормальным плазменным уровнем магния (n=216)	Медицинские работники со сниженным плазменным уровнем магния (n=92)	P
Возраст (годы)	43,8±11,18	38,77±12,01	<0,0001
Женщины (абс. число, %)	209 (96,7%)	88 (95,6%)	0,1
Срок работы в медицине (годы)	19,9±11,66	14,94±11,7	<0,0001
Сем. полож.: жен./замуж. (абс. число, %)	162 (75%)	66 (71,7%)	0,6
Длительность рабочего дня (часы)	8,76±1,63	8,72±1,66	0,84
Содержание магния в плазме (ммоль/л)	0,86±0,05	0,74±0,04*	<0,0001
Содержание магния в волосах (мг/кг)	504,71±443,85	453,6±425,8	0,35

[14], Е.С. Акарачковой (2010) [5], а также показатели здоровых лиц (54,8±5,7 мг/кг) в исследовании Ж.М. Алдабековой (2006) [15], среди обследованных нами врачей имели 9 человек (2,92%). При этом следует отметить, что плазменный уровень магния у лиц со сниженным содержанием магния в волосах колебался от 0,71 до 0,86 ммоль/л, то есть являлся практически нормальным.

По данным литературы уровень магния в крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества магния в организме на 80%, благодаря высвобождению микроэлемента из депо костей [4]. Следовательно, нормомагниемия не исключает возможного дефицита магния. Метод определения содержания магния в волосах позволя-

ет охарактеризовать состояние магниевое гомеостаза в целом и отражает устойчивые показатели, сформировавшиеся за большие промежутки времени (недели, месяцы, годы). Данный метод, согласно проведенным фундаментальным исследованиям, позволяет более достоверно выявить и оценить степень хронического магниевое дефицита [16].

Таблица 5. Качество жизни групп со сниженным и нормальным уровнем магния в плазме крови

Показатель	Медицинские работники с нормальным плазменным уровнем магния (n=216)	Медицинские работники со сниженным плазменным уровнем магния (n=92)	P
Физическая работоспособность – PF (баллы)	26,1±3,96	25,43±3,99	0,176
Физическое состояние – RP (баллы)	6,6±1,5	6,32±1,5	0,132
Болевой синдром – BP (баллы)	4,82±2,1	4,35±2,03	0,07
Общее здоровье – GH (баллы)	15,66±2,5	15,65±2,41	0,97
Энергичность – VT (баллы)	14,92±1,98	14,45±1,81	0,05
Социальная роль – SF (баллы)	4,43±1,66	4,09±1,8	0,11
Эмоциональное состояние – RE (баллы)	4,73±1,19	4,43±1,21	0,045
Психическое здоровье – (MH) (баллы)	19,92±2,38	19,2±2,54	0,018

В связи с вышеизложенным, оценка качества жизни и уровня тревожности по Спилбергеру-Ханину во взаимосвязи с показателями магниевого дефицита, далее нами проведена в группах 1) с пониженным содержанием плазменного уровня магния (менее 0,8 ммоль/л) в сравнении с группой с нормальным значением названного показателя; 2) с хронически сниженным содержанием магния в волосах по сравнению с группой с нормальным значением данного показателя.

Показатели качества жизни опросника SF-36 у обследованных медицинских работников в целом по группе имели выше среднего значения в диапазоне между минимальными и максимальными значениями (PF, RP, GH, VT, RE, MH), за исключением одного из показателей физического компонента здоровья – болевого синдрома (BP) и показателя психологического компонента здоровья – социальной роли (SF), значения которых были ниже средних (таблица 2).

Из параметров качества жизни по опроснику SF-36 у обследованных медицинских работников были ниже средних значений нормы такой показатель физического компонента здоровья, как болевой синдром, а также показатель психологического компонента здоровья – социальная роль.

Проведение у обследованных медицинских работников теста Спилбергера-Ханина продемонстрировало наличие высокой (свыше нормативных 45 баллов)

как ситуационной (реактивной), так и личностной тревожности (таблица 3).

Дальнейший анализ клинических характеристик групп со сниженным (n=92) и нормальным (n=216) уровнями магния в плазме крови представлен в таблице 4. Достоверных различий названных групп по семейному положению, длительности рабочего дня и содержанию магния в волосах не выявлено. Группа врачей со сниженным плазменным уровнем магния оказалась младше по возрасту, имела меньший стаж работы в медицине и более низкий плазменный уровень магния ($t=20,4$, $p<0,0001$). Возможно, дефицит магния в данном случае может быть обусловлен пониженной стрессоустойчивостью у более молодых врачей с меньшим стажем работы.

При этом сравнение вышеказанных групп по показателям качества жизни опросника SF-36 показало значимое снижение ряда показателей психического здоровья у медицинских работников с дефицитом магния при отсутствии различий по показателям физического здоровья (таблица 5).

В частности установлено достоверное снижение показателя «энергичность (Vitality-VT)» подразумевающего ощущение себя обессиленным, свидетельствующее об утомлении пациента, снижении его жизненной активности.

Также выявлено значимое уменьшение показателя «эмоциональное состояние (Role-

Emotional-RE)», предполагающего оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале отражают ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Кроме того, у врачей со сниженным содержанием магния в крови определено и достоверное уменьшение баллов при оценке показателя «психическое здоровье (Mental Health - MH)», характеризующее настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Снижение данного показателя свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии респондентов [17].

Результаты оценки теста ситуационной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина у включенных в исследование врачей с учетом содержания магния в плазме крови представлена в таблице 6. У врачей со сниженным плазменным уровнем магния выявлено достоверное повышение ситуационной (реактивной) тревожности.

Было установлено, что врачи, имеющие сниженный плазменный уровень магния, были младше по возрасту и имели меньший стаж работы в медицине, что обуславливает возможную причину дефицита магния в понижен-

Таблица 6. Показатели теста ситуационной (реактивной) и личностной тревожности Спилбергера-Ханина у обследованных медицинских работников в зависимости от плазменного уровня магния

Показатель	Медицинские работники с нормальным плазменным уровнем магния (n=216)	Медицинские работники со сниженным плазменным уровнем магния (n=92)	P
Ситуационная (реактивная) тревожность (баллы)	43,98±8,28	46,17±7,92	0,032
Личностная тревожность (баллы)	46,63±8,25	48,44±8,0	0,076

Таблица 7. Клиническая характеристика групп со сниженным и нормальным уровнем магния в волосах

Показатель	Медицинские работники с нормальным уровнем магния в волосах (n=299)	Медицинские работники со сниженным уровнем магния в волосах (n=9)	p
Возраст (годы)	42,26±11,6	44,0±13,22	<0,0001
Женщины (абс. число, %)	291 (97,32%)	8 (88,9%)	0,1
Срок работы в медицине (годы)	18,43±11,83	21,1±14,03	0,05
Сем. полож.: жен./замуж. (абс. число, %)	209 (69,89%)	5 (55,5%)	0,6
Длительность рабочего дня (часы)	8,76±1,67	8,37±1,06	0,48
Содержание магния в плазме (ммоль/л)	0,83±0,06	0,79±0,05	0,049
Содержание магния в волосах (мг/кг)	503,99±438,1	45,12±11,11	<0,0001

Таблица 8. Качество жизни групп со сниженным и нормальным уровнем магния в волосах

Показатель	Медицинские работники с нормальным уровнем магния в волосах (n=299)	Медицинские работники со сниженным уровнем магния в волосах (n=9)	p
Физическая работоспособность – PF (баллы)	26,89±3,87	23,55±5,5	0,012
Физическое состояние – RP (баллы)	6,67±1,5	5,68±1,76	0,05
Болевой синдром – BP (баллы)	4,87±1,94	5,24±2,65	0,17
Общее здоровье – GH (баллы)	15,95±2,51	14,32±1,53	0,045
Энергичность – VT (баллы)	14,66±2,12	14,51±2,01	0,55
Социальная роль – SF (баллы)	4,44±1,5	4,33±1,69	0,57
Эмоциональное состояние – RE (баллы)	4,78±1,21	4,02±1,32	0,039
Психическое здоровье – (MH) (баллы)	21,1±3,46	18,26±2,51	0,019

Таблица 9. Показатели теста ситуационной (реактивной) и личностной тревожности Спилбергера-Ханина у обследованных медицинских работников в зависимости от уровня магния в волосах

Показатель	Медицинские работники с нормальным уровнем магния в волосах (n=299)	Медицинские работники со сниженным уровнем магния в волосах (n=9)	p
Ситуационная (реактивная) тревожность (баллы)	42,14±8,13	47,62±6,47	0,04
Личностная тревожность (баллы)	44,01±8,13	49,81±8,28	0,036

ной стрессоустойчивости менее опытных медицинских работников. Данные выводы демонстрирует снижение целого ряда показателей психического здоровья, а также повышение ситуационной тревожности у врачей с плазменным дефицитом магния

при отсутствии различий по показателям физического здоровья и личностной тревожности.

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка социально-демографических и психологических характеристик обследованных медицинских ра-

ботников в зависимости от уровня магния в волосах. Результаты анализа клинических характеристик групп со сниженным (n=9) и нормальным (n=299) уровнями магния в волосах представлены в таблице 7. Достоверных различий названных групп по

Таблица 10. Содержание магния в крови и волосах, показатели качества жизни и уровень тревожности у медицинских работников в зависимости от длительности рабочего дня

Показатель	Медицинские работники с продолжительностью рабочего дня <10 часов (n=201)	Медицинские работники с продолжительностью рабочего дня ≥10 часов (n=107)	P
Содержание магния в плазме (ммоль/л)	0,82±0,08	0,82±0,06	1,0
Содержание магния в волосах (мг/кг)	512,53±347,22	479,23±485,47	0,48
Показатели качества жизни			
Физическая работоспособность – PF (баллы)	25,92±3,47	25,07±3,97	0,05
Физическое состояние – RP (баллы)	6,5±1,5	6,35±1,51	0,4
Болевой синдром – BP (баллы)	4,67±2,01	4,73±1,95	0,8
Общее здоровье – GH (баллы)	15,85±2,14	15,53±2,64	0,25
Энергичность – VT (баллы)	14,67±1,91	14,19±2,14	0,041
Социальная роль – SF (баллы)	4,57±1,95	4,18±1,55	0,07
Эмоциональное состояние – RE (баллы)	4,56±1,18	4,47±1,26	0,53
Психическое здоровье – (MH) (баллы)	19,6±2,48	19,25±2,57	0,24
Показатели теста тревожности Спилбергера-Ханина			
Ситуационная (реактивная) тревожность (баллы)	44,73±7,84	45,8±8,43	0,26
Личностная тревожность (баллы)	47,51±9,05	48,17±7,57	0,53

полу, семейному положению, длительности рабочего дня не выявлено. Группа врачей со сниженным уровнем магния в волосах была значимо старше по возрасту с соответствующим преобладающим стажем работы в медицине, а также имела более низкий уровень магния в плазме крови и в волосах. Следовательно, хронический магниевый дефицит, определенный нами по сниженному уровню магния в волосах обследованных лиц, возрастает с возрастом врачей и стажем работы в медицине.

Сравнение групп медицинских работников с различным уровнем магния в волосах по показателям качества жизни опросника SF-36 отображено в таблице 8. Следует отметить, что у врачей с признаками хронического дефицита магния в виде снижения содержания магния в волосах установлено ухудшение показателей не только

психического, но и физического здоровья. Так у данной группы врачей отмечено меньшее значение баллов показателя «физическая работоспособность (Physical Functioning-PF)», отражающего степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по данной шкале свидетельствуют о том, что физическая активность человека ограничивается состоянием его здоровья.

В указанной группе также определено уменьшение значения в баллах показателя «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning-RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повсед-

невных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность ограничена физическим состоянием пациента.

В группе врачей со снижением уровня магния в волосах установлено и уменьшение ключевого показателя физического здоровья «общее состояние здоровья (General Health-GH)» – оценка пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Из показателей психического здоровья у лиц со сниженным содержанием магния в волосах найдено значимое понижение показателей эмоционального состояния и психического здоровья.

Кроме того, у врачей данной группы отмечено значи-

мое повышение ситуационной и личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина (таблица 9).

Обследование врачей со сниженным уровнем магния в волосах, отражающего хронический магниевый дефицит, показало, что данная группа работников была старше по возрасту и имела преобладающий стаж работы в медицине, который сопровождался ухудшением показателей не только психического, но и физического здоровья, а также повышением ситуационной и личностной тревожности.

Вследствие того, что достаточно большая группа врачей (35 чел – 11,36%) при опросе о продолжительности рабочего времени указала его длительность 10 и более часов, далее мы проанализировали содержание магния в крови и волосах, а также качество жизни и уровень тревожности у медицинских работников в зависимости от длительности рабочего дня (таблица 10). В результате найдено, что у медицинских работников с продолжительностью рабочего дня ≥ 10 часов значительно снижены такие показатели качества жизни, как физическая работоспособность и энергичность.

Проведение корреляционного анализа в целом среди всех включенных в исследование медицинских работников выявило значимые обратные корреляционные связи: плазменной концентрации магния с показателями качества жизни – «энергичностью» ($r=-0,72$, $p=0,006$) и «эмоциональным состоянием» ($r=-0,51$, $p=0,02$), а также прямую связь уровня магния в волосах с ситуационной тревожностью ($r=0,29$, $p=0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования у 308 обследованных нами врачей амбулаторного звена (ВОП,

терапевты, неврологи, кардиологи) установлено снижение плазменного уровня магния в 11,7% случаев ниже уровня 0,75 ммоль/л и в 29,87% ниже уровня 0,8 ммоль/л. Врачи со сниженным плазменным уровнем магния, который более характерен для непродолжительной по времени гипомagneмии, были младше по возрасту и имели меньший стаж работы в медицине. При этом результаты оценки психологических показателей показали снижение у данной категории врачей ряда показателей психического здоровья при отсутствии различий по показателям физического здоровья, а также значимое повышение ситуационной (реактивной) тревожности. Напротив, у медицинских работников с хроническим магниевым дефицитом в виде сниженного содержания магния в волосах, которые оказались значительно старше по возрасту и имели большую продолжительность работы в медицине, было выявлено более выраженное изменение клинических и психологических показателей. В частности у них отмечено ухудшение показателей не только психического, но и физического здоровья, а также ситуационной и личностной тревожности. При этом у медицинских работников с высокой продолжительностью рабочего дня (10 и более часов в день) отмечено значимое снижение таких показателей качества жизни, как «физической работоспособности» и «энергичности». В процессе корреляционного анализа подтверждена связь плазменной концентрации магния с «энергичностью» и «эмоциональным состоянием», а также уровня магния в волосах с ситуационной тревожностью.

Обеспечение адекватного вегетативного баланса при стрессах зависит от функционирования клеточных мембран и энергетического обмена в

нервной ткани. Процессы, приводящие к нарушению энергетического обмена и трансмембранного транспорта, являются патогенетическими механизмами поражения нервной системы. Для обеспечения нормальной ее деятельности необходимо сохранение целостности функционирующих клеточных мембран и достаточное количество накапливаемых энергетических молекул АТФ в митохондриях. Процесс высвобождения энергии из АТФ протекает под контролем ионов магния Mg^{2+} . В связи с этим данный микроэлемент является регулирующим в формировании трансмембранного потенциала и выработке энергии в организме. Дефицит микроэлемента приводит к нарушению энергообмена – базисной функции нервной системы. Эти изменения способствуют развитию нарушений пластического и электролитного обмена. Следовательно, магний играет важную роль в обеспечении нормальной структуры и функции нервных клеток. Данный минерал необходим для синтеза и передачи энергии. Он является физиологическим регулятором нейронального возбуждения, что отражает его нейропротективные свойства и позволяет контролировать деятельность периферической и центральной нервной системы, включая эмоциональную сферу. В последние годы в литературе имеются указания на способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу. В связи с этим применение магнийсодержащих препаратов открывает новые перспективы метаболической терапии у пациентов с нарушением адаптационных возможностей, синдрома вегетативной дистонии (в частности, его гипервентиляционного варианта), особенно в условиях хронического стресса.

*Список литературы
находится в редакции*

Сезонное аффективное расстройство в клинической практике



Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А.

Кафедра военной терапии с курсом психиатрии и психотерапии
Украинской военно-медицинской академии

НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии

Хронобиологические зависимости в течение психических и соматических расстройств привлекают исследователей и практических врачей. Судя по данным многочисленных исследований, подчиненность сезонному ритму сказывается не только на сроках манифестации болезненных расстройств, но отражает известную стабильность состояний. Одна из таких болезней – сезонное аффективное расстройство (САР).

Клинические указания по классификации психических и поведенческих расстройств (глава V) МКБ–10 не содержат диагностических критериев САР. Однако критерии диагностики этого расстройства включены в американскую психиатрическую классификацию DSM–IV и в исследовательские критерии МКБ–10.

Клинические критерии САР в качестве самостоятельного симптомо-комплекса разработаны N. Rosenthal (1984) в конце XX века. САР – депрессии, манифестирующие в определенное время года и характеризующиеся рекуррентным фазным течением. Традиционно считается, что сезонные депрессии чаще возникают в регионах с большим дефицитом солнечного света в зимний период года. В связи с этим пристальное внимание исследователей привлекает гормон шишковидной железы (эпифиза) – мелатонин, синтез которого в ночное время активируется норадренергическими механизмами симпатической нервной системы и синхронизируется уровнем внешней освещенности через супрахиазматическое ядро гипоталамуса (N. Rosenthal, 1996). Большое значение в патогенезе САР придается нарушениям обмена моноаминов. В частности, уровень серотонина подвержен сезонным колебаниям; сезонная вариабельность обнаруживается и по такой характеристике, как обратный захват серотонина тромбоцитами. Предполагается, что нейрохимические механизмы САР, включая изменения обмена серотонина и мелатонина, связаны с генетическими факторами (J. Axelsson et al., 2002).

Помимо обычного «зимнего» САР, существует «летнее» САР с типичными

рекуррентными депрессивными симптомами.

Распространенность сезонных депрессий, по материалам эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, варьирует: 9,7% в США, 3% в Европе и 0,9% в Азии. Для Сибирского региона РФ этот показатель составляет 7% (Г.Г. Симуткин, 2002). Насколько распространены осенне-зимние депрессии в Украине, неизвестно. САР чаще наблюдаются у женщин в возрасте от 21 до 40 лет. По данным S.G. Kornster (2003), соотношение по полу при этом расстройстве составляет 1:6. В ряду конституциональных свойств, присущих пациентам с САР, выделяется особый, аффективный темперамент, определяющий уязвимость не только к воздействию средовых, соматогенных, медикаментозных факторов, но и к смене времени года и географической широте.

Согласно исследовательским критериям МКБ-10 диагностика САР опирается на следующие критерии:

1) сезонные депрессии должны существенно превышать в количественном отношении эпизоды, возникающие в другие календарные периоды;

2) три и более депрессивных приступа в течение трех и более последовательных лет должны начинаться в один и тот же, 90-дневный, период года;

3) наступление ремиссий должно

происходить также в определенный, 90-дневный, период года.

Основные клинические проявления сезонной депрессии:

1. Депрессия.

Снижение самооценки, безысходность, отчаяние, плаксивость, беспокойство, снижение интереса к жизни, исчезновение положительных эмоций, трудности с выполнением ежедневных дел.

2. Тревога.

Раздражительность, вспыльчивость, внутреннее напряжение, ухудшение переносимости стрессовых ситуаций.

3. Расстройства сна.

Увеличение длительности сна, трудности с пробуждением, разбитость по утрам, дневная сонливость. Раннее пробуждение с невозможностью повторного засыпания.

4. Повышение аппетита.

Непреодолимая тяга к мучному и сладкому. Увеличение массы тела.

5. Сексуальные проблемы.

Снижение либидо и потенции.

6. Физические симптомы.

Боли в суставах и животе, упадок сил, снижение устойчивости к простудным заболеваниям.

7. Социальные проблемы.

Раздражительность и избегание социальных контактов, отчужденность

от родных и друзей.

Как отмечает А.Б. Смулевич (2003), в ряду клинических проявлений, наиболее характерных для сезонных депрессий, выделяются повышение аппетита с влечением к богатой углеводами пище, увеличение массы тела, гиперсомния с утренней вялостью и дневной сонливостью. В клинической картине легких и субсиндромальных сезонных депрессий преобладают расстройства астено-анергического круга, субъективно воспринимаемые как состояние переутомления, пониженной активности. Для САР, как и для всех атипичных депрессий, характерно преобладание соматоформных расстройств, имитирующих сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, неврологические и другие заболевания.

В некоторых случаях САР имитируют личностные псевдопсихопатические расстройства. Нозологическая квалификация различных видов САР необходима для более эффективной терапии – использование антидепрессантов или антипсихотических препаратов. Из психических расстройств, при дифференциальной диагностике, следует иметь в виду такие расстройства, как невращения, доманифестные проявления шизофрении, органические заболевания ЦНС. Следует помнить о широком круге аффективной патологии. Аффективные расстройства могут проявляться клинической картиной маскированной депрессии. Различаются «маски» в форме психопатологических расстройств: тревожно-фобические; обсессивно-компульсивные; ипохондрические; неврастенические. «Маски» в форме нарушения биологического ритма: бессонница, гиперсомния. «Маски» в форме вегетативных, соматизированных и эндокринных расстройств: синдром вегето-сосудистой дистонии, головокружение; функциональные нарушения внутренних органов (синдром гипервентиляции, кардионевроз, синдром раздраженной толстой кишки и др.); нейродермит, кожный зуд; анорексия, булимия; импотенция, нарушение менструального цикла. «Маски» в форме алгий: цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии, фибромиалгии, невралгии, спондилоалгии, псевдоревматические артралгии. «Маски» в форме патохарактерологических расстройств: расстройства влечений (дипсомания, наркомания, токсикомания); антисоциальное поведение (импульсивность, конфликтность, конфронтационные установки, вспышки агрессии); истерические реакции (обидчивость, плаксивость, склонность к дра-

матизации ситуации, стремление привлечь внимание к своим недомоганиям, принятие роли больного).

Как показали исследования В.Э. Медведева (2005), САР может наблюдаться у больных вялотекущей шизофренией. Выявлено, что у больных шизофренией с клиническими проявлениями САР наблюдаются специфические личностные изменения. В структуре псевдопсихопатических расстройств у больных САР обнаружена достоверно большая частота таких качеств, как эмоциональная неустойчивость, импульсивность, тенденция к избеганию конфликтов и затруднительных ситуаций, склонность преувеличивать влияние внешних обстоятельств или действий других людей на собственное поведение, готовность однотипно реагировать на различные психогенные и соматогенные факторы. Полученные данные позволили сделать предположение о центральном патофизиологическом факторе, лежащем в основе выделенных в ходе исследования личностных особенностей САР-пациентов. По всей видимости, речь идет о снижении (дефицитарности) контроля эго над психической деятельностью, затрагивающем в основном эмоциональную сферу – черты пограничной личностной организации.

Дифференциальная диагностика САР должна проводится не только с психическими, но и с соматическими патологиями: с синдромом хронической усталости, эндокринными заболеваниями, хроническими инфекционными и паразитарными заболеваниями. Отсутствие целостного представления о пациенте или упование на методы лабораторно-инструментальной диагностики могут привести к врачебной ошибке.

Течение САР – хроническое. Постепенно депрессивные фазы утрачивают связь со временем года и приобретают автономный характер. Описывается также диссоциативная форма САР, когда депрессивные фазы еще манифестируют в осенне-зимний период, а гипомании и мании утрачивают сезонный характер.

Лечение САР

а) светотерапия.

Так как основой патогенеза сезонной депрессии является недостаток солнечного света, то светотерапия была предложена как основной метод лечения. Сеансы светотерапии проводят ежедневно 1-2 раза в день утром и(или) вечером в специальных боксах с интенсивностью излучаемого света 2500 люкс

и 10000 люкс. Ответ на терапию может проявиться через две недели и продолжается до конца зимы;

б) антидепрессанты.

Систематические исследования применения антидепрессантов при САР ограничены. Сертралин (Sertralin) – единственный антидепрессант, эффективность которого была продемонстрирована. Данные некоторых небольших исследований показали, что триптофан может быть полезен либо как самостоятельное средство, либо в сочетании со светотерапией. Поскольку нарушения секреции мелатонина при САР продемонстрированы в нескольких исследованиях, следует предполагать возможную эффективность мелатонина.

По данным Е.В. Колюцкой и В.Э. Медведева (2003), в группе пациентов с САР, формирующимися в рамках эндогенной аффективной патологии, выбор адекватной психофармакотерапевтической стратегии в большей степени определяется выраженностью депрессивных расстройств. Соответственно, эффективной оказывается традиционная тимоаналептическая терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина в случаях неглубоких и транзиторных депрессий, либо парентеральное введение трициклических антидепрессантов и производных бензодиазепа в случаях более глубоких, затяжных аффективных нарушений;

в) сочетание антидепрессантов и антипсихотиков.

Сочетание антидепрессантов и антипсихотиков показано в группе пациентов с САР, которые формируются в рамках личностных расстройств и псевдопсихопатий. Добавочное назначение антипсихотических препаратов оказалось решающим в коррекции усиливающихся в период сезонных депрессий патохарактерологических и псевдопсихопатических проявлений.

Таким образом, САР является относительно распространенным подтипом аффективного расстройства, которому уделяется недостаточно внимания в практическом здравоохранении. Особенности лечения этого расстройства, включающего светотерапию, антидепрессанты, антипсихотические средства и их комбинации, требуют дифференциальной диагностики как с другими психическими, так и распространенными соматическими недугами.

Список литературы
находится в редакции

Диакарб: применение в неврологии и особенности назначения



Куанова Л.Б.
АО Медицинский университет Астана

Проблеме применения диуретиков в неврологии уделяется неоправданно мало внимания. Изучение эффекта ацидоза при приёме сульфаниламидов позволило целенаправленно в 1950 году синтезировать первый диуретик-ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид, диакарб). Кроме классического применения диакарба в ликвородинамических нарушениях, эпилепсии, по данным литературы ацетазоламид может применяться для лечения апноэ, некоторых разновидностях головной боли и для профилактики приступов при семейном гипе и гиперкалиемическом параличе. Показательно применение ацетазоламида, позволяющего облегчить идентификацию пациентов с повышенным риском инсульта при проведении ОФЭКТ (однофотонной эмиссионной КТ). Выделены клинические особенности применения диакарба – развития толерантности, самоограничивающийся характер диуретического эффекта, побочные действия и меры по их предупреждению.

Введение

Место диуретиков в неврологической клинике трудно переоценить. Они находят широкое применение, как средства симптоматической терапии, так и при экстренных/неотложных ситуациях.

Группа диуретиков-ингибиторов карбоангидразы является одним из основных препаратов в терапии ликвородинамических расстройств, хронической внутричерепной гипертензии, синдрома апноэ во сне, а также вспомогательным лекарственным средством при лечении эпилепсии, некоторых разновидностей головной боли и для профилактики приступов при семейном гипе и гиперкалиемическом периодическом параличе [1,2,3,4].

В течение последнего десятилетия в отечественной литературе проблеме применения диуретиков в различных сферах клинической медицины уделялось неоправдан-

но мало внимания. Это определило снижение уровня знаний практических врачей о возможностях и особенностях применения разных групп диуретиков, о подходах к их выбору и тактике назначения, о благоприятных и побочных эффектах.

Историческая справка

История диуретиков достаточно занимательна. Первые упоминания о диуретиках восходят еще к работам Парацельса (XVI в), который ввел в медицинскую практику употребление каломели и хлорида ртути. Вследствие врачебной ошибки в 1919-1920 г.г., было выявлено мочегонное действие применявшихся при лечении сифилиса ртутных соединений. Это были первые высокоактивные ртутные диуретики, однако они обладали значительной токсичностью.

Внедрение первой группы антибактериальных препаратов – сульфаниламидов – послужило на-

чалом создания практически всех современных диуретиков. При приёме сульфаниламидов развивался ацидоз. Изучение этого эффекта позволило целенаправленно в 1950 г. синтезировать первый диуретик-ингибитор карбоангидразы фонурит (ацетазоламид). Начиная с 1957 г., когда А. Elwidge и соавт. [5] впервые успешно применили ацетазоламид для лечения гидроцефального синдрома, и по настоящее время этот препарат считается универсальным средством для терапии ликвородинамических нарушений и повышенного внутричерепного давления (ВЧД) [6].

Механизм действия диуретика-ингибитора карбоангидразы

В зависимости от фармакодинамики современные мочегонные средства делят на три группы: салуретики, калийсберегающие диу-



ретики, осмотические диуретики. Которому из них отдать предпочтение в той или иной ситуации, должны помочь знания фармакокинетики, механизма действия, возможных побочных эффектов.

К салуретикам относят производные тиазида (гидрохлортиазид, циклометиазид), тиазидоподобные (клопамид, хлорталидон), петлевые мочегонные (фуросемид, торасемид, кислота этакриновая, буметанид), ингибиторы карбоангидразы. Карбоангидраза – ключевой фермент в развитии повышения ликворпродукции различного генеза. Карбоангидраза присутствует в ресничном теле глаза сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, в нейронах мозжечка.

Ингибиторы карбоангидразы действуют на проксимальные канальцы нефрона. В основе их эффекта торможение реабсорбции натрия, хлоридов и фосфатов. Однако мочеотделение на фоне этих препаратов увеличивается незначительно, т.к. нереабсорбированный в проксимальном отделе нефрона натрий может реабсорбироваться в петле и дистальных отделах.

Толерантность к ацетазоламиду развивается быстро, так как длительная потеря бикарбонатов сопровождается метаболическим ацидозом, в результате чего и без

участия карбоангидразы в канальцевую жидкость поступает достаточное количество ионов H^+ . В этот период диурез прекращается, поэтому как диуретики ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами [7].

После приема внутрь ацетазоламид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его максимальная концентрация в крови после приема 500 мг достигается через 1-3 часа и составляет 12-27 мкг/мл; определяемая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 часа после приема препарата. Применение ацетазоламида в терапевтических концентрациях сопровождается высокой связью с белками плазмы (>96%). Выведение из организма происходит за счет активной секреции в проксимальных канальцах почек. Препарат не накапливается в тканях, проникает через плацентарный барьер, а также в небольших количествах в грудное молоко [8].

Одним из наиболее значимых физиологических и клинических эффектов ацетазоламида является его способность, при внутривенном введении, быстро увеличивать скорость церебрального кровотока за счет дилатации церебральных сосудов. Ряд ангиографических исследований, проведенных в 90-е годы показал, что через 3 минуты

после внутривенной инъекции 1000 мг ацетазоламида, скорость церебрального кровотока возрастает на 50%, а через 20 минут – на 60% по сравнению с исходным, без изменения при этом уровня церебральной оксигенации [9].

С клинической точки зрения практическое значение при выборе препарата имеют сила, скорость наступления и длительность действия. По силе действия ацетазоламид относится к слабым мочегонным средствам, наряду со спиронолактоном (верошпирон, альдактон). По скорости наступления мочегонного эффекта препарат среднего действия (2-4 ч). По продолжительности мочегонного эффекта также относится к группе средней длительности (8-14 ч). Таким образом, отсутствие у препарата резких клинических эффектов позволяет проводить, что очень важно, контролируемую терапию.

Традиционные и новые аспекты применения диакарба в неврологии

Наиболее частое показание для использования диакарба – это синдром внутричерепной гипертензии, сочетающийся с нормальным составом ликвора и отсутствием изменений при нейровизуализации мозговых структур и ликворной системы (желудочки мозга могут иметь нормальные или слег-

ка увеличенные размеры). Ацетазоламид является системным ингибитором карбоангидразы, способным длительно компенсировать хронические расстройства ликворообращения. На этом фармакологическом феномене основывается многолетняя успешная практика применения ацетазоламида для лечения гидроцефалии различного генеза.

Одним из наиболее частых механизмов развития головной боли является нарушения ликвороциркуляции, часто на фоне затруднения венозного оттока. В этих случаях лечение основного заболевания в сочетании с вентониками (детралекс, троксевазин, эскузан и др.) часто приводят к существенному уменьшению болевого синдрома. Один из наиболее известных и эффективных препаратов для лечения головной боли такого происхождения является ацетазоламид [9].

При назначении ацетазоламида необходимо иметь ввиду нецелесообразность его использования при острой внутричерепной гипертензии, обусловленной отеком мозга и усиливая и без того выраженный тканевый ацидоз. Побочные реакции при терапии ацетазоламидом встречаются нечасто, к ним можно отнести слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, рвоту, парестезии. Ацетазоламид может вызвать явления внутричерепной гипотензии у лиц, которым он назначался в связи с гидроцефалией и нормальным внутричерепным давлением [9].

Доказана эффективность ацетазоламида при семейных гемиплегических мигренях и эпизодических атаксиях II типа, патологиях, ассоциированных с мутацией нейронального гена кальциевых каналов CACNA1A. Мягкое субклиническое нарушение нервно-мышечной передачи, связанное с дисфункцией кальциевых каналов двигательных аксонов, контролирующих уровень выброса ацетилхолина, может быть выявлено с помощью одно-канальной электромиогра-

фии у всех пациентов с мигренью. Лечение ацетазоламидом в таких ситуациях приводит к уменьшению частоты и интенсивности мигренозных приступов и нормализации электромиографической картины.

Ацетазоламид является препаратом 3 очереди выбора при некоторых резистентных формах эпилепсии, включая таковые с парциальными приступами, абсансами, генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими пароксизмами, а также препаратом 2 очереди выбора при катамениальной эпилепсии.

Синдром апноэ-гипопноэ сна является жизнеугрожающим расстройством сна как у детей, так и у взрослых [10].

Поскольку метаболический ацидоз, вызываемый ингибитором карбоангидразы ацетазоламидом, стимулирует вентиляцию лёгких, было выдвинуто предположение, что применение этого препарата будет эффективным при нарушениях дыхания во время сна. При использовании ацетазоламида для длительной терапии дыхательных нарушений у взрослых пациентов, основной проблемой является возможное развитие толерантности к ингибитору карбоангидразы при непрерывном продолжитель-

ном применении препарата. В педиатрической практике, напротив, синдром апноэ-гипопноэ сна, как правило, является транзиторной проблемой раннего детского возраста, и не требует длительной лекарственной терапии, что обуславливает особенно высокие перспективы эффективного и безопасного применения ацетазоламида для коррекции дыхательных расстройств сна именно в этой категории пациентов [10].

Существует большой арсенал методов визуализации для оценки адекватности перфузии головного мозга. К ним относятся ПЭТ, однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ), и транскраниальная доплерография.

В настоящее время ОФЭКТ является наиболее доступной ядерной технологией в медицине для оценки церебральной гемодинамики и использует радионуклиды, которые концентрируются в нейронах в прямой зависимости от накопления технеция. ОФЭКТ-изображения представляют распределения концентрации радионуклидов в паренхиме мозга в зависимости от притока крови и в основном оцениваются визуально, качественно. Фармакокинетические свойства ацетазоламида позволяют проводить полуколичес-

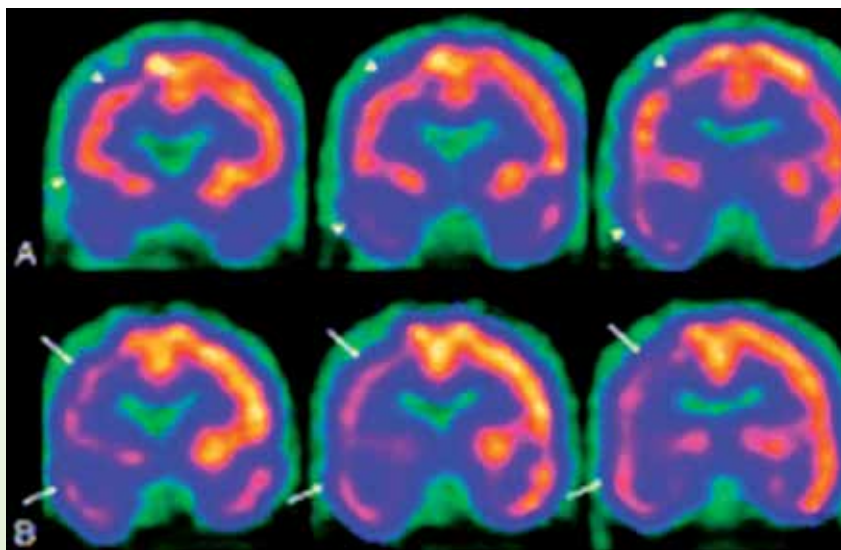


Рис.1 Объяснения в тексте (перепечатано с работы Vagal A.S., Leach J.L., Fernandez-Ulloa M., Zuccarello M. The Acetazolamide Challenge: Techniques and Applications in the Evaluation of Chronic Cerebral Ischemia AJNR Am J Neuroradiol 30: 876–84 [14].

чественное исследование, обеспечивающее более объективную оценку мозгового кровотока. Несколько исследований показали целесообразность проведения ОФЭКТ мозга при введении ацетазоламида для оценки реактивности сосудов у пациентов с различными типами цереброваскулярной патологии, болезнью Моуатоуа [11,12]. В работе [12] при проведении ОФЭКТ мозга с Tc-99m HMPAO, ацетазоламид был успешно использован в оценке гемодинамики мозга у 15 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для оценки показаний к хирургическому вмешательству. В работе Курода и др. [13] проспективное исследование продемонстрировало, что снижение цереброваскулярной реактивности после введения ацетазоламида (определяемый количественно ^{133}Xe ОФЭКТ) является независимым предиктором 5 летнего риска последующего инсульта у пациентов с симптоматической окклюзией основных мозговых артерий.

На рис. 1 ОФЭКТ 64-летнего мужчины. На линии В после введения ацетазоламида визуализируется уменьшение поглощения и перфузии (стрелки), связанные с правой лобной, теменной и височной долей.

Определение нарушения гемодинамики играет важную роль в оценке ишемического инсульта. Показательно применение ацетазоламида, позволяющего облегчить идентификацию пациентов с повышенным риском инсульта. Степень окклюзии сосуда в данной ситуации является недостаточным индикатором прогноза риска повторного инсульта [15,16,17].

Хотя оценка церебральной гемодинамики у больных с сердечно-сосудистых заболеваний лучше всего выполнять с помощью ПЭТ, ОФЭКТ изображений с применением ацетазоламида предлагается более практичной альтернативой для многих диагностических центров.

Введение сосудорасширяющих, таких как ацетазоламид по-

зволяет оценить мозговой резерв, выявляя цереброваскулярную реактивность к гемодинамическим стрессам. Тест с ацетазоламидом является полезным инструментом клинической неврологии и может быть использован для оптимизации стратегии лечения пациентов с хронической церебральной ишемической болезнью.

Важные клинические особенности назначения диакарба

В дни без приема диуретиков количество потребляемой жидкости должно быть равно количеству выделяемой мочи+примерно 400 мл, необходимых для потоотделения и дыхания. Потому расчет потребляемой жидкости должен вестись индивидуально, а в дни диуретической терапии – увеличиваться.

Медикаментозная терапия в ряде случаев может являться одним из факторов развития толерантности, особенно это касается приема нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследовании E.R. Heerdink [18] с участием 10519 человек от 55 лет и старше было показано увеличение относительного риска госпитализаций у больных, получающих НПВП и диуретики, в 1,8 раза. Аналогичные данные по увеличению госпитализаций в 2,1 раза на фоне приема НПВП были получены в работе [8], факторами риска этого являлся прием препаратов с длительным периодом полувыведения и их высокая доза. В этой же публикации продемонстрировано, что кардиологический анамнез увеличивает риск

госпитализации в 10,5 раза. Таким образом, сам по себе напрашивается вывод о недопустимости применения НПВП даже на фоне диуретиков у больных с декомпенсацией ХСН. Для них необходимо искать альтернативные анальгетические препараты.

При долговременной терапии петлевыми и/или тиазидными диуретиками развивается метаболический алкалоз, который нарушает механизмы мочеотделения, создает явление толерантности. Для его преодоления рекомендуется добавлять на короткое время ингибитор карбоангидразы ацетазоламид в средней дозе 500 мг/сут на 3-4 дня с последующим перерывом в 2-3 дня. Этот препарат подкисляет кровь, и в результате нарушения реабсорбции натрия в проксимальных отделах канальцев сохраняет высокую концентрацию этого иона в первичной моче, тем самым потенцируя эффекты тиазидных и петлевых диуретиков [8].

Диуретический эффект ингибиторов карбоангидразы носит самоограничивающийся характер: он снижается по мере нарастания метаболического ацидоза во внеклеточной жидкости. Это происходит примерно после 4 дней регулярного приема ЛС. При прекращении приема ацетазоламида щелочные резервы восстанавливаются через 1-2 дня. Такая особенность действия ингибиторов карбоангидразы обуславливает необходимость прерывистого лечения этими ЛС.

Список литературы находится в редакции



Неблагоприятные побочные реакции со стороны центральной и периферической нервных систем при применении лекарственных средств



Викторов А.П.

Государственный фармакологический центр МЗ Украины

В наших предыдущих публикациях мы уже обращали внимание на имеющиеся трудности и несогласования относительно формулирования по единому принципу современной классификации побочных реакций (ПР), которые возникают при медицинском применении лекарственных средств (ЛС).

Это связано с тем, что механизмы возникновения и протекания многих известных ожидаемых ПР ЛС сложные и окончательно не определены, а в отдельных случаях на уровне современных знаний просто неизвестны. Последнее осложняет возможность обоснованного и эффективного подхода к профилактическим мероприятиям и приводит к негативным медико-биологическим последствиям (снижение качества жизни, временной или стойкой потери трудоспособности, смерти), к социальным последствиям (дополнительные материальные затраты на госпитализацию, связанный с этим комплекс медицинских мероприятий, оплата больничных листов, страховых полисов, других социальных выплат др). Несовершенство классификации и толкование отдельных положений системных нарушений, которые возникают в организме в случае ПР при медицинском применении ЛС, а также отдельных симптомов, проявления осложнений фармакотерапии, не дает возможно-

сти медицинским работникам (прежде всего врачам) проводить четкую дифференциацию относительно ПР ЛС и информировать систему фармаконадзора по каждому отдельному случаю. Следует подчеркнуть, что врачам в связи с указанным выше не хватает также достаточного объема методических рекомендаций, а иногда просто информации относительно проявлений ПР разных фармакологических групп ЛС и отдельных их представителей. Это имеет особое значение, потому что, кроме всемирных данных (ВОЗ), существуют отечественные, которые отражают определенную специфику разных показателей состояния здоровья населения в пределах отдельной страны. В полной мере это касается ПР, которые возникают со стороны центральной нервной системы.

Специфическим побочным негативным воздействием на нервную систему отличаются прежде всего ЛС, которые характеризуются специфическим фармакологическим действием на центральную нервную систему

(ЦНС). Например, на мировом фармацевтическом рынке за последние 25 лет появились приблизительно 44 непатентованных ноотропных препаратов, на основании которых фармацевтические компании сделали почти 200 торговых марок. Только за последние 10 лет эта группа пополнилась новыми ЛС – в среднем на 20% (пирацетам (прамистар), деанола ацелгумат (нооклерин), меклофеноксат, кортексин, минисем, фенотропил). Новые препараты, в отличие от уже известных, имеют меньшую токсичность, лучшие фармакокинетические характеристики др. Но среди них нет ни одного препарата без побочных реакций, обусловленных механизмами их действия:

- воздействием на нейромедиаторные системы мозга (адренергические, дофаминергические, серотонинергические) и, зокрема, на синаптическую передачу нервного импульса;
- способностью проникновения сквозь гематоэнцефалический барьер;

- воздействием на энергетический статус и пластические процессы клеток мозга (синтез макроэргов, ядерный аппарат нейронов, систему вторичных посредников);
- воздействием на тонус мозговых и системных сосудов.

Мониторинг ПД ноотропных препаратов свидетельствует, что им не присущи серьезные ПР. Поэтому эти ЛС в сравнении с другими лекарствами хорошо переносятся больными разного возраста.

Типичными ПР при медицинском применении ноотропных ЛС являются:

- бессонница (пирацетам, энцефабол, бемитил);
- сонливость (пирацетам, фенибут);
- нарушения сна (ГАМК, энцефабол, бемитил);
- головокружение;
- головная боль;
- раздражительность (пирацетам, энцефабол, пикамелон, пантогам, меклофеноксат);
- повышение сексуальной активности (пирацетам, энцефабол, пантогам, меклофеноксат);
- тошнота (пирацетам, ГАМК, энцефабол, фенибут, пикамилон, бемитил);
- рвота (пирацетам, ГАМК, натрия оксидобутират, бемитил);
- ускорение приступов стенокардии (пирацетам – особенно у людей старшего возраста, пантогам, меклофеноксат);
- аллергические реакции (пирацетам, энцефабол, фенибут, пикамилон, пантогам, меклофеноксат).

Кроме того, со стороны ЦНС при фармакотерапии выше указанными ЛС могут наблюдаться также другие нарушения: повышение возбудимости (пирацетам), двигательная, речевая возбудимость во время выхода с наркоза, судыми конечностей и языка (натрия оксидобутират – особенно при быстром внутривенном введении), чувство жара (ГАМК, бемитил), тревожность (пикамилон, меклофеноксат), страх (меклофеноксат).

На частоту и распространение ПД ЛС влияет возрастной показатель. Известно, что у детей существенно увеличивается риск возникновения ПД ЛС, потому что ребенку трудно адекватно формулировать самочувствие. Но определенные данные по этому вопросу в мире уже собираются. Так, Б. Картон приводит факты, что в Канаде (на основании анализа 19 клинических отчетов) при применении ацетаминифена у детей нарушения ЦНС регистрировали в 26,3%, а кларитромицина – 26,5%, психические нарушения при введении последнего ЛС возникали в 15,8%. Последствием фармакотерапии карбамазепином были нарушения со стороны нервной системы – 44%, психические нарушения – 12%.

В общем, указанные выше авторы утверждают, что, согласно данным МЗ Канады, вероятность возникновения ПД в педиатрии на уровень выше, чем в других возрастных группах.

Так, при медицинском применении антигипертензивных ЛС у геронтологических больных часто развиваются депрессия, быстрая утомляемость (бета-адреноблокаторы, резерпин, и другие алкалоиды раувольфии, метилдопа, клонидин), сексуальная дисфункция (бета-адреноблокаторы, метилдопа), как следствие ортостатической гипотензии – головокружение (сопровождает прием антигипертензивных препаратов, особенно празозина и метилдопы). Это происходит вследствие уменьшения с возрастом компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. Определенно, что есть и другие ПР, которые возникают при применении антигипертензивных ЛС.

ПР ЛС со стороны нервной системы известны своим разнообразием и за причинами, факторами влияния на их развитие, и непосредственно многочисленными проявлениями, которые не всегда связаны с клинико-фармакологическими особенностями самого препарата или общими свойствами той или другой группы ЛС.

Нежелательные реакции нерв-

ной системы могут быть связаны с непосредственным токсичным действием ЛС или возникать вследствие других нарушений, например, гипогликемии при лечении антидиабетическими препаратами или кровоизлияние в мозг при применении антикоагулянтов.

Нейропатия

К самым известным нарушениям относится нейропатия. **Нейропатия** – это интегральный термин, который включает гетерогенную группу нарушений, которые затрагивают периферическую чувствительность, и вегетативную систему. Одна из ее разновидностей – **периферическая нейропатия**, которая характеризуется потерей чувствительности, болевым синдромом, слабостью в конечностях. Поражение начинается постепенно, но отличается длительным течением. Привлекаются к этому патологическому процессу преимущественно нервы конечностей, симметрично с обеих сторон, но одновременно могут быть поражены также и черепно-мозговые нервы. Иногда возникают болевые ощущения, покалывания и онемения в пальцах (парестезии). Сухожильные рефлексы в месте поражения также нарушаются. Причиной развития этой симптоматики могут быть ЛС, которые используются для лечения ВИЧ-инфекции, однако последнее обсуждается (это происходит вследствие действия антиретровирусных препаратов или самой инфекции). Среди других препаратов известны своими ПР пиридоксин (при высоких дозах), этамбутол и противотуберкулезные ЛС группы ГИНК, антимикробные препараты группы хинолонов и фторхинолонов, фенитоин, метронидазол, дисульфидирам. В случае длительного применения указанных ЛС иногда развиваются трофические нарушения, которые сопровождаются атрофией скелетных мышц.

Парестезии

Как поражение периферической нервной системы, возникают при применении стрептомицина, циторабина, хлорпропамида.

Полиневрит

Типа Гиена-Барре – характеризуется двигательными нарушениями, преимущественно в верхней части туловища, с нарушением функции дыхания. Он связан с аллергическими реакциями, близкими к сывороточной болезни (возникает иногда при применении препаратов инсулина, а также пенициллинов, препаратов золота, стрептокиназы, интерферона).

Рвота центрального происхождения

Связана с влиянием лекарств на продолговатый мозг и, соответственно, расположенный в нем рвотный центр. К тому же может возникать повторная рвота центрального происхождения. Последнее связано с раздражением Н-гистаминовых и дофаминовых рецепторов, в особенности в случае ПР опиатов.

Нарушения мозгового кровообращения

Резкое колебание центрального кровотока при применении некоторых ЛС (например, гипотензивных ЛС) может привести к инсульту или кровоизлиянию в головной мозг. Длительное назначение антикоагулянтов, антитромботических, цитостатических препаратов причиняет риск развития геморрагического инсульта.

Судороги

Возникают при применении аминазина и других производных фенотиазина, клозапина, рентген-контрастных ЛС, некоторых вакцин. Нарушения реакции равновесия (вестибулярного аппарата), головокружения вызывают аминокликозидные антибиотики, ванкомицин, петлевые диуретики.

Следует отдельно обратить внимание на возможность развития психомоторного возбуждения как негативного следствия фармакотерапии.

Головная боль

Головная боль, как свидетельствует Д.В. Рейхардт, часто возникает в случае приема разных ЛС вследствие сосудистых нарушений

на изменения внутричерепного давления как следствие:

- реакции на передозировку препарата;
- ПР, которая связана с прямым действием ЛС;
- реакции отмены.

Использование симпатомиметиков (псевдоэфедрина гидрохлорид, декстроамфетамина) также может приводить к сильной головной боли. Обозначенная ПР проявляется при применении сосудистодилатирующих ЛС (чаще ее причиняют нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ). Также головная боль может возникать при применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) ЛС (особенно индометацин) и интерферонов.

Асептический менингит

Характеризуется типичной клинической картиной менингита, который развивается при отсутствии инфекционного агента после приема определенных ЛС (некоторые НПВС ЛС (в частности ибупрофен), иммуноглобулины, вакцины, фторхинолоны (в частности ципрофлоксацин), Ко-тримоксазол). Во время некоторых заболеваний соединительной ткани (например, системная красная волчанка) риск развития обозначенной ПР считается повышенным. Кроме того, асептический менингит может возникнуть вследствие раздражающего действия препарата на мозговые оболочки и в случае ее проникновения в спинномозговую жидкость или как результат гиперчувствительности к соответствующему препарату.

Острый дисеменированный энцефаломиелит

Развивается как следствие вакцинации детей через несколько суток или недель после введения вакцины. Клинические симптомы этого явления проявляются угнетением сознания и мультифокальными неврологическими нарушениями.

Паркинсонизм

Это ПР, которая имеет специфический генез, связанный прежде все-

го с применением нейролептиков (вторая, по сути, причина возникновения симптоматики, характерной для этого заболевания – идеопатичной болезни Паркинсона, – тремор, мышечная ригидность, акинезия).

Психотропное токсичное действие ЛС

Назначение некоторых ЛС может причинить изменения психики больных в виде таких проявлений, как раздражительность, обеспокоенность, психомоторная возбудимость, сонливость, чувство утомления, апатии. Например, эмоциональные нарушения могут быть связаны с назначением метилксантинов, нейролептиков, снотворных, бромидов, салицилатов, индометацина, изониазида. Почти все препараты β -адреноблокаторов могут вызывать нарушения со стороны психической деятельности. Последнее проявляется в возникновении депрессии, галлюцинаций, бессонницей. Наиболее часто это встречается при применении метопролола, пиндолола и пропранолола. Пропранолол не следует назначать больным, которые страдают от депрессии или которые страдали от них в прошлом. Атенолол и нидолол значительно реже приводят к манифестации таких ПР.

Депрессия

Наблюдения свидетельствуют, что глюкокортикоиды, некоторые препараты блокаторов кальциевых каналов и дигоксин могут обусловить это состояние. Отмена психостимуляторов также может сопровождаться депрессией. Согласно нашим данным, при применении бета-адреноблокаторов (метопролол, карведилол) обозначенные выше ПР регистрировали в 1,4% случаев. Соответственно к предыдущему анализу гипополипдемические ЛС, ингибиторы АПФ, седативные препараты и некоторые гормональные лекарства также обуславливают развитие этого состояния. Спорными являются данные про влияние β -адреноблокаторов на психическое состояние больных. Считается, что для левадопы, блокаторов H2-рецепторов и тиазидных

диуретиков такие неблагоприятные свойства не присущи.

Маниакальные расстройства

Маниакальные расстройства (мании) могут возникать при медицинском применении кортико- и анаболических стероидов. Считается, что допаминиметики, левотироксин, ипраниазид, изониазид, симпатомиметики, хлорохин, баклофен, алпрозолам, каптоприл, амфетамин и фенициклидин также могут способствовать мании, но окончательно это не доказано.

Делирий

Возникает на фоне приема бромкриптина и перголида. Для людей в возрасте 60 лет и более существует большая вероятность, что целый ряд психических отклонений (галлюцинации, делирий) могут обусловлены применением ЛС, которые обозначены ниже, или резким прекращением приема алкоголя, барбитуратов или других снотворных ЛС, транквилизаторов:

- наркотические и ненаркотические анальгетики (индометацин, кетамин, морфин, пентазоцин, салицилаты (например аспирин);
- антибиотики, другие антибактериальные ЛС и противовирусные препараты (ацикловир, амантидин, амфотерицин В, хлорохин, циклосерин, этионамид, изониазид, налидиксовая кислота, бензилпенициллин);
- противосудорожные препараты (этосуксимид, фенитоин);
- антиаллергические ЛС (супрастин, тавегил и др.);
- антипаркинсонические ЛС (левадопа, корбидопа, бромкриптин и др.);
- антидепрессанты (тразодон, амитриптилин, дексепин);
- кардиотропные препараты (дигоксин, лидокаин, прокаинамид);

намид);

- антигипертензивные ЛС (клоидин, метилдофа, празозин, пропранолол и др.);
- препараты от насморка (эфедрин, оксиметазолин, псевдоэфедрин);
- среди амфетаминов наиболее известным галлюциногенным действием обладают мескалин, фенициклидин, кокаин и крэк; нарушения психики могут быть связаны с случайным или в случае специального применения в пищу некоторых наркотикосодержащих растений (например, грибов);
- стероидные ЛС (дексаметазон, преднизолон);
- представители других ЛС – атропин, аминокaproновая кислота, ранитидин, дисульфирам, гормоны щитовидной железы, винкристин.

Синдром Рея

Эта ПР встречается редко, преимущественно в возрасте до 15 лет, и характеризуется острой энцефалопатией и поражением печени, которая сопровождается быстрым отеком головного мозга и нарушением сознания. Причиной развития обозначенного заболевания могут быть ветряная оспа, грипп, прием ацетилсалициловой кислоты. В 1996 году Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании принял постановление, что ацетилсалициловую кислоту не следует назначать детям до 12 лет без медицинских показаний. В 2002 было решено запретить назначения ацетилсалициловой кислоты детям и подросткам до 16 лет без соответствующих показаний.

Нарушения сна

Побочные реакции некоторых ЛС могут усугублять или причинять нарушения сна. Так, прием глюкокортикоидов может сопровождаться бессонницей, нарушением фазы

быстрого сна. Зарегистрированы такие ПР, как патологические сновидения при назначении противовирусных препаратов (ставудина, ламивудина, комбинированных препаратов).

Данные по этому вопросу освещены в многих отечественных и зарубежных монографиях, справочниках, руководствах, учебниках и отдельных статьях. Нами приведена лишь часть наиболее вероятных по частоте ПР, но далеко не исчерпывающих примеров нарушений деятельности ЦНС, которые наблюдаются как ПР при медицинском применении ЛС. Считаем, что эта информация является своевременной и полезной для разных по специализации врачей.

Публикация – это первые шаги, чтобы информировать наших коллег не только о том, с какими нарушениями ЦНС сталкиваются они в своей практической деятельности, но и с другими системными проявлениями воздействия на организм ЛС любых фармакологических групп.

Контроль за безопасностью лекарств при их медицинском применении и использование с этой целью необходимых мер – это не отказ от медикаментозного лечения, а обоснованное своевременное назначение соответствующего препарата больному с учетом его индивидуальности. Однако, и врачи, и пациенты временами не всегда берут во внимание, что тревожный симптом у людей в любом возрасте может быть спровоцирован усиленным приемом ЛС. Мало того, как было нами изложено выше, многие препараты, которые назначаются даже традиционно, вызывают часто-густо тяжелые негативные ПР, иногда более опасные, чем само заболевание. Об этом следует помнить всегда!

Статья опубликована в память
д.м.н, проф. **Викторова
Алексея Павловича.**

В журнале «Человек и Лекарство – Казахстан» [3(3)–2011] в статье Н.К. Мурашко «Бетагистин – новые возможности в терапии головокружения» была допущена опечатка. В статье опубликованы результаты исследования бетагистина (Вестинорм®). Статья в оригинальном виде будет опубликована в номере 7 [11] – Неврология. Психиатрия.

Редакция приносит свои извинения авторам

Применение местных форм нестероидных противовоспалительных препаратов при локальных болевых синдромах. Фокус на Фастум® гель



Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Трубецкая Е.А.
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Локальные болевые синдромы (БС) опорно-двигательного аппарата являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью к специалистам разного профиля: врачу семейной медицины, терапевту, неврологу, ревматологу, хирургу. Одной из наиболее частых форм указанных БС является поясничная боль (ПБ), или боль в нижней части спины. Причина возникновения ПБ – сложный комплекс дегенеративно-дистрофических изменений костной и хрящевой ткани, связочного аппарата позвоночника. В патологический процесс вовлекаются крупные и мелкие (дугоотростчатые) суставы, развиваются вторичные мышечно-тонические нарушения с формированием мышечного спазма и изменениями осанки. Морфологически указанные процессы характеризуются явлениями остеоартроза, гипертрофии сухожилий и связок, остеохондроза. Вероятность развития ПБ увеличивается с возрастом, при избыточных или недостаточных физических нагрузках, избыточной массе тела.

Дополнительное инструментальное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография позвоночника, сцинтиграфия костей скелета), а также консультации невролога (нейрохирурга) и других специалистов необходимы, если есть веские причины для поиска основного заболевания, способного проявляться БС (травматические воспалительные поражения позвоночника и окружающих его мягких тканей, первичные новообразования и метастатические опухоли).

Схема ведения пациентов с ПБ

Основными принципами ведения пациента с ПБ являются (см.

схему «Алгоритм лечения пациентов с ПБ»):

- максимально раннее начало лечения;
- использование комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов лечения;
- широкое применение физио- и рефлексотерапии, мануальной терапии, массажа, лечебной гимнастики.

Особое значение имеют разъяснение пациенту доброкачественного характера БС и выработка правильного двигательного стереотипа (упражнения, направленные на расслабление и напряжение разных групп мышц,

принципы равномерного распределения нагрузки на позвоночник при переносе тяжестей, выполнении различных работ, правильная организация рабочего места и др.).

Сам больной должен принимать активное участие в проведении комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, регулярно оценивая свое состояние, подбирая оптимальный объем физических нагрузок, постепенно расширяя двигательный режим. Ранняя активизация пациента, сокращение сроков пребывания на постельном режиме в значительной степени способны предотвратить формирование хронической боли у подавляющего большинства пациентов с ПБ.

Двигательный стереотип – это совокупность всех мышечных напряжений и расслаблений, закодированных в кратко- и долговременной памяти. У каждого человека с момента появления на свет и в процессе проявления двигательной активности формируется сугубо индивидуальный двигательный стереотип. При возникновении патологии позвоночника недифференцированная двигательная активность формирует и усиливает патологический двигательный стереотип, который «приспосабливает» пациента к болезни, позволяя уменьшать БС, при этом увеличивая риск хронизации процесса.

Медикаментозная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты

Для купирования БС наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Широкое применение НПВП в качестве средств базисной терапии обусловлено совокупностью их основных фармакологических эффектов – обезболивающего и противовоспалительного. В зависимости от особенностей своей химической структуры, способности взаимодействовать с разными ферментными системами организма (преимущественное воздействие на циклооксигеназы 1 или 2-го типа) и пути метаболизма клинические эффекты НПВП могут существенно различаться.

Серьезной проблемой, существенно ограничивающей, а в ряде случаев полностью исключающей длительный прием НПВП, является риск развития гастроинтестинальных осложнений, который особенно высок у препаратов неселективного действия. Факторами риска развития данных осложнений являются:

- язвенная болезнь желудка;
- возраст старше 65 лет;
- прием избыточного количества алкоголя;

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ФАСТУМ® ГЕЛЬ

Препарат предназначен для наружного применения. Небольшое количество геля (столбик длиной 3-5 см) 1-2 раза в сутки наносят тонким слоем на кожу над очагом воспаления и слегка втирают.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

- табакокурение;
- одновременный прием стероидных препаратов или ацетилсалициловой кислоты.

Наиболее надежным и эффективным способом уменьшения риска поражения слизистой оболочки желудка при применении НПВП является одновременное назначение гастропротекторов. Важно проинформировать больного о том, что риск гастротоксического эффекта существует как при пероральном приеме препаратов, так и при ректальном или парентеральном их введении. С целью снижения риска развития побочных явлений (гастро-, кардио-, нефротоксического и др.) и для усиления анальгетического эффекта НПВП назначают местно. При этом немаловажно то, что действие последних начинается практически сразу после нанесения (начало действия системных НПВП в среднем через 4 ч). Применение локальных форм НПВП позволяет снизить дозировку и курс системных НПВП.

Местные лекарственные средства

Имеется ряд требований к препаратам, применяемым локально:

- должны обладать высокой анальгетической активностью;
- не должны вызывать местных токсических и аллергических

реакций;

- должны иметь способность достигать тканей-мишеней;
- концентрация препарата в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к зависимым от дозы неблагоприятным эффектам;
- метаболизм и выведение препарата должны быть такими же, как при системном применении.

В качестве лекарственных форм НПВП для локального применения широко применяются мази, кремы, гели. На сегодняшний день считают, что наиболее эффективной формой НПВП для локальной терапии является гель, поскольку именно эта форма позволяет действующему веществу проникать быстрее, глубже и в большем количестве. Применение гелей оказывается более гигиеничным и экономичным, чем мазей или кремов, содержащих жировую основу, которая плохо впитывается и остается на поверхности кожи, зачастую пачкая одежду. Следует иметь в виду, что на участки с нарушением целостности кожных покровов (раны, осаднения) наносить препараты не следует.

Эффективность лекарственных форм, содержащих различные НПВП для локального введения, неодинакова и в значительной степени определяется способностью препаратов проникать через неповрежденные кожные покровы. Эта способность может быть обусловлена размерами молекулы препарата и ее физико-химическими свойствами (в частности ее полярностью и липофильностью), характером агента, обеспечивающего проникновение препарата, состоянием эпителия кожных покровов и рядом других факторов.

Наибольшей способностью проникать в ткани, по данным исследований, обладает кетопрофен (табл. 1)

Применение местных НПВП (например, Фастум® геля) эффективно при лечении пациентов с:

- заболеваниями опорно-двигательного аппарата;
- суставным синдромом при обострении подагры;
- ревматоидным артритом;
- псориатическим артритом;
- анкилозирующим спондилоартритом;
- остеоартрозом;
- остеохондрозом с корешковым синдромом;
- люмбаго;
- ишиасом;
- воспалительным поражением связок, сухожилий, бурситом;
- миалгиями разного происхождения;
- травматическим поражением мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

Результаты многих экспериментальных и рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что лекарственные формы НПВП для локального применения оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие, сопоставимое с таковым при использовании перорального, внутривенного или внутримышеч-

ного введения соответствующих лекарственных препаратов.

Данные клинических исследований, посвященных оценке эффективности разных способов лечения пациентов с остеоартрозом, подтвердили высокую эффективность лекарственных форм НПВП локального применения. На базе положительных результатов исследований в странах Западной Европы для лечения пациентов с остеоартрозом было рекомендовано применение именно местных лекарственных форм. В соответствующих рекомендациях показана их эффективность у пациентов с остеоартрозом мелких суставов кисти и стопы, при ограниченном патологическом процессе, вовлекающем небольшое число суставов, при БС умеренной и средней интенсивности, а также при противопоказаниях к системным НПВП.

Кетопрофен

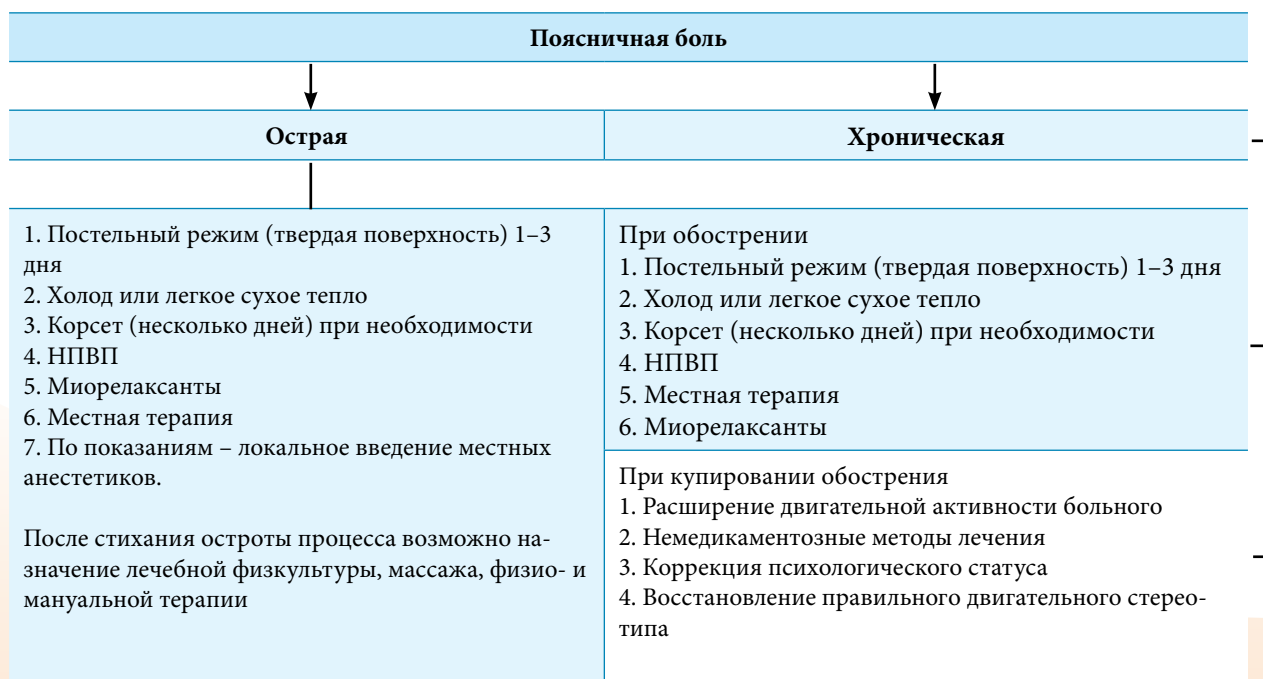
Важной особенностью клинических эффектов кетопрофена является отсутствие негативного воздействия на хрящевую и костную ткань, что позволяет применять его длительно или повторными курсами. Результаты фармакоэкономических исследований свиде-

тельствуют о том, что применение кетопрофена в комплексной терапии БС разной этиологии обеспечивает не только своевременное купирование боли и сокращение сроков лечения, но и связанное с этими факторами снижение суммарной стоимости терапии, в частности за счет уменьшения потребности в дополнительном приеме обезболивающих средств.

Из локальных кетопрофенсодержащих препаратов проверенным и широко используемым врачами разных специальностей является Фастум® гель. Гель содержит 2,5% кетопрофена. Проведенные исследования [V.Gastone] показали, что именно концентрация кетопрофена 2,5% оптимальна для достижения максимального лечебного эффекта. Увеличение концентрации кетопрофена не повышает его эффективность, однако может привести к увеличению риска развития побочных явлений.

На основе проведенного метаанализа [Topical NSAIDs for acute pain in adults (Review), Copyright© 2010. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd], в котором различные действующие вещества НПВП в локально применяемых средствах сравнивались с плацебо,

Алгоритм лечения пациентов с поясничной болью



было показано, что препараты на основе кетопрофена эффективнее, чем препараты на основе диклофенака и ибупрофена (табл. 2).

В исследованиях принимали участие пациенты с острой болью после травмы (растяжения, ушибы, травмы суставов и связочного аппарата). Эффективность действующего вещества оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Кетопрофен находится на первом месте по выраженности анальгетического (обезболивающего) действия среди НПВП.

Шкала выраженности анальгетического действия НПВП выглядит следующим образом: кетопрофен, нимесулид>кеторолак>диклофенак>целексиксид [Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. М., 2006].

В результате уникальной водно-спиртовой основе препарата Фастум® гель кетопрофен глубже проникает в ткани. Фастум® гель можно широко использовать и в физиотерапевтической практике благодаря возможности его локального введения при помощи электро- и фонофореза.

Следует обратить внимание, что выраженный отек мягких тканей способен затруднять проникновение препарата в ткани. В связи с этим может потребоваться увеличение количества наносимого на кожу препарата и увеличение кратности нанесения.

Имеются данные о том, что по своей анальгетической способности при боли в спине Фастум® гель превосходит некоторые трансдермальные формы НПВП [В.Г. Барскова. Современные аспекты применения гелей, содержащих кетопрофен, при остеоартрозе, Consilium Medicum, Ukraine, №9 2009 г.]. Эффективность препарата полностью соответствует таковой у системных НПВП. Благодаря своевременному уменьшению выраженности БС повышаются возможности проведения ранних реабилитационных мероприятий, расширяется двигательный режим пациента, сокращаются сроки стационарного и амбулаторного лечения.

Фастум® гель имеет высокий профиль безопасности, поэтому его использование повышает приверженность больных к лечению. Способность этого препарата к быстрому купированию БС позволяет:

- регулировать прием системных НПВП;
- снизить дозу
- уменьшить количество
- сократить сроки приема
- снизить риск развития побочных реакций;
- расширить двигательный режим больного;
- обеспечить возможность своевременного проведения восстановительно-реабилитационных мероприятий;
- сократить сроки лечения.

Хорошая переносимость препарата Фастум® гель позволяет использовать его в комплексе с другими средствами (с анальгетиками и НПВП, миорелаксантами, антигипертензивными и сахароснижающими препаратами, антиагрегантами).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рекомендовать Фастум® гель пациентам с умеренно выраженным острым, подострым и хроническим БС в качестве обязательного компонента местной терапии.

Учитывая особенности фармакокинетики препарата, для достижения и поддержания положительного эффекта достаточно наносить его 1-2 раза в сутки (аналогичные препараты, содержащие другие действующие вещества, рекомендуется наносить 3-4 раза в сутки). Фастум® гель разрешен к применению с 12 лет.

Заключение

Приведенные сведения дают основания для применения препарата Фастум® гель в клинической практике в качестве обезболивающего и противовоспалительного препарата у пациентов с ПБ и другими локальными БС (при остеоартрозе и локальных травматических повреждениях).

Применение Фастум® геля позволяет добиться быстрого обезболивающего эффекта и снизить потребность в системном применении НПВП и других обезболивающих препаратов.

Таблица 1. Доля активного вещества НПВП, проникающего вглубь через кожные покровы

Действующее вещество	Количество вещества, %
КЕТОПРОФЕН	22
Диклофенак	11,2
Пироксикам	0,5

Таблица 2. Эффективность местных НПВП у пациентов с острой болью по шкале ВАШ

Действующее вещество	Число пациентов	Оценка «хорошо», «очень хорошо», %
КЕТОПРОФЕН	346	73
Ибупрофен	218	55
Диклофенак	319	52

Кавинтон в ежедневной клинической практике. Радиоизотопная диагностика в оценке перфузии ткани головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии



Садуакасова А.Б.

АО «Республиканский диагностический центр», г. Астана

В диагностике заболеваний головного мозга во второй половине XX века произошли фантастические изменения. Мечта нескольких поколений врачей и ученых – видеть центральную нервную систему через мягкие и жесткие покровы головы – сбылась.

Артериальная гипертония является одним из самых распространенных заболеваний. Опасность артериальной гипертонии заключается в том, что она вызывает поражение артерий различных органов, в том числе головного мозга, что с течением времени может приводить к нарушениям мозгового кровообращения (НМК) как ишемического характера (инфаркт мозга), так и геморрагического (кровоизлияние в мозг) [1, 2]. Артериальная гипертония является причиной не только острых ишемических НМК (лакунарных инфарктов), но и постепенно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, приводящей к формированию сосудистой (дисциркуляторной) энцефалопатии [3, 4].

В последние годы методы

радионуклидной диагностики прочно заняли ведущее место среди других способов неинвазивной оценки состояния головного мозга. Получение богатой количественной информации, возможность применения функциональных нагрузок сделали этот метод диагностики необходимым в клинической практике. Сегодня, в Казахстане значительно расширился парк высокотехнологичной аппаратуры для радиоизотопных исследований. Это обстоятельство диктует необходимость использования радионуклидных методов исследования в диагностике заболеваний головного мозга.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) головного мозга – современная томографическая технология радионуклидной

диагностики *in vivo* – является высокоинформативным методом функциональной нейровизуализации и обладает высоким диагностическим потенциалом при ряде неврологических заболеваний [5]. ОФЭКТ головного мозга позволяет получить трехмерное изображение перфузии и метаболического статуса ткани головного мозга. Эта информация зачастую дополняет данные о структурно-морфологических изменениях ткани головного мозга, полученных при компьютерно-томографическом и/или магнитно-резонансном исследовании. Благодаря возможности прямой визуализации мозговой перфузии, ОФЭКТ является одним из ведущих методов исследования при сосудистых заболеваниях головного мозга, при помощи которого эффективно

Таблица 1. Распределение пациентов по стадии заболевания

Стадия гипертонической ДЭ	мужчины		женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
1-ая стадия	2	28,6	4	27,2	6	25
2-ая стадия	5	71,4	13	72,8	18	75

распознаются ранние стадии мозговой ишемии. Кроме того, показано, что уровень перфузии головного мозга прямо пропорционален уровню его метаболизма, что также повышает диагностическую значимость метода [6, 7].

Среди множества лекарственных препаратов, оказывающих действие на сосудистую систему мозга и микроциркуляцию, метаболизм нервной системы в течение последних 15-20 лет ведущее место занимает Кавинтон, («Гедеон Рихтер», Венгрия) – этиловый эфир аповинкаминовой кислоты. По данным литературы Кавинтон обладает вазотропным действием, в основе механизма действия которого лежит увеличение концентрации аденозина в плазме и цАМФ, в гладких мышцах сосудов (блокада фосфодиэстеразы), что дает антиагрегантный эффект. Кавинтон относится к группе вазоактивных препаратов антигипоксического действия. Особенностью препарата является избирательное влияние на мозговой кровоток с отчетливым повышением последнего у больных с васкулярно-церебральными заболеваниями [8, 9, 10].

Экватор является комбинированным гипотензивным препаратом, содержащий два наиболее широко используемых составляющих – это лизиноприл и амлодипин. Гипотензивное действие лизиноприла связано с ингибированием ангиотензинпревращающего фермента, за счет чего наблюдается существенное снижение уровня ангиотензина II в крови и тканях.

Лизиноприл вызывает сбалансированную системную артериальную и венозную вазодилатацию, уменьшает задержку соли и воды в организме, снижая синтез альдостерона, увеличивает сердечный выброс и ударный объем. Амлодипин является дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, помимо «классического» действия, обусловленного блокадой L-каналов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающейся уменьшением тонуса артерий и артериол, и снижением уровней АД, обладает выраженным антиангинальным действием, замедляет прогрессирование атеросклероза коронарных и сонных артерий [11].

Целью настоящей работы было исследование эффективности комплексного применения препаратов Кавинтон и Экватор у больных с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) по данным результатам скинтиграфии головного мозга.

Материалы и методы

Обследовано 24 больных, из них 17 (70,8%) женщин и 7 (29,2%) мужчин, в возрасте от 44 до 69 лет с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией с 1-й и со 2-й стадией (таблица 1).

Пациенты находились на обследовании и лечении в лечебных учреждениях г. Астаны. Контрольную группу составили 12 пациентов (9 женщин и 3 мужчин) в возрасте 38-46 лет, у которых неврологами не было

выявлено заболеваний головного мозга.

Для оценки перфузии головного мозга проводилась одноконтрастная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на двухдетекторной гамма-камере фирмы «Philips». Для визуализации мозговой перфузии использовался Тс-99-Теоксим, который вводился внутривенно струйно в дозе 740 мБк. Тс-99-Теоксим распределяется в веществе головного мозга пропорционально мозговому кровотоку на момент инъекции, не подвергаясь дальнейшему перераспределению или выведению. Стабильная картина мозговой перфузии в течение 2 часов дала возможность получения качественных томографических изображений.

Сканирование проводилось в статическом режиме в течение в среднем 25 минут с постинъекционной задержкой не менее 20 минут. Исследование проводилось при перемещении детекторов томографа вокруг головы обследуемого по круговой орбите, с угловым шагом в 4° в 90 проекциях. Время сбора информации в каждой проекции составлял 30 с. После получения изображения проводили реконструктивный анализ полученных данных в трех ортогональных проекциях: поперечной, сагитальной и фронтальной.

Перфузию оценивали в лобной, теменной, затылочной, височной долях, стриатуме, таламусе и мозжечке. Данные ОФЭКТ оценивали визуально и количественно. Визуальная оценка проводилась с помощью традиционной 4-балльной рей-

тинговой шкалы: 0 баллов – перфузия соответствует норме, 1 – снижение перфузии минимальное (сомнительное), 2 – выраженное (явное), 3 – резко выраженное. Количественная оценка включала в себя расчет относительного показателя перфузии ткани головного мозга по сравнению распределения РФП в зоне интереса визуально измененного участка ($N_{\text{очаг}}$) к таковому в неизмененной зоне контрлатеральной области ($N_{\text{норма}}$), выраженного в процентах и рассчитанного по формуле:

$$\Delta = (N_{\text{норма}} - N_{\text{очаг}}) / (N_{\text{норма}} - N_{\text{очаг}}) \times 100\% \quad [12]$$

Обработка данных включала в себя выбор референсного региона в различных зонах головного мозга. Достоверной считалась разница включения теоксима в симметричные контрлатеральные зоны головного мозга более 10-12%. В контрольной группе зонами интереса служили регионы головного мозга, подобные таковым у больных с ДЭ.

После регистрации ишемических изменений в зонах головного мозга, все пациенты в течении 7 дней принимали Кавинтон в дозе 1 мг на 1 кг веса и гипотензивный препарат Экватор. Пациенты получали Кавинтон с разведением в 400 мл физиологического раствора в виде внутривенных инфузий, капельно, медленно, со скоростью введения до 80 капель в мин., по следующей схеме: внутривенные капельные инфузии в течение 1-й недели: 1-й день – 20 мг, 2-й день – 30 мг, 3-й день – 40 мг, 4-7 дни – 50 мг.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием критерия Стьюдента, критерия согласия χ^2 .

Результаты и обсуждение: Изменения перфузии тех или иных отделов мозга выявлены у всех больных. Назначение Кавинтона не было случайным. При

гипертонической энцефалопатии назначается препарат Кавинтон, который оказывает комплексное действие. Он способствует нормализации сосудистого тонуса, обеспечивает доставку крови в участки мозга с недостаточным кровообращением, улучшает реологические свойства крови, а также питание и энергообеспечение головного мозга в условиях недостаточного кровообращения за счет повышения доставки и усвоения нервными клетками глюкозы и кислорода – веществ, необходимых для их нормальной работы.

Результаты крупных контролируемых клинических испытаний (Stop-Hypertension, HOT, ALLHAT и др.) [13, 14, 15, 16], а также выполненные в разных странах мира (включая Россию) обсервационные фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени и практически всем пациентам с АГ 2-3-й степени для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных пре-

паратов. Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение гипотензивных средств с различными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов-мишеней, а также снижает частоту возникновения побочных эффектов [17, 18, 19].

Несмотря на то, что сочетание гипертонической болезни и заболеваний, обусловленных атеросклерозом различных локализаций (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и др.), очень часто встречается в повседневной практике, возможность применения Экватора у таких больных остается почти неизученной. Сообщается лишь, что Экватор способен предотвращать возникновение (или снижать продолжительность) эпизодов безболевой ишемии миокарда у лиц с АГ и субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий. [20]. Кроме того, данные небольшого исследования Л.В. Чича-

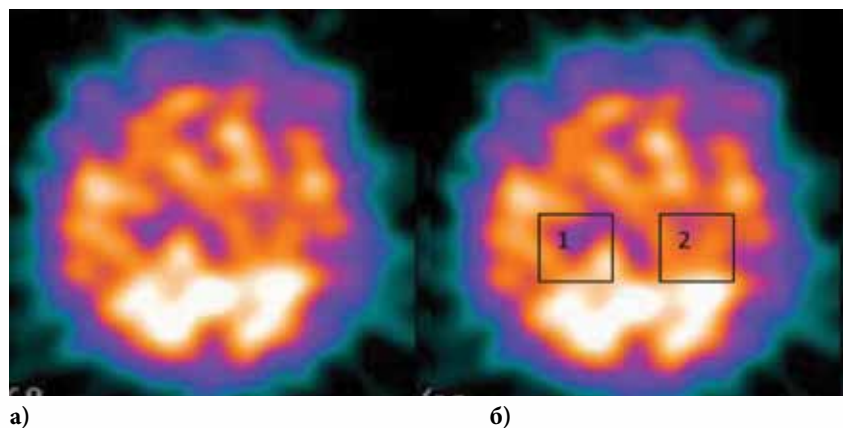
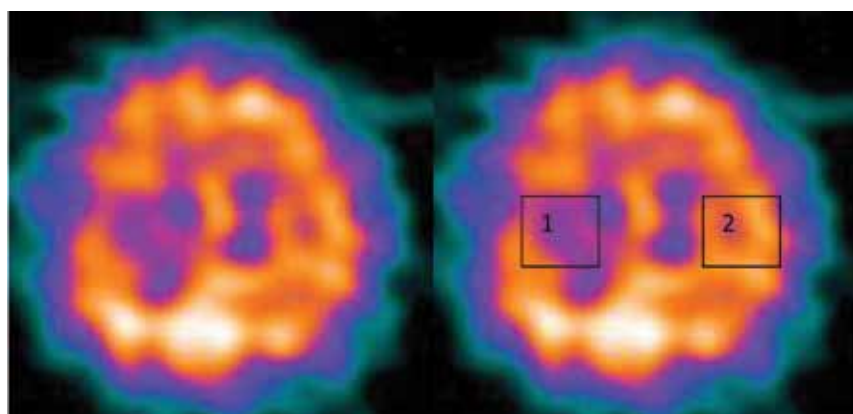


Рисунок 1. ОФЭКТ головного мозга. Аксиальный срез изображения головного мозга пациентки А., 62 года с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. Уровень среза – 66 мм от лобной части свода черепа. а – первичное изображение, б – копия изображения с зонами интереса. В правой теменной области (зона 1) отмечается гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком (зона 2) на 30%.



а) б)

Рисунок 2. ОФЭКТ головного мозга. Аксиальный срез изображения головного мозга пациента Б, 52 года с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. Уровень среза – 79 мм от лобной части свода черепа. а – первичное изображение, б – копия изображения с зонами интереса. В правой теменной области (зона 1) отмечается гипоперфузия РФП по сравнению с контрлатеральным участком (зона 2) на 22%.

новской с соавт. свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения препарата «Экватор» для коррекции АД у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [21]. Однако для подтверждения этих результатов, безусловно, требуются более обширные и хорошо спланированные контролируемые клинические испытания.

Достоверно снижение офисного и среднесуточного кровяного давления у больных АГ 2-3-й степени на фоне терапии Экватором

было выявлено и в целом ряде других открытых клинических испытаний [22-25]. Так, В.А. Фомина с соавт. [24] и Г.В. Дзяк с соавт. [25] сообщают о достижении целевого уровня АД у 90-100% пациентов, включенных в исследование. По данным С.Н. Морозова с соавт. [22, 25], целевой уровень АД к концу 12-недельного лечения удалось достичь у 31% мужчин и у 40% женщин. Одним из возможных объяснений таких различий является неодинаковая расовая принадлежность пациен-

тов, включенных в указанные исследования.

После окончания кратковременного терапевтического курса проводилась контрольная сцинтиграфия головного мозга в абсолютно идентичных условиях. Полученные результаты оценивались одним и тем же врачом радионуклидной диагностики.

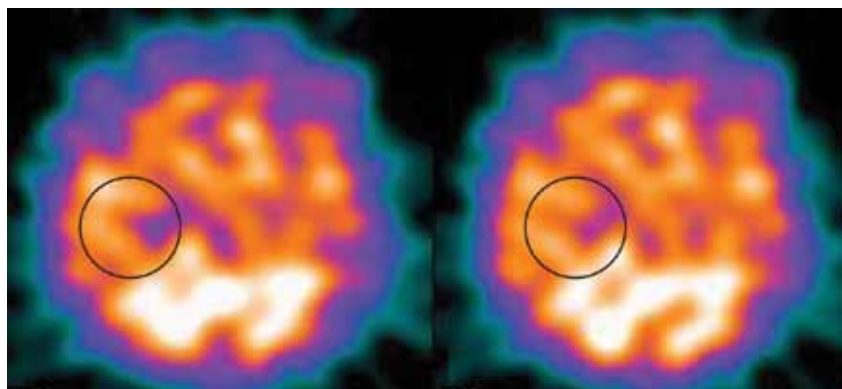
При анализе данных ОФЭКТ по зонам головного мозга определялось неравномерное снижение накопления маркера в тех или иных отделах. На основе анализа полученных данных выделено 3 типа изменений церебральной перфузии: 1) диффузное снижение церебральной перфузии; 2) локальное снижение церебральной перфузии преимущественно в лобных отделах; 3) локальное снижение перфузии в основном в теменных и височных отделах при относительной сохранности перфузии в лобной и затылочной коре.

Таким образом, однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволила на практике осуществить топическую оценку состояния микроциркуляции и оценить ее в динамике.

В качестве иллюстраций приводим примеры на рисунках 1, 2, на которых показаны обнаружен-

Таблица 2. Количественное распределение пациентов в зависимости от локализации и степени ишемии ткани головного мозга

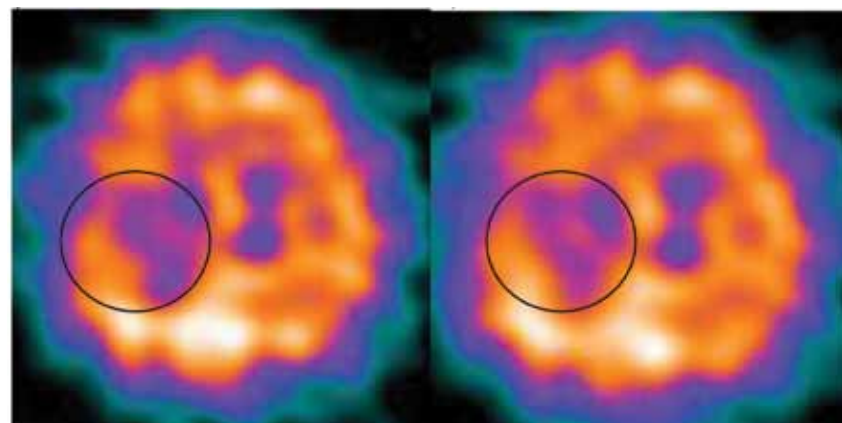
Относительный показатель снижения перфузии ткани (%)	Зоны ишемии					всего	
	Лобная область	Теменная область	Теменно-височная область	Теменно-затылочная область	Диффузное снижение	абс	%
5-10%	1	2	---	---	1	4	16,7
10-15%	---	2	---	---	3	5	20,8
15-20%	3	1	3	---	---	7	29,2
25-30%	---	1	1	---	---	2	8,3
30-35%	---	1	1	1	---	3	12,5
35%	---	---	2	1	---	3	12,5
ВСЕГО	4 (16,7%)	7 (29,2%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	24	100



а)

б)

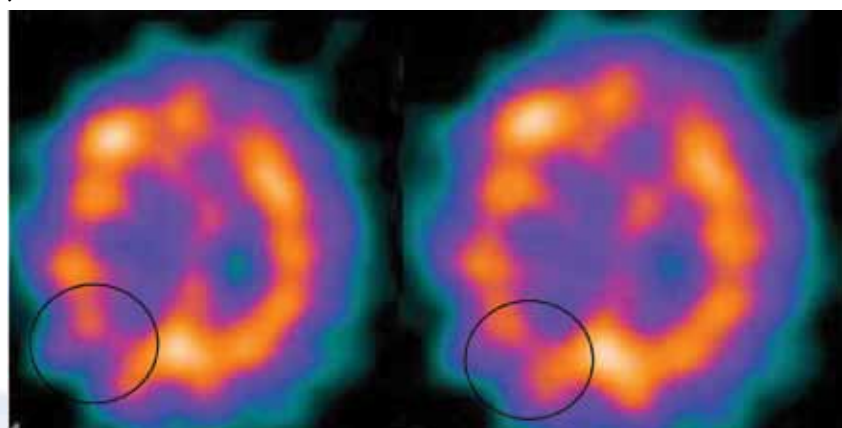
Рисунок 3. ОФЭКТ головного мозга. Аксиальный срез изображение головного мозга пациентки А., 62 года с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. а – до лечения (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 30%), б – после приема Кавинтона (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 24%).



а)

б)

Рисунок 4. Аксиальный срез изображения головного мозга пациента Б, 52 года с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. а – до лечения (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 22%), б – после приема Кавинтона (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 14%).



а)

б)

Рисунок 5. Аксиальный срез изображения головного мозга пациентки У, 57 лет с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. а – до лечения (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 17%), б – после приема Кавинтона (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 10%).

ные зоны ишемии тканей головного мозга.

В зависимости от локализации ишемии и относительного показателя снижения перфузии ткани пациенты были распределены следующим образом (таблица 2).

Как видно из таблицы, при гипертонической ДЭ по данным ОФЭКТ зоны визуального и количественного уменьшения накопления РФП преобладали в теменной и теменно-затылочной областях.

Полученные результаты объясняются тем, что при гипертонической ДЭ происходит постепенное накопление изменений в тканях мозга, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах, которые, в зависимости от локализации и размеров ишемизированной зоны, могут оставаться субклиническими либо проявляться преходящей или стойкой очаговой симптоматикой. ДЭ связана с поражением мелких мозговых артерий [26, 27]. Артериальная гипертензия вызывает липогиалиноз мелких артерий и артериол мозга, что является основным этиологическим фактором микроангиопатий. Поражение мелких артерий приводит к диффузному ишемическому поражению белого вещества и множественным лакунарным инфарктам в глубинных отделах мозга. В конечном итоге все названные патологические изменения в головном мозге приводят к прогрессирующему ухудшению кровоснабжения, в связи с чем отмечается гипофиксация РФП при скинтиграфическом исследовании.

Оценивая в динамике исследований пациентов после комплексного приема

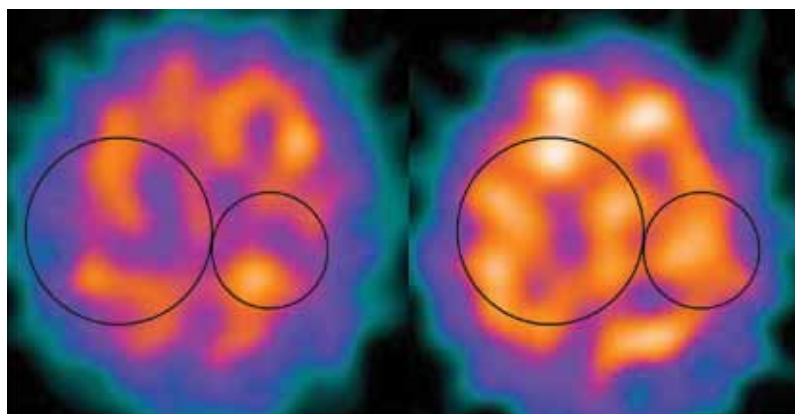


Рисунок 6. Аксиальный срез изображения головного мозга пациентки П, 48 лет с диагнозом гипертонической ДЭ 2-й стадии. а – до лечения (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 14%), б – после приема Кавинтона (гипофиксация РФП по сравнению с контрлатеральным участком на 6%).

Кавинтона, и Экватора было обращено внимание на уже установленные ишемизированные участки головного мозга. Через 7 дней после начала лечения было отмечено, что у большинства пациентов – 13 (54,2%) отмечалось уменьшение размеров зон гипоперфузии с количественным подтверждением с помощью расчета показателя относительной перфузии ткани головного мозга, который был в пограничном разделе с нормальным показателем перфузии ткани (рисунки 3, 4, 5).

После проведенного лечения препаратом «Кавинтон», мы наблюдали распределение маркера перфузии более равномерно. Перфузия нормализовалась, значения асимметрии не превышали физиологических у 8 (33,3%) пациентов (рисунок 6).

Состояние региональной перфузии и системы кровоснабжения в сопоставлении с морфологическими изменениями мозга – важные патогенетические составляющие формирования когнитивной недостаточности (в первую очередь, сосудистой когнитивной недостаточности). В зависимости от того, какое звено

поражено в большей степени, зависит дальнейший путь развития патологического процесса. При назначении комплексного лечения когнитивных расстройств, вызванных нарушением кровообращения мозга, следует учитывать данные ОФЭКТ, так как данный метод диагностики освещает разные стороны состояния кровообращения мозга. По этой причине, адекватная оценка состояния мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией, остается актуальной медицинской проблемой. Важен также вопрос дифференциального подхода в выборе тактики лечения для таких пациентов.

Проведенное исследование показало прямую зависимость между состоянием перфузии мозга и состоянием его кровоснабжения, что еще раз доказывает, что перфузия мозга в большей степени зависит от функциональных потребностей мозга, от состояния его метаболизма, а также от особенностей ауторегуляции мозгового кровообращения. И при нарушении кровоснабжения ткани головного мозга эффективным явилось лечение препаратом «Кавинтон»

по схеме 1 мг на 1 кг веса, даже коротким курсом в течение 7 дней. Отмечено достоверное увеличение кровенаполнения под влиянием Кавинтона, главным образом в зоне артерий преимущественно на стороне «больного» полушария. Наиболее значительным увеличением регионарного объемного мозгового кровотока было при его умеренном снижении до лечения. Чаще всего снижение показателя перфузии мозга наблюдается в клинической группе ДЭ 2-й стадии, что доказывает функциональный характер когнитивных нарушений в данной группе и целесообразность предпочтений при назначении терапии препаратом «Кавинтон». Лекарственные средства, входящие в состав Экватора, обладают длительным периодом полувыведения, благодаря чему при приеме один раз в сутки в плазме крови поддерживается стабильная концентрация активных составляющих, что минимизирует возможность нежелательной активации симпатической нервной системы и снижает риск развития гипотонии и коллапсов.

Одним немаловажным критерием Экватора является его безопасность и эффективность для лечения АГ с сопутствующими заболеваниями: ИБС, дисциркуляторной энцефалопатией.

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что в комплексном сочетании Кавинтон и Экватор обладают высокой клинической эффективностью при лечении цереброваскулярных заболеваний. По данным настоящего исследования отмечено, что применение Кавинтона и Экватора позволяет добиться стабильного положительного влияния на перфузию ткани головного мозга.

Опыт применения препарата Полвертик в условиях поликлиники



Володин А.П.
ЧНУ «Денсаулык», г. Петропавловск

В статье проведен анализ результатов лечения 38 пациентов препаратом Полвертик, в амбулаторных условиях, с симптомом головокружения вследствие: церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии, остеохондроза шейного отдела позвоночника. Получены данные об эффективности монотерапии пациентов с данной патологией.

На амбулаторном приеме врача невропатолога более 10% пациентов составляют больные с симптомом головокружения. Поражение центрального и периферического вестибулярного аппарата, нарушение кохлеарного кровотока развивается, как правило, вследствие: артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, остеохондроза шейного отдела позвоночника, последствий черепно-мозговой травмы, употребления антигипертензивных, противоэпилептических, противоревматических препаратов.

В лечении симптома головокружения используется множество препаратов: антихолинергические, антигистаминные, гистаминергические препараты, бензодиазепины, блокаторы дофаминовых рецепторов, антагонисты кальция. В настоящее время появилась возможность замещения альтернативной комплексной медикаментозной терапии головокружения монотерапией бетагистином. Бетагистин дигидрохлорид – дей-

ствует на гистаминовые Н1 и Н3 рецепторы внутреннего уха и внутренних ядер ЦНС. Путем прямого агонистического воздействия на Н1 – рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно через воздействие на Н3 – рецепторы, улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в базилярных артериях. Бетагистин дигидрохлорид также обладает выраженным центральным эффектом, являясь ингибитором Н3 – рецепторов ядер вестибулярного нерва, а также нормализует нейрональную трансмиссию полисинаптических нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. Бетагистин дигидрохлорид опосредованно, при воздействии на Н3 – рецепторы, повышает в стволе мозга уровень такого нейромедиатора, как серотонин, который снижает активность вестибулярных ядер (Timmerman H., 1994; Arrang J.M. 1985).

Нами было проведено наблюдение за применением препарата Полвертик (бетагистин), производитель Медана Фарма АО, Польша, в условиях поликлиники.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность препарата Полвертик в лечении симптома головокружения у пациентов с диагнозом: церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, остеохондроз шейного отдела позвоночника синдром вертебробазилярной недостаточности (ВБН). Диагноз был верифицирован при использовании общеклинического обследования, РЭГ, рентгенограммы черепа и шейного отдела позвоночника, осмотра офтальмолога и отоларинголога.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 38 пациентов, из них 13 мужчин и 25 женщин в возрасте от 32 до 68 лет, с диагнозом: Церебральный атеросклероз – 15 человек, Арте-

Таблица 1. Динамика изменения неврологических симптомов в 1 группе пациентов

Симптомы	До лечения		После лечения	
Головокружение	19	100%	10	53%
Шум в ушах, снижение слуха	15	79%	9	47%
Снижение памяти	12	63%	9	47%

Таблица 2. Динамика изменения неврологических симптомов во 2 группе пациентов

Симптомы	До лечения		После лечения	
Головокружение	19	100%	6	32%
Шум в ушах, снижение слуха	16	84%	5	26%
Снижение памяти	10	53%	5	26%

риальная гипертензия (контролируемая) – 8 человек, Остеохондроз шейного отдела позвоночника – 15 человек. При назначении препарата были исключены следующие категории: пациенты с феохромоцитомой, язвенной болезнью желудка, бронхиальной астмой, беременные и кормящие женщины, возраст до 18 лет. Все наблюдаемые были условно разделены на две группы по 19 человек в каждой. Первой группе препарат Полвертик был назначен в дозе 32 мг в сутки в два приема, второй группе в дозе 48 мг в сутки в два приема, курс лечения составил 60 дней. По окончании основного курса была назначена поддерживающая терапия препаратом Полвертик в дозе 8 мг три раза в день, в течение одного месяца. Один раз в десять дней проводилась оценка общего состояния, уровня артериального давления, частоты сердеч-

ных сокращений, общих анализов крови и мочи. Один раз в 10 дней проводился контроль общего состояния, артериального давления, пульса, общих анализов крови и мочи. Анализ клинко-инструментальных показателей проводился дважды: до и через 60 дней лечения. На основании наблюдения были получены следующие результаты (таблица 1, 2)

При анализе субъективного состояния, неврологической симптоматики до и после лечения препаратом Полвертик установлена положительная динамика состояния больных. После проведенного курса лечения практически все показатели улучшились, более заметный эффект был выявлен в группе №2. Все наблюдаемые пациенты, препарат Полвертик в рекомендуемой дозе переносили хорошо, побочных эффектов не было.

Выводы

Терапия больных с симптомом головокружения препаратом Полвертик значительно улучшает самочувствие, уменьшает головокружение, шум в ушах, улучшает память.

Прием препарата Полвертик в суточной дозе 48 мг в два приема был более эффективным.

Препарат в рекомендуемой дозе хорошо переносится, нет седативного эффекта, что значительно улучшает качество жизни пациента.

Монотерапия препаратом Полвертик более экономична для пациента в условиях поликлиники.

Список литературы находится в редакции



Диабетические нейропатии: обновленные рекомендации по определению, диагностическим критериям, оценке степени тяжести и лечению



Авторы: группа экспертов Соломон Тесфае, Эндрю Дж. М. Бултон, Питер Дж. Дик, Рой Фриман, Майкл Хоровиц, Питер Кемплер, Джузеппе Лауриа, Райаз А. Малик, Винсенза Спаллоне, Аарон Виник, Лусиано Бернарди, Пол Валенси.

По итогам 19-й ежегодной конференции Группы по изучению диабетической нейропатии Европейской Ассоциации по изучению диабета (NEURODIAB) и 8-го международного симпозиума по диабетической нейропатии в Торонто, Канада, в октябре 2009 года, группе экспертов было поручено создать обновленные рекомендации по классификации, дефиниции, диагностическим критериям и лечению диабетической периферической нейропатии, автономной нейропатии, болевой формы диабетической нейропатии, и структурных повреждений при ДПН.

Классификация и определение диабетических нейропатий

Нейропатии, развивающиеся у пациентов с сахарным диабетом, разнородны по симптомам, картине неврологической вовлеченности, течению, патологическим изменениям и патофизиологическим механизмам их возникновения. Thomas и Boulton выделяют генерализованные и фокальные/мультифокальные формы (например, множественные мононейропатии, нейропатии поястно-крестцового, грудного и шейного сплетений). Известно, что похожие картины нейропатий встречаются и у пациентов без диабета. Кроме того, при сахарном диабете может развиваться хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия. Имеются убедительные данные о том, что

генерализованные формы ДПН, в свою очередь, подразделяются на две большие подгруппы. Типичная и наиболее распространенная форма ДПН – зависящая от стажа диабета хроническая симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДСПН). Она развивается на фоне (либо вместе с ним) длительной гипергликемии, ассоциированных с ней метаболических расстройств (полиоловый шунт, аккумуляция конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и пр.) и факторов сердечно-сосудистого риска. Изменения микрососудистого русла, схожие с происходящими при диабетической ретинопатии и нефропатии, судя по всему, ассоциированы с патологическими изменениями нервных волокон. Длительная гипергликемия является наиболее важным фактором риска ДСПН. Показано, что жесткий контроль гликемии

может стабилизировать и даже вызывать некоторое улучшение при данной форме ДПН. ДСПН статистически ассоциирована с ретинопатией и нефропатией. Со временем к ней может присоединиться автономная дисфункция и нейропатическая боль.

Атипичная ДПН отличается от предыдущей началом, течением, клиническими проявлениями и, возможно, патофизиологическими механизмами. Различные ее виды могут возникать в любое время после начала сахарного диабета. Возникновение симптомов может быть острым, подострым или хроническим, однако течение осложнения обычно монофазное либо флуктуирующее. Боль и автономная дисфункция – характерные черты атипичной ДПН; предполагается, что в развитии этого осложнения играет роль измененная иммунореактивность. Результаты некоторых

исследований говорят о том, что нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе более распространены у пациентов с хронической идиопатической аксональной полинейропатией.

Диабетическая сенсомоторная нейропатия (ДСПН)

ДСПН – симметричная сенсомоторная полинейропатия, зависящая от стажа заболевания, возникающая в связи с метаболическими и микро-сосудистыми изменениями в результате хронической гипергликемии и наличия факторов сердечно-сосудистого риска. Первым объективным количественным признаком этого осложнения являются отклонения в результатах тестов на нервную проводимость (НП). Наличие ретинопатии и нефропатии у конкретного пациента повышает вероятность того, что полинейропатия вызвана диабетом; необходимо исключить другие возможные причины.

Мы полагаем, что для проведения эпидемиологических или контролируемых клинических исследований ДСПН целесообразно использование тестов для оценки нервного проведения с применением валидизированных референсных значений. Важное значение имеют также симптомы и клинические признаки нейропатии.

Мы полагаем, что минимальным критерием наличия нейропатии являются надежные объективные количественные признаки (такие, как зарегистрированное нарушение скорости проведения по нервным волокнам). Без подтверждения объективными тестами ДСПН является возможным или вероятным диагнозом.

Тяжесть ДСПН – комбинация симптомов и признаков полинейропатии, отклонений в результатах нейрофизиоло-

гических тестов и других дисфункций, поэтому для оценки тяжести можно использовать сумму баллов по шкале оценки симптомов и отклонений.

Альтернативный подход – использование степеней тяжести (Dyck et al., 2006):

Определение минимальных критериев типичной ДПН

Возможная ДПН: наличие симптомов (снижение чувствительности, сенсорные симптомы – онемение, жжение, ощущение покалывания или стреляющие боли), главным образом в пальцах ног, стопах и голени; или признаков – симметричное дистальное снижение чувствительности или снижение/отсутствие ахиллова рефлекса.

Вероятная ДПН. Наличие двух и более из следующих симптомов и признаков нейропатии: типичные симптомы, уменьшение дистальной чувствительности, выраженное снижение или отсутствие ахиллова рефлекса.

Подтвержденная ДСПН. Отклонения при тестировании НП при наличии симптомов и признаков нейропатии подтверждают диагноз. Если результаты тестов нормальны, может быть использовано валидизированная оценка нейропатии малых нервных волокон.

Для оценки тяжести ДСПН можно использовать несколько подходов: градация по степеням тяжести, различные шкалы для оценки неврологических симптомов, признаков и результатов исследования НП, шкалы для оценки нарушения функций и качества жизни. При любом методе оценки важно обеспечить качественное его проведение.

Субклиническая ДСПН. Наличие отклонений при исследовании НП или валидизированной оценке нейропатии малых

волокон при отсутствии симптомов и признаков ДСПН.

Мы рекомендуем использование определений 1, 2 и 3 в клинической практике; определений 3 и 4 – в исследовательской деятельности.

Атипичные ДПН

Для классифицирования, разработки диагностических критериев и оценки тяжести атипичных ДПН требуются дальнейшие исследования. Вопросы болевой и автономной форм ДПН, а также морфологические изменения нервов рассматриваются ниже.

Болевая ДПН

Международная ассоциация по изучению боли дает следующее определение болевой ДПН: «боль, возникающая как прямое следствие нарушений периферической соматосенсорной системы у людей с диабетом». Распространенность этой формы ДПН оценить затруднительно, так как в разных исследованиях использовались ее различные определения; по грубым подсчетам эта форма встречается у 3-25% пациентов с диабетом. Течение болевой ДПН тоже изучено недостаточно.

На практике, диагноз болевой ДПН является клиническим и основывается на описании характера боли пациентом. Боль дистальная, симметричная, часто ухудшается в ночное время, и обычно описывается как колющая, глубокая, резкая, похожая на электрические удары, жгучая; при осмотре часто отмечаются гипералгезия и аллодиния. Часто, но не всегда, у пациентов присутствуют признаки ДСПН.

Для оценки тяжести и частоты болей могут быть использованы различные шкалы; необходимо исключить другие возможные причины болей. Наиболее распространенной и валидизированной являет-

ся визуальная аналоговая шкала, могут быть использованы и другие шкалы и опросники (Neuropathic Pain Symptoms Inventory, Brief Pain Inventory, Neuropathic Pain Questionnaire, McGill PainQuestionnaire); для оценки качества жизни целесообразно использовать Норфолкскую шкалу для оценки качества жизни или шкалу Neuro-QoL. Ответ на терапию также необходимо оценивать с помощью шкал и опросников, так как наблюдения со стороны (впечатления врача) здесь не применимы.

При проведении исследований у пациентов с болевой ДПН следует четко обозначать критерии включения в исследование (обычно это пациенты с болью не менее 6 месяцев, среднедневной оценкой выраженности боли от 4 до 10 по 11-бальной шкале и исключением других возможных причин боли).

Лечение болевой ДПН заключается в назначении симптоматических препаратов. Единственным патогенетическим лечением является внутривенное введение альфа-липоевой кислоты, чья эффективность подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых испытаниях и мета-анализом (уровень доказательности А). Нефармакологические методы (стимуляция спинного мозга и т.д.) изучены недостаточно.

Доказан эффект трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов габапентина и прегабалина, а также ингибитора обратного захвата серотонина дулоксетина (уровень А). Эти препараты и являются лечением первой линии, выбор осуществляется с учетом сопутствующих заболеваний и стоимости препарата. Если боль сохраняется после смены препаратов первой линии, то может быть использована комбинация этих препаратов. Если такая тактика не позволяет адекватно контролировать боль, то к комбинированному лечению

могут быть добавлены опиоиды – трамадол и оксикодон. Распространенность, течение болевой ДПН и эффективность комбинированной терапии для ее лечения требуют дальнейшего изучения.

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН)

ДАН – дисфункция автономной нервной системы у людей с диабетом или пре-диабетом при условии исключения других возможных причин.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН)

Ухудшение автономного контроля сердечно-сосудистой системы. В возникновении этого осложнения имеет значение возраст, стаж диабета, уровень компенсации, наличие ДПН, нефропатии и ретинопатии, уровень АД, ожирение, курение и дислипидемия. В нескольких исследованиях зарегистрирован протективный эффект жесткого контроля гликемии при СД 1 типа, а также многофакторной стратегии (изменение образа жизни, коррекция гипергликемии, гипертензии, дислипидемии и макроальбуминурии).

КАН ассоциирована с повышением общей смертности; некоторые исследования показывают ее связь с безболевым ишемией миокарда, ИБС, инсультами, прогрессированием нефропатии и периоперационными осложнениями.

Пациенты с диабетом и подозрительными в отношении КАН признаками (необъяснимая тахикардия, ортостатическая гипотензия, низкая толерантность к физической нагрузке и пр.) должны быть обследованы с помощью кардиоваскулярных тестов. Обычно исследуется изменение ЧСС во времени в ответ на глубокое дыхание, пробу Вальсальвы и изменение положения тела. У пациентов с про-

лиферативной ретинопатией пробу Вальсальвы проводить не следует. Протокол тестов должен быть стандартизован, влияние медикаментов, уровня гидратации и предшествующей активности – минимизировано; следует использовать нормативы с учетом возраста пациента.

Скрининг КАН целесообразно проводить у всех пациентов с впервые выявленным СД2 типа и у пациентов с СД1 типа через 5 лет после манифестации, особенно при наличии факторов риска.

Диагностические критерии и степени тяжести КАН все еще являются предметом дискуссий. Мы полагаем, что отклонение в результатах одного теста – признак возможной или ранней КАН; при отклонении в результатах двух и более тестов диагноз КАН можно считать подтвержденным. Ортостатическая гипотензия в сочетании с отклонениями при проведении тестов говорит о тяжелой КАН и ухудшает прогноз.

Для проведения клинических исследований могут быть использованы более сложные тесты (оценка вариабельности сердечного ритма, потока импульсов по симпатическим нервным волокнам, сердечных вагальных барорефлексов и т.д.).

Отсутствие ночного снижения уровня АД (нон-диппинг) или же склонность к повышению АД в ночные часы (найт-пикинг) ассоциированы с КАН у пациентов с диабетом и являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и прогрессирования нефропатии. СМАД может быть полезным методом у пациентов с КАН для диагностики нарушений суточного ритма АД и возможности его круглосуточного контроля с помощью терапии.

Удлинение интервала QT у пациентов с диабетом ассоциировано с повышением смертности; зарегистрирована слабая корреляция с КАН.

Для изучения естественно-го течения КАН, ее влияния на клинические исходы, а также эффективности фармакологических и немедикаментозных вмешательств при КАН требуются долгосрочные и хорошо спланированные исследования.

Гастроинтестинальная автономная нейропатия (ГИАН)

Диагностика этой формы ДНП часто является диагнозом исключения. Ранее предполагалось, что в качестве причины нарушения моторики ЖКТ у пациентов с диабетом выступают необратимые изменения автономной нервной системы. Однако результаты недавних исследований говорят о том, что клиника, приписываемая ГИАН, отчасти может быть вызвана и обратимыми функциональными нарушениями. Острая гипергликемия замедляет опорожнение желудка, тогда как инсулин-индуцированная гипогликемия ускоряет его.

Нарушенная моторика ЖКТ может ассоциироваться с симптомами диспепсии, диареей, нарушением всасывания таблетированных препаратов, ухудшением гликемического контроля, нарушением постпрандиальной регуляции уровня АД (постпрандиальной гипотензией), ухудшением качества жизни и повышением частоты госпитализаций.

Почти у половины пациентов с длительным стажем диабета замедлен пассаж пищи по пищеводу, примерно у 40% наблюдается гастропарез. Симптомы более выражены у пациентов с неудовлетворительным метаболическим контролем и психологическими нарушениями. У пациентов на инсулинотерапии замедление опорожнения желудка часто является причиной «необъяснимых» гипогликемий.

Для оценки симптомов возможной ГИАН может быть использован Диабетический опросник для оценки кишечных симптомов (Diabetes Bowel Symptom Questionnaire). Для диагностики гастропареза используются объективные тесты; золотым стандартом является сцинтиграфия с использованием пробного завтрака, меченого технецием-99, исследование пассажа бария не является информативным тестом для диагностики гастропареза. У пациентов с «диабетической диареей» необходимо исключить другие причины: целиакию, недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

Эректильная дисфункция (ЭД)

Эректильная дисфункция широко распространена среди мужчин с диабетом. Нейропатия – одна из наиболее важных причин ЭД, наряду с гликированием эластических волокон, периферической ангиопатией, эндотелиальной дисфункцией, психологическими факторами, медикаментами и гормональными изменениями. ЭД является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, у мужчин с диабетом 2 типа она ассоциирована с безболевым ишемией миокарда. Для оценки выраженности ЭД рекомендуется использовать валидизированные опросники (например, Международный индекс эректильной дисфункции). Более подробное исследование требуется у мужчин, плохо отвечающих на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы.

Дисфункция мочевого пузыря

Дисфункция мочевого пузыря является широко распространенной проблемой у пациентов с диабетом, особенно 1 типа. Длительность диабета значительно коррелирует с тяже-

лым недержанием. Типичные симптомы включают дизурию, никтурию, императивные позывы и неполное опорожнение мочевого пузыря. Диагноз устанавливается при помощи валидизированного опросника для оценки симптомов (lower urinary tract symptoms, LUTS) и подтверждается с помощью уродинамических тестов и оценки остаточного объема мочи. Необходимо исключить такие причины симптомов, как простатит и доброкачественную гиперплазию простаты у мужчин и гинекологические заболевания у женщин.

Судомоторная дисфункция

Потовые железы иннервируются немиелинизированными С-волоками. Судомоторная дисфункция приводит к сухости кожи стоп и ассоциирована с образованием язв. Этот вид нейропатии может быть выявлен как с помощью опросника, так и объективными методами.

Нейропатия малых волокон (НМВ)

Этот вид нейропатии стоит считать вероятным при наличии симптомов и признаков нейропатии и отсутствии отклонений при исследовании нервной проводимости. В последнее время появились перспективные методы оценки возможной НМВ: биопсия нервов (позволяет выявить повреждение немиелинизированных нервных волокон), биопсия кожи (позволяет выявить снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон), корнеальная конфокальная микроскопия (позволяет выявить потерю малых сенсорных корнеальных нервных волокон).

*Материал подготовлен
Шведовой А.Е.*

Нейротрофические факторы и новые возможности достижения ремиссии у пациентов с аффективными расстройствами



Счастный Е. Д.
ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, г. Томск

Обследовали 48 больных с текущим депрессивным эпизодом умеренной тяжести не достигшими терапевтической ремиссии. Из них 23 пациента биполярным аффективным расстройством составили основную группу дополнительной терапии церебролизином; 25 больных рекуррентным депрессивным расстройством, дополнительно лечившихся церебролизином, составили контрольную группу. Эффективность лечения оценивали по динамике редукции депрессивных и когнитивных нарушений в баллах с использованием шкал HDRS-17 и MMSE. По статистически значимой редукции психопатологических расстройств и формировании ремиссии была выявлена значительная терапевтическая эффективность церебролизина.

Одним из направлений в психиатрии на постсоветском пространстве является изменение оценки результатов психофармакотерапии с анализа резистентности рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и биполярного аффективного расстройства (БАР) к исследованию ремиссии аффективных симптомов (Аведисова А.С., 2004; McIntyre R.S. et al., 2006). Положенные в основу психометрическая оценка функционального состояния пациента и клиническая оценка состояния больного в динамике отражают как качественные, так и количественные составляющие формирования ремиссии. Общепринято ремиссия рассматривается как оптимальная цель терапии, а ее отсутствие определяется отсутствием требуемого эффекта. Ремиссия сопровождается восстановлением социального и физического функционирования и определяется

с помощью психометрической оценки состояния больного. Достижение полноценной ремиссии при психофармакотерапии аффективных расстройств связано не только с отсутствием психопатологической симптоматики, но и с меньшим риском рецидивов, удлинением ремиссии, меньшим риском хронификации последующих депрессий, улучшением физического и социального функционирования (Thase M. et al., 1998).

Масштабное американское национальное исследование коморбидности показало распространенность БАР I и II типа на протяжении жизни и в течение последнего года в $3,9\pm 0,2\%$ и $2,6\pm 0,2\%$ соответственно, что определяет социально-экономическую значимость данной психической патологии (Kessler R. et al., 2005). Дальнейшие исследования выявили распространенность на протяжении жизни БАР I типа в

0,6%, БАР II типа – 0,4%, субпорогового БАР – 1,4% и биполярного синдрома – 2,4% (Merikangas K.R. et al., 2011). Болезненность в течение жизни для БАР составляет 4,5%: для БАР I типа – 1,0%; для БАР II типа – 1,1%; для маниакальной и депрессивной симптоматики, которая не укладывается в диагностические критерии ни БАР I и ни II типа – 2,4% (Frye M.A., 2011). Выраженные нарушения функционирования преобладают в возрасте от 15 до 44 лет в период депрессивного эпизода, а депрессивная симптоматика обычно имеет большую длительность, чем маниакальный эпизод (Murray C.J. et al., 1997). Так, по результатам 12-летнего наблюдения за больными с БАР I типа, расстройства настроения отмечались на протяжении половины этого периода, причем около 1/3 этого времени пациенты были в депрессии, в 10% времени имела маниакальная симптоматика,

и в 6% – смешанное состояние (Judd L.L. et al., 2002). Уровень завершенных суицидов составляет 5% среди никогда не госпитализировавшихся пациентов, а суицидальную попытку по крайней мере один раз в жизни предпринимали 25,0% больных БАП (Tondo L. et al., 2003; Merikangas K.R. et al., 2011). Высокая коморбидность тревожных и аддиктивных расстройств (до 75,0%) увеличивает риск появления суицидальных мыслей и инверсии аффекта (Simon N.M. et al., 2007; Ostacher M.J. et al., 2010; Merikangas K.R. et al., 2011). Повышенный риск смертности отмечается при любой степени, от легкой до тяжелой, когнитивных нарушений, что подтвердило исследование G. A. Sachs et al. (2011), исследовавшие 3957 людей в возрасте 60-102 лет в государственных учреждениях здравоохранения. Взаимовлияние возраста, когнитивных и аффективных расстройств продемонстрирована А.Е. Дубенко с соавт. (2008), которыми были обследованы 231 больной в возрасте 70 лет и старше. Всем пациентам было проведено исследование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE и теста рисования часов, поскольку, по мнению авторов, использование только MMSE может привести к получению ложноположительного результата у больных с депрессией, а использование только теста рисования часов было затруднено недостаточным опытом авторов по субъективной интерпретации результатов. Результаты исследования выявили наличие синдрома умеренных когнитивных нарушений у 118 больных, однозначно доказанные симптомы деменции – у 113. Все больные с расхождением данных тестов MMSE и рисования часов были отнесены в группу с умеренными когнитивными нарушениями. Депрессивные расстройства выявлены у 88 пациентов, а депрессивные симптомы – у 136 больных. У больных с синдромом умеренных когнитивных нарушений преобладали депрессивные нарушения



легкой и средней степени тяжести. В этой группе наряду с признаками, характеризующими депрессию у пациентов с деменциями, наблюдались также психогенные и нозогенные переживания.

Современные достижения нейрофизиологических, нейрохимических, молекулярно-генетических методов исследования и нейровизуализационных технологий позволили выявить структурные и функциональные изменения головного мозга при всей аффективной патологии, опираясь на феномены нейрональной пластичности (Изнак А.Ф., 2004). Доказано значительное снижение объема специфических регионов мозга, отвечающих за развитие шизофрении, аффективных и когнитивных расстройств, а именно лобной коры, включая орбитофронтальную и префронтальную области, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, миндалевидного тела, гиппокампа, базальных ганглиев. Данные объемные нарушения головного мозга сопровождаются уменьшением плотности и размеров нейронов и глиальных кле-

ток, включая зубчатую извилину и пирамидные нейроны поля СА3 гиппокампа (Гусев Е.И. с соавт., 2010; Savitz J. et al., 2009; Yu K. et al., 2010). Существенные нейроанатомические различия при рекуррентной и биполярной депрессии, выявляемые на магнитно-резонансной томографии, используются для верификации существующего диагноза аффективного расстройства (Kempton M.J. et al., 2011). Многочисленные исследования показали нарушения нейропластичности при депрессии, приводящие к хронизации заболевания, резистентности к терапии и развитию когнитивных нарушений. У депрессивных пациентов с цереброваскулярной патологией выявляется наличие очагового поражения головного мозга в виде преимущественного поражения левой лобной доли или прилежащих ядер (n. accumbens), а также корковой атрофии и увеличение объема желудочков (Гусев Е.И. с соавт., 2010). Большое количество исследований предполагают значимую роль поражения белого вещества (лейкоареоза) в развитии аффективной патологии.

Было выявлено, что у биполярных больных наблюдается сокращение объема белого вещества и увеличение объема боковых желудочков головного мозга (De Peria L. et al., 2012).

Депрессивные больные также имеют несколько зон более выраженного поражения белого вещества: верхний и нижний продольные пучки, лобно-затылочный пучок и наружная капсула, которые связаны с когнитивными и эмоциональными функциями. Отмечена взаимосвязь выраженности повреждения белого вещества с нарушением исполнительных функций, памяти и скорости протекания психических процессов (Steffens D.C. et al., 2002).

На экспериментальных моделях депрессии показана гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, снижение активности BDNF в поле CA3 гиппокампа, приводящих к атрофии дендритов и гибели пирамидных нейронов. Снижение экспрессии BDNF в периферической крови и гиппокампе при остром и хроническом стрессе приводит к снижению объема гиппокампа в результате Val(66)Met полиморфизма BDNF и нарушения нейрогенеза посредством активации 5-HT_{2A}-рецепторов (Vaidya V.A. et al., 1999; Hosang G.M. et al., 2010; Thompson R.M. et al., 2011). Внутривенная инъекция BDNF в мозг устраняет у животных вызванные стрессом депрессивно-подобные нарушения поведения или уменьшает их выраженность. Взаимосвязь уровня BDNF в периферической крови больных БАП в виде снижения в периоды мании/депрессии, восстановления в эутимии и постепенного снижения с возрастом и длительностью заболевания, позволяет редуцировать деструктивные процессы путем присоединения к терапии аффективных расстройств нейротрофических и нейропротективных препаратов (Изнак А.Ф., 2005; Fernandes B.S. et al., 2011).

Одной из причин прогрессивного, хронического, резистентного

к терапии течения БАП являются полиморфизм гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF), влекущего низкий уровень экспрессии и активности белка и соответственно его низкий периферический уровень в крови больных (Sklar P. et al., 2002; Green E.K. et al., 2006; Yatham L.N. et al., 2010). Мета-анализ всех оригинальных исследований (4248 больных, 7080 здоровых контрольной группы, 858 нуклеарных семей) показал статистически значимую взаимосвязь полиморфизма Val66Met гена BDNF и БАП (Fan J. et al., 2008). У депрессивных больных снижение мозгового нейротрофического фактора приводит к соответствующим нарушениям метаболизма фосфолипидов, Р-субстанции (Bondy B., 2002; Wayne D.C., 2004). Генотипирование 5 одонуклеотидных полиморфизмов гена BDNF – rs2030324, rs7103873, rs10835210, rs11030101 и rs6265, показало их более высокую частоту встречаемости при БАП и шизофрении в китайской и корейской популяциях, по сравнению с психически здоровыми (Xu J et al., 2010; Pae C.U. et al., 2012), C. Sears et al. (2012) выявили новый одонуклеотидный полиморфизм гена BDNF (rs11030107) только при БАП.

Наличие у больного всего спектра аффективной патологии является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (Xu G. et al., 2012). Катамнестическое наблюдение в течение 3,5 лет показало наличие когнитивной дисфункции у 13,3%, в контрольной группе лиц без депрессии – только у 4,9% (Wilson R.S. et al., 2002). J.K. Rybakowski et al. (2003) у биполярных пациентов, средний возраст 46 лет, выявили ассоциацию между полиморфизмом Val66Met гена BDNF и выполнением нейрокогнитивного теста – Висконсинского Теста Сортировки Карт (WCST). Процентное соотношение пациентов с Val/Val, Val/Met и Met/Met генотипами было 81,5%, 16,7% и 1,8%. Более ранний возраст к началу заболевания характерен для пациентов с Val/Val генотипом, чем с

Val/Met – 27 и 38 лет соответственно. Лучший результат выполнения WCST также превалирует у пациентов с Val/Val генотипом, что можно рассматривать как эндофенотипический биомаркер БАП, отличающийся от результатов тестирования больных шизофренией (Rybakowski J.K. et al., 2006; Grande I. et al., 2010).

Взаимоотношение между объемом краткосрочной памяти, комплексом когнитивных процессов, поведением и самосознанием имеет характерные особенности как у биполярных пациентов, так и у родственников первой степени родства, по сравнению с больными шизофренией и обсессивно-компульсивным расстройством (Borkowska A. et al., 2006). Молекулярно-генетические исследования показали ассоциацию между объемом кратковременной памяти и полиморфизмом генов допаминергической системы при шизофрении и полиморфизмом гена BDNF при БАП.

Ряд авторов показали наличие когнитивных расстройств у биполярных пациентов не только в период аффективных эпизодов, но и в период ремиссии, как при шизофрении (Kałwa A., 2011; Raust A. et al., 2011). При наличии методологических трудностей (резидуальные аффективные симптомы, коморбидная патология, возраст) авторы выявили специфические вербальные амнестические расстройства, возможно являющиеся маркерами биполярного расстройства. Изменение плазменного уровня BDNF и исполнительских функций у больных БАП в эутимный период также подтвердили исследования I.G. Barbosa et al. (2012), полученные результаты зависели от возраста и уровня когнитивных нарушений по MMSE.

Современные возможности лечения пациентов с БАП укладываются в три стратегических направления: симптоматическое, болезнь-модифицирующее и превентивное. Ведущей целью психофармакологической (симптоматической) терапии БАП

является восстановление и последующее контролирование генетически нарушенных процессов основных нейромедиаторных систем-серотониновой и дофаминовой, из более чем известных 50 нейромедиаторов и нейромодуляторов. Превентивная терапия БАР будет возможна с появлением генотерапии, как совокупности генноинженерных и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека, основываясь на полученных данных протеома человека. Биологической основой болезнь-модифицирующего действия церебролизина служат известные нейродегенеративные процессы в стратегических структурах головного мозга и подтвержденный нейрогенез в зубчатой извилине во взрослом состоянии (Tatebayashi Y., 2003).

За последние десятилетия описано более 160 нейротрофических факторов и факторов роста с нейротрофическими свойствами, экспериментальным путём составлены профили их дефицита при различных нейродегенеративных заболеваниях. Церебролизин является широко известным пептидергическим препаратом, способным оказывать нейроспецифический поливалентный и плейотропный эффект за счет имитации действия эндогенных (естественных) нейротрофических факторов. Церебролизин является комбинацией целого ряда нейротрофических и нейропротективных факторов природного происхождения (низкомолекулярных нейропептидов, фосфолипидов, нейротропных витаминов, эссенциальных микроэлементов). Положительный эффект Церебролизина достигается за счет влияния на β -амилоид и таусвязанную патологию, реактивное нейровоспаменение, нейротрофические факторы, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, нейротрансмиссию, мозговой метаболизм, нейропластичность, апоптоз/нейродегенерацию, нейрогенез и когнитивные возможности в экспериментальных условиях (Álvarez A.

et al., 2011). Препарат отвечает самым жестким требованиям терапевтической практики, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Многочисленные многоцентровые исследования в соответствии со стандартами GCP подтвердили высокую эффективность и безопасность. Препарат имеет максимальную степень доказательности «А», согласно Федеральному руководству по использованию лекарственных средств (формулярная система, Москва 2009). Высокая достоверность информации основана на результатах нескольких независимых клинических исследований с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах.

В лечении болезни Альцгеймера церебролизин обеспечивает нейропротективное, антиамилоидное действие, восстановление и образование новых синапсов, улучшение нейрогенеза в гиппокампе, оказывая тем самым болезнь-модифицирующий эффект (Agronin M.E., 2007). Хотя депрессия является фактором риска развития деменции в общей популяции, связь депрессии с деменцией среди пациентов с сахарным диабетом изучена не достаточно. Депрессия у больных сахарным диабетом связана с существенным увеличением риска развития деменции по сравнению с пациентами сахарным диабетом 2 типа без депрессии (Katon W., 2011). В этой связи показательными являются результаты о значительной терапевтической эффективности церебролизина на динамику проявлений диабетической полинейропатии, как препарата могущего оказать лечебный и профилактический эффект на часто встречающиеся аффективные и когнитивные расстройства у больных эндокринной патологией (Богданов Э.И. с соавт., 2009).

Г.П. Пантелеева с соавт. (2008) показали намного превышающий терапевтический эффект сочетанного применения антидепрессантов с церебролизин

по сравнению с монотерапией антидепрессантами при лечении у больных апато-адинамических депрессий. По сравнению с контрольной группой при назначении антидепрессантов с церебролизином обнаруживается более быстрое (на 1-2 недели) наступление и большая степень выраженности терапевтического эффекта в ходе курсового лечения, лучшая переносимость, более чем в 2 раза меньшая частота побочных явлений у каждого больного, а также «нейтрализующее» влияние церебролизина на психические и сомато-вегетативные побочные эффекты антидепрессантов.

Т.И. Ларикова с соавт. (2007) показали эффективность и безопасность сочетанного применения антидепрессанта и церебролизина у пациентов как с депрессивными, так и тревожными расстройствами после инсульта. Общие астенические проявления нормализовались только в результате комплексной терапии с церебролизином, отмечено более значимое восстановление когнитивных нарушений, особенно улучшение концентрации внимания.

Е.И. Чуканова (2005) показала влияние церебролизина на настроение больного: снижалась тяжесть депрессии, отмечалась значительная стабилизация эмоционального фона больных при лечении больных на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии.

Церебролизин представляет собой концентрат, полученный из коркового вещества головного мозга свиней в возрасте до 6 месяцев, содержащий нейропептиды с молекулярным весом до 10 000 Д, обладающие хорошей проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Механизм нейротрофического действия церебролизина подобен естественным нейротрофическим факторам за счет структурного и функционального сходства между нейропептидами церебролизина и естественными нейротрофическими факторами (Chen H. et al., 2007).

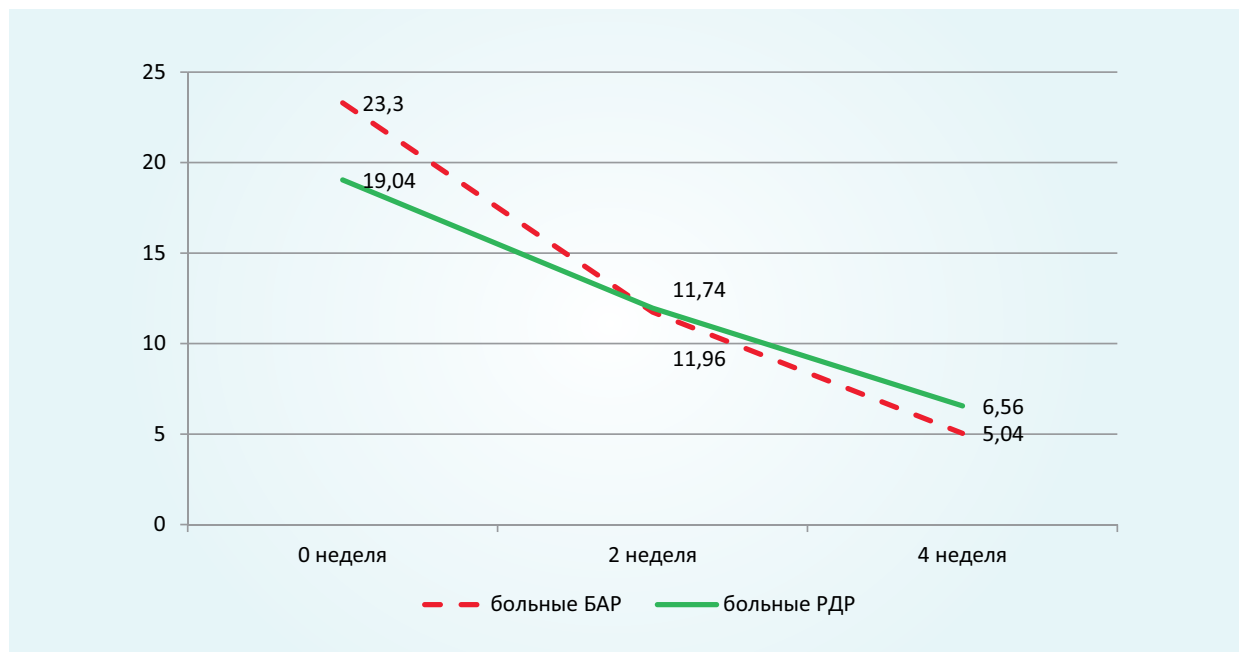


Рис. 1. Динамика суммарного исходного балла HDRS-17 в группах дополнительной терапии церебролизином больных БАР и РДР.

Материал и методы

В 2009-2011 гг. в отделении аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН проводилось открытое исследование клинической эффективности и безопасности дополнительной терапии церебролизином. Было обследовано 48 больных с текущим депрессивным эпизодом умеренной тяжести в рамках БАР и РДР (25 и 23 больных соответственно), не достигшими терапевтической ремиссии. Целью исследования являлась оценка скорости достижения терапевтической ремиссии и динамики когнитивной функции при применении высоких доз церебролизина (500,0 мл на 10-ти дневный курс). Длительность заболевания составила от 3 до 30 лет. Диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10. Группу для клинического исследования составили случайным образом выбранные 23 биполярных пациента (14 мужчин и 9 женщин, $p > 0,1$), принимающие не менее 2 месяцев адекватные дозы антидепрессантов, атипичных нейролептиков и нормотимиков и не достигшие 50% улучшения. Средний возраст ко времени начала лечения составил $39,13 \pm 13,49$ года. Группу сравнения составили

25 пациентов с рекуррентно протекающей депрессией (9 мужчин и 16 женщин), принимавших более двух месяцев два антидепрессанта (первый антидепрессант заменялся вторым в случае плохой переносимости и/или неудовлетворительной эффективности первого антидепрессанта) и не достигших 50% улучшения. Средний возраст ко времени начала лечения составил $53,72 \pm 8,47$ года.

Методы исследования включали клинко-психопатологическое и психометрическое обследование. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета стандартных международных прикладных программ Statistica for Windows (V.8.0). Полученные количественные данные представлены в виде среднего арифметического $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Для статистических расчетов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера.

Результаты

К моменту начала дополнительной терапии церебролизином в высокой дозе в исследуемой

группе больных БАР наблюдалась большая выраженность депрессии по сравнению с больными РДР – $23,30 \pm 1,06$ балла и $19,04 \pm 1,06$ балла соответственно ($p < 0,001$). Аналогичные статистически значимые отличия наблюдались и по уровню когнитивного функционирования – $25,65 \pm 0,94$ и $26,48 \pm 0,82$ балла соответственно по шкале MMSE ($p < 0,01$). К концу второй недели исследования в исследуемой группе больных БАР отмечалось быстрое формирование ремиссии со статистически значимой редукцией витальных расстройств – $11,74 \pm 0,92$ балла, достигающей более 50% (рисунок 1). В контрольной группе больных рекуррентной депрессией наблюдалось менее выраженное снижение уровня депрессии к 14-у дню терапии – $19,04 \pm 1,06$ баллов и $11,96 \pm 1,14$ баллов соответственно ($p < 0,001$). К моменту завершения исследования в группе больных биполярной депрессией зарегистрирована полноценная терапевтическая ремиссия с выраженным улучшением когнитивного функционирования ($5,04 \pm 1,15$ баллов по шкале HDRS-17 и $29,30 \pm 0,82$ баллов по шкале MMSE, $p < 0,001$). В группе больных рекуррентной

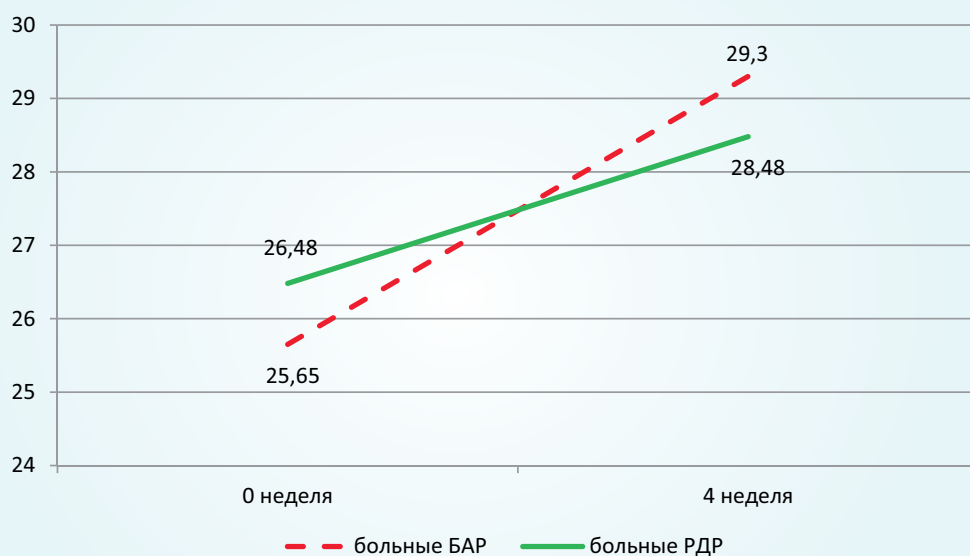


Рис. 2. Динамика исходного балла MMSE в группах дополнительной терапии церебролизином больных БАР и РДР.

депрессией также наблюдалось статистически значимое снижение уровня депрессии – $7,12 \pm 1,20$ баллов, не достигшее однако семибалльного уровня, являющегося в большинстве исследований целевым. Статистически достоверным оказалось и восстановление когнитивных нарушений до $28,48 \pm 0,65$ баллов шкалы MMSE, носящее однако не столь ярко выраженный характер как в основной группе больных ($p < 0,001$).

При проведенной терапии церебролизином каких-либо побочных эффектов не отмечалось, что подтвердило хорошую терапевтическую переносимость и безопасность в предшествующих исследованиях.

Обсуждение

Оценка эффективности дополнительной терапии больных аффективными расстройствами высокими дозами церебролизина показала статистически достоверный положительный результат как в отношении депрессивных, так и когнитивных расстройств, носящих вторичный характер. Особенно отчетливым был регресс психопатологических депрессивных нарушений по шкале HDRS-17 при сравнении основной группы боль-

ных БАР с контрольной группой больных РДР. Отсроченный двухнедельный терапевтический эффект от начала введения церебролизина обусловлен временем начала модифицирующего действия нейротрофинов на процессы нейропротекции и нейропластичности. Согласно ранее опубликованным данным, церебролизин способствует увеличению числа клеток-предшественников нейронов (стволовых клеток) в коре головного мозга, которые стимулируют дифференцировку и формирование новых нейронов и синаптических соединений (Iqbal K., 2000).

Выявленные особенности редукции депрессивной и когнитивной симптоматики при дополнительном лечении церебролизином указывают на различную биологическую реактивность больных биполярной и рекуррентной депрессией с разным темпом редукции психопатологической симптоматики. Это может иметь дифференциально-диагностическое и прогностическое значение на ранних этапах заболевания и терапии. Полученные результаты исследования показали необходимость применения церебролизина как препарата нейротрофическо-

го действия у больных с текущим эпизодом депрессии, особенно с биполярным течением, при наличии резистентности к терапии, хронификации течения и развитии когнитивного дефицита как результата нарушения нейропластичности при аффективной патологии. При последующей хронической терапии церебролизином, например ежемесячно 50,0 мл, возможно поддержание устойчивой ремиссии аффективных симптомов при помощи нейропротективной терапии.

Таким образом, основными целями в долгосрочной терапии БАР является предупреждение прогрессивности заболевания, направленное на снижение и контролирование суицидального поведения, когнитивного дефицита путем болезнью-модифицирующего влияния психофармакотерапии на аффективную патологию и формирование качественной ремиссии аффективных симптомов, перспективным инновационным направлением которого как в фундаментальном, так и в практическом плане, является нейропептидная терапия.

*Список литературы
находится в редакции*

Влияние препарата Танакан на динамику нарушений когнитивных функций при ранних формах хронической ишемии головного мозга



Хасенова Г.П., Жиенбаева Б.С.

АГИУВ, кафедра неврологии,

НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева»,
г. Алматы

Цереброваскулярные заболевания остаются важной медико-социальной проблемой в неврологии, в связи со значительной их распространенностью, летальностью и глубокой инвалидизацией [1,2].

К ранним формам хронической ишемии головного мозга относят начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга (НПНКМ).

Частота НПНКМ по данным НИИ неврологии РАМН составляет 4,8-8,1% среди мужчин от 20-54 лет, а в общей структуре цереброваскулярной патологии до 70% [3,4].

Для диагностики НПНКМ у больных с признаками общего сосудистого заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз, вегетативная дистония) необходимо наличие жалоб на головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение трудоспособности, или их сочетание, повторяющиеся не реже одного раза в неделю на протяжении трех месяцев. В клинической картине также выражены эмоционально-волевые расстройства [5,6].

Одним из первых и частых симптомов НПНКМ является нарушение памяти, приводящее к сниже-

нию трудоспособности. Отмечается снижение памяти на имена, текущие события, при этом сохраняется профессиональная память, память на прошлые события. Даже эти легкие нарушения памяти (снижение концентрации внимания и кратковременной памяти) могут вызвать тревогу у пациента. В МКБ 10 рассматривается **легкое когнитивное расстройство** (F 06.7), характеризующееся снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способностью концентрирования длительное время на выполнении какой-либо задачи.

Выбор препарата танакан обусловлен его ноотропным, антиишемическим, нейропротективным и антиоксидантным действием [7]. В состав **танакана** (Tanakan) входят: активное вещество гинкго двуплодного, экстракт сухой стандартизированный (EGb 761): 21% гетерозидов и 6% гинголидов – биолобалидов (Ginkgobiloba) – 40 мг.

Многочисленные исследования

доказывают, что препарат улучшает снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует тонус артерий и вен, способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов; оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов; улучшает метаболические процессы, препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран.

Цель исследования

Изучить влияние препарата танакан на динамику когнитивных нарушений у больных с НПНКМ.

Материалы и методы

Нами проведено исследование эффективности препарата Танакан у 30 больных с НПНКМ, получавших комплексное лечение в неврологическом отделении ЦГКБ, в возрасте от 35 до 55 лет: из них – женщин было 18, мужчин – 12 (таблица 1).

Всем больным проводилась

Таблица 1. Распределение больных с НПНКМ по возрасту и полу ($P \pm m\%$)

	35-40 лет	41-50 лет	51-55 лет	Всего
Женщины	6(20%±4,47)	6(20%±4,47)	6(20%±4,47)	18(60%±7,74)
Мужчины	2(6,7%±2,58)	4(13,3%±3,65)	6(20%±4,47)	12(40%±6,32)
Всего	8(26,7%±5,16)	10(33,3±5,77)	12(40%±6,32)	30(100%)

Таблица 2. Количество проведенных МРТ и КТ головного мозга больным с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга ($P \pm m\%$)

	МРТ головного мозга	КТ головного мозга	Всего
Женщины	8(26,6%±5,16)	10(33,3%±5,77)	18(60%±7,74)
Мужчины	5(16,7%±4,08)	7(23,4±4,83)	12(40%±6,32)
Всего	13(43,3%±6,58)	17(56,7%±7,52)	30(100%)

общепринятая медикаментозная терапия, физиолечение, массаж шейно-воротниковой зоны (7-8 сеансов). Общая длительность лечения в стационаре составила 10-13 дней. В комплекс медикаментозной терапии был включен препарат танакан по 1 таблетке (40 мг) 3 раза в день во время приема пищи. Дальнейшее наблюдение осуществлялось амбулаторно через 2 месяца, в течение которых больные принимали препарат танакан в домашних условиях самостоятельно.

Критериями оценки служили клинично-неврологическая характеристика, нейропсихологическое тестирование по методике А.Р. Лурия [8] до и после лечения у больных с НПНКМ.

Всем пациентам было прове-

дено клинично-неврологическое обследование. Для исключения органических поражений головного мозга, в т.ч. прогрессирующей дисциркуляторной энцефалопатии до лечения всем больным проводились МРТ или КТ головного мозга. МРТ головного мозга проведена 13 больным, КТ головного мозга проведена 17 больным (таблица 2).

Обсуждение

При клинично-неврологическом обследовании у всех 30 (100%) больных до лечения выявлена головная боль, после лечения у 4 (13,3%±3,65) больных сохранились головные боли слабого и умеренного характера; головокружение отмечалось у 18 (45%±6,7) больных до лечения, которое со-

хранилось у 3 (10%±3,16) больных после лечения; шум в голове, выявленный до лечения у 8 (26,6%±5,16) больных, значительно уменьшился после лечения, но сохранился в менее выраженной форме у 3 (10%±3,16) больных; выявленные вегетативные расстройства симпатической направленности у 17 (56,6%±7,52) больных до лечения сохранились у 9 (30%±5,47) больных после лечения; 30 (100%) больных до лечения отмечали снижение памяти, которое после лечения сохранялось у 4 (13,3%±3,65) больных, но в менее выраженной степени; снижение умственной работоспособности, выразившееся в быстрой утомляемости и невозможности концентрации внимания, у 30 (100%) больных

Таблица 3. Клинично-неврологическая характеристика больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга до и после лечения ($P \pm m\%$)

№	Симптомы	До лечения	После лечения
1	Головные боли	30(100%)	4(13,3%±3,65)
2	Головокружение	18(45%±6,7)	3(10%±3,16)
3	Шум в голове	8(26,6%±5,16)	3(10%±3,16)
4	Вегетативные расстройства	17(56,6%±7,52)	9(30%±5,47)
5	Снижение памяти	30(100%)	4(13,3%±3,65)
6	Снижение умственной работоспособности	30(100%)	2(6,66%±2,58)
7	Расстройства сна	11(36,6%±6,05)	2(6,66%±2,58)
8	Эмоционально-волевые расстройства	21(70%±8,36)	5(16,6%±4,08)

до лечения продолжало сохраняться после лечения у 2 ($6,66\% \pm 2,58$) больных; расстройства сна носили перманентный характер в виде затруднения засыпания, прерывистого и неглубокого сна и отмечались у 11 ($36,6\% \pm 6,05$) больных до лечения, которые сохранились в менее выраженной степени у 2 ($6,66\% \pm 2,58$) больных после лечения; эмоционально-волевые нарушения, требовавшие коррекции седативными препаратами, до лечения наблюдались у 21 ($70\% \pm 8,36$) больного, после лечения эти расстройства были отмечены лишь у 5 ($16,6\% \pm 4,08$) больных (таблица 3).

Нейропсихологические исследования выявили нарушения мнестических функций в виде ухудшения кривой запоминания, уменьшения объема отсроченного воспроизведения. После лечения показатели произвольного запоминания значительно улучшились (диаграмма 1).

В пробе Крепелина отмечалось увеличение количества ошибок при проведении счета и затрачено больше времени на завершение задания. Ошибки указывали на дефект пространственной ориентации счетных операций (таблица 4).

Нарушение подвижности нервных процессов проявлялись в персеверации цифр и импульсивных ответах с коррекцией, что указывало на колебания тонуса произвольного внимания и замедления скорости счетных операций. Для исследования сенсорных реакций и

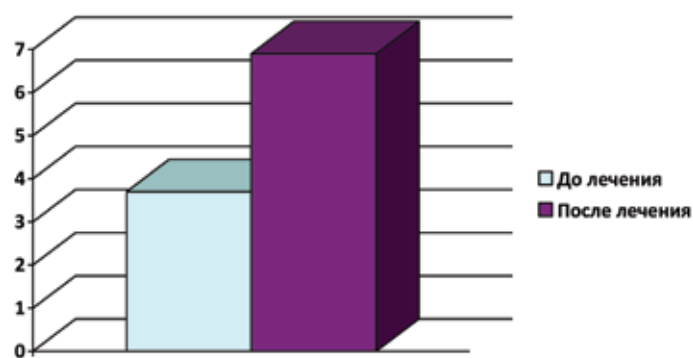


Диаграмма 1. Показатели произвольного запоминания до и после лечения у больных с НПНКМ

особенностей внимания применялась методика отыскивания чисел по таблице Шульте (таблица 5).

У пациентов определялся более низкий объем произвольного внимания, поиск чисел велся неравномерно: к середине задания затрачиваемое время на поиск чисел в каждой таблице уменьшалось, а к концу, наоборот, опять нарастало, что свидетельствует о нарастании утомления. До лечения затраченное время в среднем составило 2 минуты 37 секунд, после лечения этот показатель значительно улучшился и составил 59 секунд. Начало нарастания утомления до лечения начиналось на 1 минуте 3 секунды, после лечения это время сократилось до 47 секунд.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о положительной динамике

терапии препаратом Танакан больных с НПНКМ. Улучшилась клинко-неврологическая характеристика: снизились головные боли, головокружение, шум в ушах, эмоционально-волевые расстройства, повысились показатели памяти, внимания, умственной работоспособности. Сопоставление результатов фонового нейропсихологического исследования по методике А.Р. Лурия показало на значимое повышение объема оперативной памяти, точности внимания, ряда показателей ассоциативных проб (Крепелина, Шульте), уменьшение времени запоминания и числа ошибок в счетных операциях. Препарат Танакан может быть использован в практическом здравоохранении для улучшения клинко-неврологической симптоматики, когнитивных функций у больных с НПНКМ и качества жизни больных в целом.

Таблица 4. Показатели произвольного внимания у больных с НПНКМ до и после лечения ($P \pm m\%$)

Проба Крепелина	Частота нарушений	
	До лечения	После лечения
Количество ошибок	29($96,6\% \pm 9,83$)	4($13,3\% \pm 3,65$)
Скорость счетных операций (сек)	27($90\% \pm 9,48$)	6($20\% \pm 4,47$)

Таблица 5. Показатели пробы Шульте у больных с НПНКМ до и после лечения

	До лечения	После лечения
Затраченное время	2 мин 37 сек	59 сек
Начало нарастания утомления	1 мин 3 сек	47 сек

Список литературы находится в редакции

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2012 ГОДА:

- АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)
- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Милдронат на страже нашего интеллекта

Спикерами научно-практической конференции на тему «Цитопротекция и вазопротекция при ишемии сердца и мозга» ее организаторы из представительства АО «Grindex» в Казахстане и Центральной Азии пригласили ученых, уже хорошо знакомых казахстанским врачам, работающим в этой сфере знаний. Профессор Мехман Ниязович Мамедов из Москвы, заведует лабораторией оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ профилактической медицины РФ. Академик Ивар Янович Калвиньш из Риги, много лет возглавляет Институт органического синтеза Латвии, на всем постсоветском пространстве и далеко за рубежом известен, как создатель препарата Милдронат. Известные ученые уже не раз принимали участие в работе казахстанских конгрессов «Человек и Лекарство–Казахстан». На встречу с ними пригласили врачей из Алматы и других областей Казахстана, а также из Кыргызстана, кто претендует на получение первой и высшей врачебной категорий, и кто намерен и дальше специализироваться в кардиологической и неврологической практике.

Подобная встреча, когда сразу два мэтра современной науки, каждый – авторитет в своей отрасли, готовы поделиться накопленными знаниями и опытом, многое может дать пытливому уму. Тем более, если есть и изрядный лекторский опыт – профессор Мамедов и академик Калвиньш хорошо известны на постсоветском пространстве своей просветительской деятельностью. Тем более, что и тема мероприятия актуальнейшая – заболевания сосудов сердца и мозга, ставшие бичом для всех стран мира.

– Моя лаборатория имеет самое непосредственное отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям, – отметил профессор Мамедов, озвучив тему своего выступления «Роль корректора метаболизма в лечении когнитивных нарушений». И предупредил слушателей, что в свою лекцию, учитывая специфику собравшейся здесь аудитории, он постарался включить как можно больше данных образовательного характера, постарался сделать обзор всех применяемых при лечении этих расстройств лекарственных средств.

Нарушения когнитивных функций являются



одними из наиболее частых неврологических симптомов. Поскольку когнитивные функции связаны с интегрированной деятельностью головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Особенно часто когнитивные расстройства возникают в пожилом возрасте. По статистике от 3 до 20% лиц старше 65 лет имеют тяжелые когнитивные нарушения в виде деменции. Более лёгкие когнитивные расстройства встречаются у пожилых ещё чаще, по некоторым данным, их количество составляет от 40 до 80% в зависимости от возраста. Легкие и умеренные расстройства не особенно затрудняют профессиональную и социальную активность пациентов, но имеют преимущественно прогрессирующий характер – в 44-65% случаев в течение 5 лет они трансформируются в клинически обозначенную деменцию, преимущественно альцгеймеровского типа. Учитывая неуклонную тенденцию старения населения, делает вывод лектор, коррекция когнитивных нарушений становится крайне актуальным вопросом для неврологов, кардиологов и врачей других специальностей.

Нарушение когнитивных функций, предупреждает казахстанских коллег российский ученый, это сложный процесс, причиной которого могут быть более 100 разных по этиологии и патогенезу заболеваний головного мозга, и количество их продолжает увеличиваться. Через два десятилетия частота сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, смешанной деменции увеличится в 3 раза. По данным экспертов ВОЗ, к 2025 году число пациентов с деменцией составит 35 млн. человек. То есть, сосудистые заболевания головного мозга становятся медико-социальной проблемой всего мирового сообщества.

Остановился лектор и на диагностике когнитивных расстройств. На сегодня известно 5 скрининг-тестов, но наиболее востребована Краткая шкала оценки психического статуса – MiniMentalStateExamination (MMSE). Она используется во всем мире для оценки состояния когнитивных функций, являясь достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. Далее для подтверждения диагноза проводят лабораторные и инструментальные методы обследования.

– К сожалению, стандартный план обследования больного АГ не включает обследование головного мозга, как органа-мишени АГ, поэтому в клинической практике врач констатирует его поражение уже на этапе развития осложнений, – поделился своими наблюдениями профессор Мамедов, – а ведь артериальная гипертензия является причиной ряда тяжелых осложнений – инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, внезапной смерти, инсульта (ишемического или геморрагического), а также сосудистой деменции.

Установлена четкая корреляция между уровнем систолического АД и степенью поражения головного мозга. Появление когнитивных нарушений с возрастом закономерно, но даже в подростковом возрасте более высокий уровень АД ассоциируется со снижением ряда когнитивных функций. В рандомизированных исследованиях MSLSH установлено, что у молодых людей с АД >140/90 риск ухудшения когнитивных нарушений возрастает на 8,12%. К сожалению, с возрастом наблюдается «эффект накопления» – повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, а тяжелых – на 9%.

Вывод один: для улучшения прогноза когнитивных нарушений необходима нормализация АД по возможности на более раннем этапе.

Высокий уровень АД предрасполагает и к развитию болезни Альцгеймера – ее макси-



мальная частота наблюдается у больных, у которых за 9-15 лет до начала заболевания выявлялась АГ. Доказана прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мыслительной деятельности в 70: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция.

Сосудистая деменция, также как и инсульт (ишемический и геморрагический), является осложнением АГ. Особенно часто деменция отмечается в пожилом возрасте. Согласно популяционным исследованиям, от 5 до 20% пожилых лиц имеют деменцию.

На когнитивные нарушения влияют и такие заболевания, как ожирение, сахарный диабет. Ведь КН не всегда бывают следствием только структурного поражения головного мозга, их развитие может быть обусловлено метаболическими расстройствами, связанными с тяжелыми соматическими или эндокринными заболеваниями, или могут иметь место сочетания нескольких патологических факторов. В случае своевременной диагностики и лечения когнитивные нарушения, связанные с метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать.

Большой блок своего выступления профессор Мамедов отвел профилактике нарастания когнитивных расстройств. Первичная профилактика способствует снижению смертно-

сти на 40%, вторичная – на 28%. Цель профилактических мероприятий – уменьшить риск возникновения ишемии головного мозга. При умеренном когнитивном дефиците необходимо подключать антиоксиданты и нейротропные препараты. А при ярко выраженной клинической манифестации проводить симптоматическое лечение.

Как лечить больного с когнитивными нарушениями?

В настоящее время лишь антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции, говорит профессор Мамедов, это подтверждено в ряде многоцентровых, рандомизированных исследований (SCOPE, PROGRESS и др.). Доказана взаимосвязь повышения АД с высоким риском инсульта и когнитивными нарушениями, а инсульт, в свою очередь, увеличивает риск развития деменции на 140%. Так вот, по данным мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, антигипертензивная терапия снижает риск развития инсульта примерно на 40%.

В последние годы появились убедительные данные о благоприятном влиянии комбинации аторвастатина и антигипертензивных препаратов на снижение риска развития инсульта (результаты исследований ASCOT и CARDS). Более того, оказалось, что аторвастатин способен не только улучшать эластичность сосудов, но и оказывать нейропротективное действие. В связи с этим его комбинация с антигипертензивными препаратами для целенаправленной профилактики инсульта и когнитивных нарушений при АГ представляется вполне обоснованной. Но принципиально важно, привлёк внимание аудитории лектор, что статины эффективны только для снижения риска развития деменции, но не в ее лечении.

И если в отношении снижения риска инсульта, по данным различных мета-анализов, все основные классы антигипертензивных препаратов (за исключением β -адреноблокаторов, имеющих более слабые позиции), выглядят приблизительно одинаково, то в отношении снижения риска деменции более предпочтительными выглядят позиции блокаторов кальциевых каналов, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков, прежде всего, в силу того, что для них имеется некая доказательная база.

В последние годы исследования в области профилактики деменции сфокусировались на различных представителях АРА. Это было обусловлено тем, что этот класс препаратов все же имеет преимущество в плане профилактики инсульта и его последствий. Имеются данные о том, что сартаны не только достоверно снижают риск развития инсульта (в среднем на 25%), но и улучшают познава-



тельные функции у больных пожилого и старческого возраста с АД.

С целью улучшения когнитивных функций применяют различные группы лекарственных средств:

- Вазоактивные
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
- Препараты, нормализующие реологические свойства крови и ее микроциркуляцию
- Нейропротекторы
- Антиоксиданты
- Корректоры метаболизма.

Несмотря на широкий спектр различных ноотропных препаратов, не существует четких рекомендаций по их применению, что обусловлено сложностью нейрорхимических и нейрофизиологических процессов. Сегодня нет убедительных данных об эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы при сосудистой деменции.

В России традиционно для лечения легких КН используются такие препараты, как пирацетам, несмотря на то, что доказательная база недостаточная. Эти препараты действуют на память опосредованно – через динамическую составляющую мнестической деятельности, что предопределяет «узкий» спектр их эффективности (расстройства памяти «подкоркового» характера). Кроме этого, данные о влиянии на другие показатели когнитивной функции единичны и не внушают оптимизма.

В последнее время у пожилых пациентов с выраженными нарушениями памяти, а также при смешанной и сосудистой деменции стали широко использоваться центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил).

На сегодняшний день в России, проинформировал российский профессор, из апробированных в клинических испытаниях нейропротекторных лекарственных средств, часть препаратов не подтвердили нейропротекторный эффект, некоторые показали плацебо-эффект, другие проявили выраженные побочные действия. В странах Европейского содружества и США



требования к препаратам данной группы «жестче», в Европейских рекомендациях по лечению инсульта, к примеру, нет ни одного препарата, который был бы рекомендован с этой целью. С позиций доказательной медицины также нет нейропротекторов, рекомендованных Американской ассоциацией по проблемам инсульта. В Российской Федерации утверждены рекомендации по ранней реабилитации пациентов, перенесших инсульт, где рекомендовано подбирать препараты, основанные не только на патогенетическом механизме, но и подтвержденные клиническими данными с целью исключения нежелательных явлений.

– Сегодня среди наших врачей популярен препарат Милдронат (мельдоний) – корректор метаболизма, – рассказал М.Н. Мамедов, – Сосудистый эффект Милдроната проявляется за счет его влияния на микроциркуляцию и клетки крови: уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение деформируемости эритроцитов. Вследствие этого, Милдронат проявляет антитромботическое действие и существенно улучшает реологические свойства крови, что, в свою

очередь, является основой для нормализации нарушенного мозгового кровообращения. Однако цереброваскулярная патология сопровождается не только метаболическими нарушениями, но и расстройствами мозговой гемодинамики, вследствие этого в неврологической практике широко используется еще одна группа препаратов – вазоактивные средства. В многочисленных испытаниях Милдронат показал и вазопротекторные свойства.

Имеется достаточно большая доказательная база применения этого препарата при различных патологических состояниях с оценкой его влияния на когнитивные функции. Благодаря механизму действия, через которые реализуется положительное влияние на когнитивные функции, Милдронат:

- активирует ЦНС;
- стимулирует физическую работоспособность;
- способствует регрессу симптоматики неврологического дефицита;
- способствует нормализации мозгового кровообращения;
- участвует в перераспределении кровотока в пользу олигемической зоны;
- способствует увеличению локального кровотока;
- нормализует биоэлектрическую активность мозга;
- проявляет выраженное антиоксидантное действие.

В связи с этим российскими учеными, кардиологами совместно с неврологами было проведено многоцентровое рандомизированное исследование «Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста» (МАГНИТ). Его целью стала оценка влияния «прерывистой» и постоянной терапии Милдронатом пациентов с КН на фоне АГ в пожилом возрасте. Для таких пациентов были проведены курсовая («прерывистая»: три месяца терапии/три месяца перерыва по 500 мг/сут) и постоянная терапии на протяжении 12 месяцев Милдронатом в дозе 1000 мг/сут.

Исследование было слепым плацебо-контролируемым в параллельных группах. В него были включены 180 больных мужского и женского пола старше 65 лет с КН на фоне АГ (повышением АД >140/90 мм рт.ст.), находящихся на постоянной антигипертензивной терапии, с показателем MMSE >24 и наличием подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

В результате трехмесячной терапии Милдронатом было выявлено выраженное положительное влияние на когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ (улучшение показателей по шкалам внимания, речи, запоминания, снижения вы-

раженности тревоги, депрессии, астении).

– В исследованиях МАГНИТ прослеживается четкая корреляция между степенью повышения АД в среднем возрасте и тяжестью когнитивных нарушений в пожилом возрасте, – попытожил профессор Мамедов, – Поэтому современная эффективная антигипертензивная терапия в сочетании с ранним назначением нейропротекторов может стать основой для концепции медикаментозного предотвращения беспомощной старости.

Латышский академик Калвиньш проблему коронарных болезней и сопряженных с ними инсультов мозга, других сердечно-сосудистых заболеваний рассматривает с точки зрения своей любимой науки – биохимии.

– Как мы видим, нарушение кровообращения в мозгу вызывает дисциркуляторную энцефалопатию, инсульт, деменцию в том числе, – размышляет Ивар Янович, и активно вовлекает аудиторию в этот процесс, – Но тогда мы должны задаться вопросом: какие факторы определяют ишемию? Что такое ишемия? Это когда у нас потребление кислорода превалирует над доставкой, то есть, где-то кислорода не хватает. Как ишемия способствует развитию заболеваний ЦНС? Во-первых, это дисфункция церебрального метаболизма – если нет кислорода, то и глюкоза не может окислиться. А каким образом и где энергия производится? Как на нейронах, так и на миоцитах стенки сосудов, которые питают мозг. Если мы посмотрим, как происходит этот процесс в норме и при патологии, то в норме основной источник для всех остальных клеток, за исключением нейронов, это жирные кислоты. И если у нас есть карнитин, то жирные кислоты попадают внутрь митохондрии, и там спокойно окисляются, если есть кислород. И тогда у нас образуется много АТФ, и он исправно транспортируется из митохондрии в цитозоль, и используется для поддержания всех функций. Но если кислорода мало, то в митохондриальной матрице начинают накапливаться недоокисленные жирные кислоты, которые по своим химическим свойствам являются мылом. Мембраны – это липиды с включением протеинов в качестве каналов и рецепторов, и эти липиды просто растворяются мылом. Это ведет к тому, что происходит механическое повреждение. Но это еще не все! К сожалению, эти кислоты в активированной форме блокируют транспорт АТФ. В какой-то степени, на сколько хватило кислорода, АТФ произведен, но не доставлен. И ничего хорошего в результате не происходит.

– Какую роль в развитии заболеваний ЦНС играют биомолекулы? – ставит Ивар Янович очередной вопрос перед аудиторией, и вновь начинается поиск истины:



– Это, на мой взгляд, те уровни, которые вовлечены в энергетический метаболизм. Возьмем депрессию и захват глюкозы нейронами. Доказано, что у больных с депрессивными расстройствами существенно снижен уровень утилизации глюкозы. У пациентов с диабетом 2 типа наблюдается более выраженная атрофия гипоталамуса и других областей мозга.

К сожалению, лечение антиоксидантами (или антиконвульсантами и атипичными антипсихотическими агентами), применение которых, кстати, сопровождается увеличением массы тела, влечет за собой также усиление инсулиновой резистентности. Из-за резистентности к инсулину организм вынужден секретировать инсулина еще больше, для компенсации пониженной чувствительности к нему.

Что способствует развитию инсулиновой резистентности?

Во-первых, повышенный уровень глюкокортикоидов. Активация симпатической нервной системы играет ту же самую роль.

Чем же опасна резистентность к инсулину? Она повышает нейротоксичность кортизола по отношению к гипоталамусу, и это основной механизм, по которому изменения в эндокринном гомеостазе влияют как на настроение, так и на память. С другой стороны, гиперкортизолемика повышает инсулиновую резистентность и усиливает нарушения метаболизма и снижает память у пациента с депрессивными расстройствами. Можно сказать так: «Инсулин инсулину рознь». В периферии он играет несколько другую роль, чем в центральной нервной системе. Инсулиновая резистентность ЦНС ведет к развитию и прогрессированию де-

прессии и болезни Альцгеймера. К заболеваниям ЦНС, которые связаны с нарушением мозгового кровотока, кроме инсульта, относятся черепно-мозговая травма, нейродисциркуляторная энцефалопатия, депрессия и болезнь Альцгеймера.

Для лечения и профилактики депрессивных расстройств и болезни Альцгеймера традиционная терапия, рекомендует ученый, обязательно должна быть дополнена корректорами энергетического метаболизма, улучшающими захват и утилизацию глюкозы.

– Что же должен уметь цитопротектор, который мы хотели создать? – возвращается докладчик к началу – работе над созданием и исследованием своего «детища», – Первое – оптимизировать энергетический метаболизм, восстановить эндотелиальную функцию клетки и защитить ее от свободных радикалов.

Коррекция энергетического обмена – цель цитопротективной терапии, которая способствует снижению скорости окисления СЖК, ограничению их накопления в митохондриях, активации производства энергии через окисление глюкозы. Наиболее физиологично это делают р-FOX-ингибиторы – новый класс антиангинальных веществ. Но если первые р-FOX-ингибиторы (триметазидин) всего лишь подавляли окисление СЖК непосредственно в митохондриях, то представитель последнего поколения этой группы веществ – Милдронат (мельдоний) ограничивает транспорт СЖК к месту окисления, то есть, в митохондрии. Одновременно этот препарат способствует «сжиганию» глюкозы, активируя гены, которые ответственны за производство необходимых для этого ферментов. Кроме того, Милдронат восстанавливает нарушенный транспорт АТФ.

Обращаясь к слайдам, академик Калвиньш развивает завораживающую биохимическую картину, происходящую в нашем организме на клеточном уровне:

– Посмотрите на сечение кровеносного сосуда, у него на внутренней стенке эндотелиальной клетки есть ацетилхолиновый рецептор. Благодаря ему, наши сосуды, когда надо, расширяются, когда не надо – не расширяются. Если ввести больному Милдронат, то повышается уровень гаммабутиробетаина. Эти молекулы «салятся» на ацетилхолиновые рецепторы, открывают кальцевый канал, и по нему в клетку поступает кальций. Когда кальция становится больше, сразу начинает работать NO-синтаза, которая образует NO и цитролин. Об NO мы все время почему-то забываем, а это и молекула, и радикал одновременно. Эта молекула не так устойчива, но 5-7 секунд она живет, и за это время творит чудеса! Механизм биосинтеза NO существует в виде встроенных NO-синтаз, который работает постоянно и поддерживают гомеостаз. Часть из них – это эндотелиальные NO-синтазы, они находятся в эндотелиальных клетках и регулируют физиологический тонус сосудов. А другая «встроена» в нейронах мозга, и что же она

там делает? Заботится о том, чтобы там был постоянная концентрация NO-радикалов, не много и не мало. NO-радикал участвует в генерации импульсов пять процентов нейронов, а остальные 95% нейронов принимает команды. Так вот, если команда слишком сильная, слишком много радикалов генерируется, то эти 95 процентов восприимчивых нейронов погибают. Итог – человек становится идиотом – только что был нормальным, и в один миг перестал таким быть!

– Но чтобы понять, как лучше воздействовать на эту ситуацию, мы должны знать, что происходит при ишемической катастрофе, будь то сердце, будь то мозг – продолжает академик Калвиньш тему, но уже по курсу экстренной медицинской помощи, – Отчего умирает больной на операционном столе? К сожалению, иногда он умирает от «страха». Почему так происходит? Давайте посмотрим, какие биохимические процессы происходят в этот момент в его организме. При стрессе у нас выбрасывается адреналин и норадреналин, а при инфаркте его уровень повышен длительно свыше 72 часов. Это маленькие молекулы, а натворить могут много плохих дел – они сразу же вызывают высвобождение жирных кислот из липидов или из жировой ткани. Если концентрация СЖК превысит 1400 ммоль на литр, ваш больной умрет через 6 часов. Следовательно, на это обстоятельство надо обращать большое внимание, надо не давать больному «перепугаться до смерти».

– Но если есть глюкоза, инсулин и Милдронат, то сердце может вынести большие нагрузки! – так закончил академик Калвиньш свою лекцию казахстанским кардиологам. А затем ответил на многочисленные их вопросы.

Так как профессиональное любопытство аудитории было удовлетворено целиком и полностью, то когда и нам, журналистам, представилась возможность пообщаться с академиком Калвиньшем напрямую, мы адресовали ему вопросы общего плана, как говорится, «за жизнь»...

– Ивар Янович, Вы не первый раз в Казахстане? Мы слушали Вашу лекцию на четвертом конгрессе «Человек и лекарство» в прошлом году...

– Да, я уже несколько раз был в Казахстане – в Астане был, в Алматы, Шымкенте, и других городах.

– И какое у Вас сложилось ощущение: просвещенность нашей врачебной аудитории в отношении замечательного препарата Милдронат, повышается?

– Я думаю, что да, и я благодарен за это тем людям, которые здесь работают с врачами, и той профессуре, которая использует материалы таких конгрессов и конференций для подготовки и переподготовки врачей. Потому что, как я уже об этом говорил в докладе, Милдронат принадлежит к классу веществ, который является единственным новым классом антиангиналь-



ных средств, изобретенных за последние 25 лет. Ничего новее больше нет! Естественно, для того, чтобы он занял нужное место, нужно много-много денег вкладывать. Потому что противостоят ему исследования, в которых участвуют и по 50 тысяч, и по 100 тысяч больных. Их проводят крупные концерны, которые могут себе это позволить. А небольшие фирмы не могут проводить такие масштабные исследования, потому что никто за это не платит.

– И Вы выполняете миссию просветителя?

– В известной степени, да. Потому что мне приходится читать лекции врачам, хотя я сам по профессии не врач, я занимаюсь медицинской химией 40 лет, преподаю, как в вузах Латвии, так и в вузах других стран, и в основном, будущим медикам. Я также являюсь председателем Фармационного совета нашего медицинского института в Риге. Так что с врачами я очень тесно сотрудничаю, и в моем отделе много врачей работает.

– Когда нашим казахстанским врачам ждать Вас в следующий раз, и в каком городе?

– Это не от меня зависит, а от устроителей таких конференций. Меня пригласили к вам еще на одну конференцию в конце апреля, но я, к сожалению, не смогу приехать, так как такие поездки мне приходится планировать примерно за год. Но на следующий год обязательно приеду, если получу приглашение заранее! Мне очень нравится здесь. Некоторым кажется, ну что там, в Азии, наверняка, нет хороших врачей? А это совершенно не так! Я многих ваших коллег знаю, у них великолепная подготовка, думаю, они умеют подготовить хороших учеников. Так что я высокого мнения о казахстанских врачах. Другое дело, хватает ли всегда оборудования, есть ли деньги на его приобретение, все это влияет на качество ме-

добслуживания. А в уровне подготовки ваших врачей сомнений нет.

– Вы говорили на лекции о том, что Россия проводит исследования по Милдронату, а в Казахстане проводились такие исследования?

– В Казахстане, как мне рассказывали раньше, тоже проводились такие исследования, только сегодня на конференции почему-то никто не докладывал об этом. Я только что слышал от одного вашего профессора, что у нее идут исследования по неврологии. Накануне этой конференции я был в Кыргызстане, на встрече присутствовали ученые из Казахстана, и они тоже рассказывали, что проводят такие исследования. Но для меня, видите ли, Милдронат – это день вчерашний, мы с ним занимаемся только для уточнения механизмов действия. Сейчас мы завершили работу над Милдронатом второго поколения, и переключились на третье поколение. Ученые идут несколько в авангарде таких процессов, ведь пока «подтянутся» клинические исследования, пройдут годы.

– Милдронат второго и третьего поколения будет представлен с тем же названием?

– Не думаю, там есть один продукт новый, который относится к тому же ряду, он, может быть, не столь революционный, но тоже интересный, это Милдронат GX. Оба эти продукты – последователи нашего первого Милдроната, и они находятся в портфеле компании Grindex с которой мы давно и успешно сотрудничаем.

– Спасибо, Ивар Янович, до следующих встреч в Казахстане!

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В РК

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

24-25 ноября Алматы

26 ноября Шымкент

Направления Конгресса:

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

Ведущие
ученые
Казахстана,
России,
Украины

Лекции, мастер-классы,
круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор



Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение



Суховерская О.

Кафедра неврологии и медицинской генетики,
Исследовательский центр Toorip, Медицинский факультет
Университета Альберта, г. Эдмонтон, Канада

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное нейродегенеративное заболевание, поражающее 1% популяции в возрастной группе старше 60 лет [1].

Паркинсонизм может наблюдаться при ряде различных заболеваний и может быть разделен на вторичный паркинсонизм (лекарственно-индуцированный, токсический, посттравматический) и другие нейродегенеративные заболевания. Важно выявлять заболевания, которые поддаются лечению, а также искать «красные флаги», которые предполагают альтернативные диагнозы. Подкомитет по стандартам качества Американской академии неврологии [3] заключил, что развитие следующих симптомов в течение 2 лет после постановки диагноза паркинсонизма: ранние падения, заметная вегетативная дисфункция, симметричные двигательные расстройства, плохой терапевтический эффект леводопы и отсутствие тремора – наводит на мысль о другом нейродегенеративном заболевании.

Диагноз БП может быть неясным на ранних стадиях заболевания. Время и повторные осмотры – наилучшие методы для постановки правильного диагноза. Лабораторные тесты и методы нейровизуализации используются не для того, чтобы подтвердить диагноз идиопатической БП, а для того, чтобы исключить другие заболевания [3].

Первоначальная терапия болезни Паркинсона

Принятие решения о начале фармакологической терапии у больных БП должно быть индивидуальным. Задачами первоначальной терапии являются уменьшение двигательных расстройств и улучшение качества жизни больного, при этом не вызывая побочных эффектов. Факторы, которые влияют на это решение, включают: вовлекают ли симптомы доминантную руку, трудности больного, способность про-

должить работу и/или участвовать в таких мероприятиях, как хобби.

Лекарственные препараты, эффективные для симптоматического лечения:

1. Ингибиторы МАО-B: разагилин; селегилин.
2. Леводопа: обычного высвобождения; пролонгированного действия.
3. Агонисты дофамина: прамипексол; ропинирол; ротиготин; бромкриптин; каберголин.
4. Амантадин.
5. Антихолинергические препараты.

Нейропротекция

Одной из крупнейших областей для исследований при болезни Паркинсона и той, которая представляет значительный интерес для пациентов, является поиск лече-

ния, которое может замедлить или остановить дальнейшее развитие болезни. В настоящее время нет никаких определенных доказательств того, что какие-либо лекарственные препараты или натуропатические вещества могут модифицировать прогрессирование болезни [8]. Результаты недавно завершеного исследования разагилина говорят о модификации болезни при применении данного препарата в дозировке 1 мг в день [9]. Это заключение является интригующим, но остается спорным, поскольку результаты были получены только при использовании низкой дозировки.

Прогрессирование болезни

Приблизительно у 50% больных развиваются флуктуации в течение 5 лет после начала терапии леводопой [10, 11]. К факторам риска относятся: более молодой возраст начала болезни, более тяжелое течение за-



болевания и прием высоких доз леводопы [5].

Двигательные флуктуации, связанные с прогрессированием болезни Паркинсона:

1. Снижение эффективности.
2. Появление off-периодов:
 - ухудшение в конце периода действия препарата;
 - off-дистония;
 - другие off-симптомы — чувствительные, когнитивные, вегетативные.
3. Дискинезия:
 - на пике дозы;
 - двухфазность (дискинезия — улучшение — дискинезия);
 - off-период/on-период с дискинезией.
4. On-off-эффекты.

До недавнего времени флуктуации в конце периода действия препарата рассматривались в первую очередь как двигательное явление. До 70% больных с флуктуациями испытывают недвигательные симптомы при окончании действия препарата [12]. Недвигательные off-периоды могут так же инвалидизировать, как двигательные off-периоды, а в некоторых случаях в еще большей степени. Их можно разделить на 3 основные категории: когнитивные/психиатрические, чувствительные и вегетативные. В категории когнитивных/психиатрических расстройств: тревога, дисфория, замедленность мышления и утомляемость являются наиболее распространенными симптомами. Наиболее частые сенсорные проявления включают боль, акатизию и дизестезию. Распространенными вегетативными симптомами являются повышенное потоотделение, приливы, вздутие живота и одышка.

Лечение флуктуаций требует тщательной корректировки и использования комбинированной терапии. При проведении доказательного обзора литературы [13] сделано заключение, что для лечения off-периодов могут применяться энтапон и разагилин (уровень доказательств А) 1 и агонисты допамина (уровень доказательств В). Ни

одна комбинация этих препаратов не показала себя более эффективной, чем другая. Для лечения дискинезии используется амантадин (уровень доказательств С). Как в данном литературном обзоре, так и в предыдущем [7] препараты леводопы пролонгированного действия не показали себя более эффективными в лечении двигательных расстройств и флуктуаций по сравнению с препаратами леводопы обычного высвобождения.

По мере прогрессирования болезни лечение становится более сложным, так как продолжительность действия леводопы становится короче. Дискинезия становится более выраженной и более продолжительной, вызывая значительную инвалидизацию. Лечение таких больных является искусством, основанным на опыте врача.

Стратегии по оптимизации лечения на поздних стадиях заболевания

1. Комбинированная терапия: как правило, больные принимают леводопу небольшими, но частыми дозировками в сочетании с агонистом допамина, ингибитором COMT и/или ингибитором MAO-B для обеспечения более постоянного уровня медикаментов в крови. Амантадин добавляется для уменьшения дискинезии.

2. Высокие дозировки агонистов допамина: использование время от времени более высоких, чем рекомендуется, доз агонистов допамина позволяет уменьшить выраженность флуктуаций.

3. Замена агониста допамина: если больной в течение длительного периода времени был на одном агонисте допамина, эффективность которого уменьшилась, улучшение может быть достигнуто путем замены его на другой агонист допамина.

4. Использование дневников: ведение точных дневников полезно для лучшего понимания двигательных флуктуаций в течение дня как для врача, так и для пациента. Проведение тренингов для больных и медицинского персонала имеет

важное значение для точной идентификации on- и off-периодов и дифференциации тремора от дискинезии. Более глубокое понимание типа флуктуаций и того, когда они случаются, позволяет оптимизировать лекарственную терапию.

5. Диета с низким содержанием протеина: соблюдение такой диеты способствует улучшению как абсорбции леводопы в ЖКТ, так и ее центрального транспорта. Некоторые больные любят употреблять специфическую пищу с высоким содержанием протеина, при этом зная, что будут off-симптомы после еды [14].

6. Дуоденальная инфузия леводопы: у больных со значительными флуктуациями можно добиться улучшения путем постоянных инфузий леводопы.

7. Консультации больных: пациенты должны понимать преимущества лекарственных препаратов, а также ограничения, вызванные заболеванием. Полезно участие в группах поддержки больных болезнью Паркинсона.

Когда лекарственная терапия становится малоэффективной, должна быть рассмотрена возможность хирургического лечения, в частности глубокой мозговой стимуляции субталамического ядра [13].

Альтернативные методы лечения

Более 40 % больных болезнью Паркинсона используют различные формы альтернативного лечения [15]. Они могут быть разделены на методы мануальной терапии (акупунктура, хиропрактические и остеопатические манипуляции, лечебная физкультура, массаж и логопедия) и добавок (пищевые и витаминные добавки, гомеопатические препараты). Польза большинства этих методов описана в сообщениях или при описании клинических случаев; исследования, соответствующие классу I по этой теме, чрезвычайно лимитированы [8].

В одном из исследований была показана эффективность лечебной

физкультуры, которая может улучшить двигательные функции (в комбинации с фармакологическим лечением) и уменьшить риск падений. Лечебная физкультура позволяет также повысить плотность костей (больные болезнью Паркинсона имеют повышенный риск развития остеопороза и переломов костей) [8, 16]. Таким образом, регулярные занятия лечебной физкультурой у больных болезнью Паркинсона должны рекомендоваться на всех стадиях болезни. Логопедия полезна в качестве дополнительной терапии при лечении гипофонии [8].

Предыдущее исследование показало, что при посещении невролога не двигательные симптомы не всегда распознаются и не всегда точно диагностируются [20]. Все больные должны быть регулярно опрошены на предмет наличия не двигательных симптомов, так как при наличии многих из этих симптомов доступно симптоматическое лечение. Важно также помнить, что некоторые из не двигательных проявлений могут быть частью off-периодов, в связи с чем полезна коррекция допаминергической терапии.

Проблемы нарушения сна имеют мультифакториальный характер и возникают в результате ночных off-периодов, никтурии и неассоциированных проблем, связанных с возрастом, таких как приступы апноэ во сне [21]. Больные с нарушением сна часто жалуются на дневную сонливость [22].

По оценкам, до 80% больных БП имеют вегетативные симптомы. Эти симптомы могут приводить к значительной инвалидизации [4, 18, 23–25].

Боль является частым проявлением болезни Паркинсона. Причины боли могут быть различны, например: ригидность, утренняя дистония стопы или мышечные судороги. Болевые ощущения, не связанные с каким-либо сопутствующим заболеванием, обычно локализуются на наиболее пораженной стороне тела и возникают главным образом во время off-периодов [26].

Утомляемость является частым симптомом у больных БП (в настоящее время на этом акцентируется все больше внимания). В нескольких недавних исследованиях отмечалось улучшение при применении модафинила и мексилетина у этих больных [27–29].

Нейропсихиатрические расстройства

Депрессия – наиболее частое психическое осложнение при болезни Паркинсона [27, 30]. Психосоциальная поддержка и консультирование играют важную роль в ведении больных при депрессивных реакциях на момент постановки диагноза. Однако депрессия при болезни Паркинсона часто ассоциируется с нейротрансмиттерными изменениями и может быть необходимо фармакологическое лечение. В практических параметрах, основанных на имеющихся доказательствах, амитриптилин оказался эффективным при лечении депрессии у больных болезнью Паркинсона (уровень доказательств C) [31]. Однако использование амитриптилина может быть ограниченным из-за антихолинергических побочных эффектов. На практике селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в настоящее время наиболее широко используемая группа препаратов для лечения депрессии при болезни Паркинсона. Несмотря на то что имеется много открытых (не слепых) исследований и описаний клинических случаев, информирующих об эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности этой группы препаратов пока нет [27, 31].

Ингибиторы МАО-А не должны назначаться совместно с леводопой из-за потенциального риска развития тяжелой артериальной гипертензии и/или серотонинового синдрома. Риск развития серотонинового синдрома при комбинированном использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов МАО-В

(селегилин, разагилин) является низким [32].

Лекарственно-индуцированные расстройства. Разнообразные психические расстройства могут возникать в результате использования допаминергической терапии, используемой для лечения двигательных симптомов при болезни Паркинсона. К ним относятся расстройства импульсного контроля, в том числе патологическая склонность к азартным играм, гиперсексуальность и aberrантное сексуальное поведение [32–35]. Хотя точная распространенность неизвестна, постулируется, что расстройства импульсного контроля встречаются у более чем 10 % больных болезнью Паркинсона и преимущественно ассоциируются с агонистами допамина, чем с леводопой. Снижение дозировки, отмена или замена агонистов допамина могут уменьшить эти расстройства. В тяжелых случаях может быть необходим мультидисциплинарный подход с психиатрическим вмешательством и добавлением антипсихотических препаратов, таких как кветиапин.

У других больных поведенческие отклонения, такие как гипомания, мшелоимство (страсть к собиранию





ненужных вещей) и чрезмерное злоупотребление допаминергической терапией, являются результатом *синдрома дисрегуляции допамина* [36, 37].

Психозы, включающие галлюцинации, бред и спутанность сознания, поражают почти треть больных БП и являются предикторами когнитивного ухудшения. Сопутствующие заболевания, такие как инфекции мочевых и дыхательных путей или дегидратация, могут вызывать галлюцинации и спутанность сознания, и их лечение должно быть агрессивным [38]. Если не было выявлено каких-то других причин, причиной психозов является болезнь Паркинсона; в этом случае показаны стратегии, направленные на уменьшение полипрагмазии. Антихолинергические препараты, а также такие препараты, как селегилин, амантадин и агонисты допамина пролонгированного действия, чаще всего вызывают спутанность сознания и психозы. Стандартная леводопа (леводопа обычного высвобождения) лучше переносится по сравнению с леводопой пролонгированного действия. В случае наличия психозов противопаркинсоническая терапия должна быть упрощена и требуется применение минимально эффективных дозировок леводопы обычного высвобождения. Если галлюцинации и психозы сохраняются, может быть оправдано осторожное использование атипичных нейролептиков, таких как клозапин (уровень доказательств В) и кветиапин (уровень доказательств С) [27, 31]. Лечение атипичными нейролептиками должно начинаться с низких дозировок, так как у больных БП очень маленькие дозы обычно эффективны и эти больные очень чувствительны к побочным эффектам [39].

Деменция развивается у более чем 70% больных болезнью Паркинсона и является одним из основных показателей инвалидизации больных. Развитие деменции отчасти связано с распространением телец Леви в кору головного мозга, тем не менее причина развития деменции,

вероятнее всего, многофакторная, развитию деменции способствуют такие факторы, как старческий возраст и сопутствующие заболевания (в особенности лакунарные инфаркты).

Несмотря на ограничения, связанные с небольшим количеством исследований, и донепезил, и ривастигмин показали невысокие результаты при лечении деменции у больных болезнью Паркинсона (уровень доказательств В) [31]. Ривастигмин к тому же может усугубить тремор.

Для получения дальнейших рекомендаций по медицинской и мультидисциплинарной помощи на всех стадиях болезни Паркинсона, пожалуйста, обратитесь к директивам NICE [40].

Паркинсонические нейродегенеративные синдромы

Паркинсонические нейродегенеративные заболевания в настоящее время наиболее удачно классифицированы в соответствии с лежащими в основе патологическими отклонениями и накоплением специфических протеинов на две основные категории: синуклеинопатии (болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви) и таупатии (прогрессивный надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация). В этой статье будут обсуждаться только те заболевания, которые представлены преимущественно паркинсонизмом. Особенности, которые отличают эти заболевания от болезни Паркинсона, уже упоминались [3, 41]. Утвержденные директивы по диагностике прогрессирующего надъядерного паралича, мультисистемной атрофии и деменции с тельцами Леви в настоящее время широко используются [42–44]. Несмотря на то, что методы нейровизуализации не выявляют патологии при болезни Паркинсона, специфические МРТ-изображения могут быть полезными для подтверждения диагноза мультисистемной атрофии, про-

грессирующего надъядерного паралича, деменции с тельцами Леви и кортикобазальной дегенерации [45].

Мультисистемная атрофия может быть разделена на 3 основные формы: мозжечковую, паркинсоническую и вегетативную, но имеется значительное перекрытие симптоматики среди этих трех форм [46, 47] (табл. 3). Прогрессирующий надъядерный паралич начинается как классическая таупатия, но может быть также атипичное начало без надъядерного паралича зрения, застываний при ходьбе, проявлений деменции и афазии или перекрытие симптомов с кортикобазальной дегенерацией [49, 50]. В целом эти заболевания имеют тенденцию более быстрого прогрессирования, чем болезнь Паркинсона. Наконец следует отметить, что некоторые формы спинально-церебеллярных атаксий (SCA 2, 3, 17), а также болезнь Гентингтона могут начинаться преимущественно с паркинсонизма. Необходимо генетическое тестирование при установлении аутосомнодоминантного семейного анамнеза болезни Паркинсона.

Не имеется никакого специфического лечения прогрессирующего надъядерного паралича, мультисистемной атрофии и связанных с ними заболеваний. Для лечения может быть использована леводопа, так как у до 30% больных отмечается улучшение, а у некоторых из них даже развиваются индуцированные леводопой дискинезии. Необходимо проводить лечение вегетативных, нейропсихиатрических и когнитивных расстройств; применяются те же методы, что и рассмотренные выше при болезни Паркинсона. Лечение таких симптомов, как боль, дисфагия, затруднения ходьбы и нарушение равновесия, должны рассматриваться в междисциплинарной клинической среде.

*Международный
неврологический журнал,
6 (44) 2011*

Статья опубликована
в сокращенном виде

Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекс) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона



Левин О.С.¹, Бойко А.Н.², Нестерова О.С.³, Отческая О.В.⁴, Журавлева Е.Ю.⁵, Артемова И.Ю.⁶, Хозова А.А.⁷, Исмаилов А.М.⁸, Лисенкер Л.Н.⁹, Вдовиченко Т.В.¹⁰, Ротор Л.Д.¹¹, Ганжула П.А.¹², Иванов А.К.

¹Российская медицинская академия последипломного образования; ²Российский государственный медицинский университет; ³поликлиника №69; ⁴поликлиника №9; ⁵поликлиника №26; ⁶поликлиника №42; ⁷поликлиника №102; ⁸поликлиника №107; ⁹поликлиника №157; ¹⁰поликлиника №180, Москва; ¹¹поликлиника №230, Зеленоград; ¹²клинико-диагностический центр №1, Москва

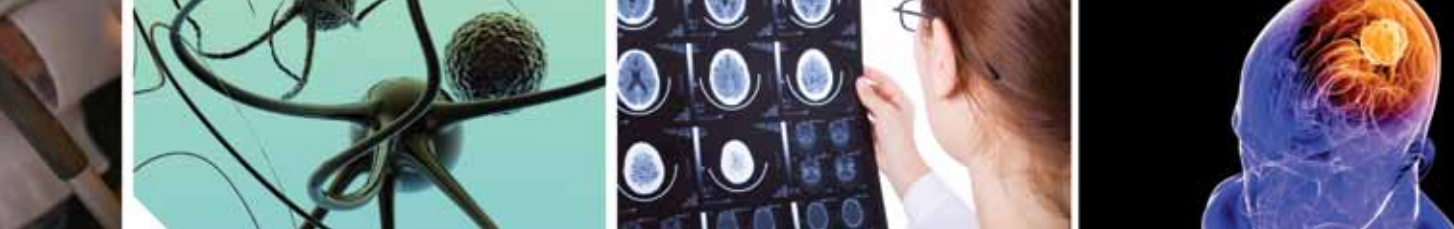
Проведено открытое 6-месячное исследование влияния агониста D2/D3 дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекс) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В исследование, названное МИРАЖ, были включены 98 пациентов с БП в возрасте от 42 до 75 лет (средний – 63,2±10,2 года). Оценка по шкале Хен и Яра колебалась от 1 до 4 баллов и в среднем составила 2,5±0,8 балла. Препараты леводопы в средней дозе 351,2±279,4 мг принимали 70% пациентов, моторные флуктуации имели 62% пациентов и 43% пациентов – дискинезии. Прамипексол назначался в возрастающей дозе до 3 мг в сутки (средняя доза составила 2,1 мг в сутки). Общая продолжительность лечения – 6 мес.

К концу исследования на фоне приема прамипексола отмечено уменьшение тремора покоя на 54%, постурального и кинетического тремора, оцениваемого с помощью соответствующих пунктов UPDRS и спирографии на 50 и 15% соответственно. Одновременно на 56% снизилась выраженность симптомов депрессии, оцениваемых с помощью шкалы Монтгомери-Асберг и модифицированной гериатрической шкалы депрессии (GDS-15). Отмечены статистически значимое ослабление моторных флуктуаций и дискинезий, тогда как когнитивные функции пациентов не претер-

пели существенной динамики. Клинически значимый эффект в виде ослабления моторных или немоторных симптомов отмечен у 83% пациентов и не зависел от длительности заболевания, тяжести двигательного дефекта, выраженности аффективных и когнитивных нарушений. Отмечена удовлетворительная переносимость препарата, в том числе лицами старше 70 лет. Показано, что прамипексол улучшает качество жизни пациентов с БП как за счет уменьшения основных симптомов паркинсонизма, так и за счет влияния на симптомы, относительно резистентные к

препаратам леводопы, такие как постуральный и кинетический тремор и депрессия, причем данный клинический эффект стойко сохраняется на протяжении как минимум 6 мес.

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых частых дегенеративных заболеваний головного мозга, неуклонно ведущее к инвалидизации больных как за счет двигательных симптомов, так и за счет широкого спектра немоторных проявлений. Внедрение в клиническую практику на рубеже 60-х и 70-х гг. препаратов леводопы способствовало значительному



регрессу основных двигательных проявлений БП, увеличению периода активной жизнедеятельности больных и их выживаемости [2]. Тем не менее, сохраняется потребность в новых препаратах, которые позволили бы снизить риск развития флюктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих у большинства больных, начинающих принимать леводопу, способствовали бы коррекции уже развившихся осложнений длительной терапии леводопой, а также дрожательного гиперкинеза, аксиальных двигательных нарушений и моторных проявлений заболевания, которые относительно резистентны к дофаминергической терапии. Особое значение имеет разработка подходов к лечению аффективных и когнитивных нарушений, которые развиваются у большинства больных БП и оказывают негативное влияние на качество их жизни [3, 11].

В ранее проведенных исследованиях [4, 5, 7, 16, 22, 25, 28] было показано, что прамипексол (мирапекс) – синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов нового поколения, преимущественно действующий на D3 и D2 дофаминовые рецепторы, может действовать на симптомы, относительно резистентные к препаратам леводопы, в частности на тремор и депрессию. Однако выраженность и природа данного эффекта, его способность улучшать качество жизни до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Ранее сообщалось о результатах первого (3-месячного) этапа открытого исследования МИРАЖ (название от выделенных букв – влияние МИрапекса на тРемор, Аффективные нарушения и качество Жизни), проводимого в паркинсонологических кабинетах окружных неврологических отделений Москвы [6].

Целью исследования МИРАЖ явилась оценка влияния прамипексола (мирапекса) на различные

типы тремора (тремор покоя, постуральный, кинетический), состояние аффективных функций и качество жизни, связанное со здоровьем, у больных БП. В данной публикации приводятся результаты законченного 6-месячного исследования.

Материал и методы

Первоначально в исследование были включены 98 больных (52 мужчины и 46 женщин) с клинически достоверным диагнозом БП (согласно критериям Банка головного мозга Общества БП Великобритании, 1988 [15]), которые ранее не принимали леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов, либо принимали их, но нуждались в усилении противопаркинсонической терапии. Возраст пациентов колебался от 42 до 75 лет (в среднем $63,2 \pm 10,2$ года), при этом 20% от исследуемой когорты составили пациенты старше 70 лет.

Оценка по шкале Хен и Яра [17] колебалась от 1 до 4 баллов и в среднем составила $2,5 \pm 0,8$ балла. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие у них тремора покоя, сопровождавшегося или не сопровождавшегося постуральным дрожанием.

Критериями исключения явились паркинсонизм другой природы (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистый или лекарственный паркинсонизм), наличие выраженных когнитивных нарушений (деменции) и оценка по Краткой шкале психического статуса менее 25 баллов, психотические нарушения в настоящее время или в анамнезе, тяжелая депрессия с суицидальными намерениями, требующая приема антидепрессантов, гиперчувствительность к прамипексолу, наличие других сопутствующих неврологических заболеваний, способных повлиять на оценку эффективности и безопасности, либо серьезных или нестабильных соматических за-

болеваний (тяжелых заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек).

Препараты леводопы принимали 70% пациентов (в средней дозе $351,2 \pm 279,4$ мг); 62% пациентов имели моторные флюктуации и 43% – дискинезии. У 23% пациентов прамипексол был назначен вместо ранее применявшегося пририбедила. 30% пациентов принимали также амантадин в дозе от 100 до 400 мг в сутки. Прамипексол назначался в возрастающей дозе в качестве монотерапии и в комбинации с другими противопаркинсоническими средствами. Период титрования дозы варьировал от 3 до 5 нед: в течение 1-й недели доза составляла 0,125 мг 3 раза в день, в течение 2-й недели – 0,25 мг 3 раза в день, в течение 3-й недели – 0,5 мг 3 раза в день; при недостаточном эффекте проводилось дальнейшее повышение дозы до 1 мг 3 раза в день (на 4-й и 5-й нед). Период приема избранной поддерживающей дозы (0,5 или 1 мг 3 раза в день) составлял 20 нед; общая продолжительность лечения – 6 мес.

Для общей оценки эффективности прамипексола применялась Шкала общего клинического впечатления врача (CGI), предусматривавшая 5 градаций: значительное улучшение (3 балла), умеренное (удовлетворительное) улучшение (2 балла), незначительное (неудовлетворительное) улучшение (1 балл), отсутствие динамики (0 баллов), ухудшение (–1 балл). Оценка выраженности различных вариантов дрожательного гиперкинеза проводилась по соответствующим пунктам III части унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) [13].

Выраженность тремора покоя оценивалась по пункту 20 III части UPDRS, выраженность постурального тремора – по пункту 21.

Для оценки кинетического тремора применялся метод спирографии: пациентам предлага-

лось нарисовать каждой рукой по отдельности архимедову спираль, «встроив» ее в нарисованный круг диаметром 10 см с центром, начиная от центра, обозначенного точкой. Оценка проводилась по визуальному рейтинговому принципу в соответствии с рекомендациями P. Bain, L. Findley [8]. Спираль, нарисованная каждой рукой, оценивалась отдельно, но затем оценка усреднялась. Оценка клинических флюктуаций проводилась по пункту 39, а оценка дискинезий – по пункту 33 IV части UPDRS. Оценка двигательных нарушений проводилась при включении в исследование (до начала приема препарата), после завершения титрования дозы, а также через 3 и 6 мес. Влияние прамипексола на симптомы депрессии оценивалась с помощью шкалы Монтгомери-Асберг [23], предусматривающей оценку аффективного статуса пациента врачом, и модифицированного варианта гериатрической шкалы депрессии (GDS-15) [6, 31], представляющий собой опросник для пациента. Модифицированный вариант GDS-15 предусматривал вместо дихотомических ответов «да» или «нет» на поставленные вопросы возможность более градуальных ответов, устроенных по визуальному аналоговому принципу. При ответе на каждый из 15 вопросов пациентам предлагалось отметить на отрезке длиной 10 см, крайние значения которого обозначались как «полностью согласен» и «абсолютно не согласен», точку, которая максимально соответствует их состоянию в данный момент. Более высокая оценка по модифицированному варианту GDS-15 соответствовала меньшей выраженности депрессии.

Оценка влияния прамипексола на когнитивные нарушения проводилась с помощью краткой шкалы психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE [14]), теста на фонетическую речевую активность, теста «рисование часов» [1]. Влияние прамипексола на качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с помощью шкал PDQ-8 [19] и EQ-5D (EuroQoL) [12]. При применении EQ-5D пациентам предлагалось оценить состояние своего здоровья по визуальной аналоговой шкале, которая была маркирована от 0 (наихудшее возможное состояние здоровья) до 100 (наилучшее возможное состояние здоровья). Исследование когнитивных и аффективных нарушений, а также качества жизни проводилось до начала приема препарата, через 3 и 6 мес.

Первичными конечными точками исследования явились уменьшение дрожательного гиперкинеза, оцениваемого по соответствующим пунктам III части UPDRS и с помощью спирометрии, а также уменьшение симптомов депрессии, оцениваемой по шкале Монтгомери-Асберг и модифицированной версии GDS-15.

Вторичными конечными точками были улучшение состояния пациентов по CGI, уменьшение выраженности моторных флюктуаций и дискинезий, оцениваемых с помощью соответствующих пунктов IV части UPDRS, улучшение когнитивных функций (по данным нейропсихологического тестирования) и качества жизни пациентов, связанного со здоровьем, оцениваемого с помощью шкал PDQ-8 и EQ-5D.

Статистическая обработка про-

водилась с использованием дискриптивных методов и модели ANOVA. Оценка изменения показателей в сравнении с исходным и промежуточными уровнями проводилась с помощью *t*-теста. Для оценки факторов, влияющих на эффективность препарата, проводился корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена. Статистическая обработка осуществлялась с помощью стандартного программного пакета Statistica 7.

Результаты

Завершили 6-месячное исследование 89 (90,8%) пациентов, при этом только 2 пациента выбыли из исследования в связи с побочными эффектами (тошнота, галлюциноз), остальные – по причинам, не связанным с исследуемым препаратом.

Динамика доз прамипексола и леводопы представлена в табл. 1. Средняя доза прамипексола к концу исследования составила 2,0 мг в сутки; средняя доза леводопы в начале исследования была снижена на 4%, но к концу исследования вновь была повышена, превысив исходный уровень на 7%; 4 пациентам в течение исследования леводопы была назначена дополнительно: одному в первые 3 мес исследования, 3 – в период с 3-го по 6-й мес исследования. У 4 пациентов минимальная доза леводопы (150-200 мг в сутки) после начала лечения прамипексолом была отменена, причем лечение леводопой не возобновлялось до конца исследования. У 10 пациентов доза леводопы была снижена на 100-150 мг в сутки. Доза леводопы была увеличена к концу исследования на 100-150 мг/сут у 9 пациентов (10% от числа завершивших исследование).

Таблица 1. Изменение средних доз прамипексола и леводопы в ходе исследования

Препарат	Суточная доза, мг			
	исходная	1-й мес	3-й мес	6-й мес
Леводопы	351,2±279,8	336,7±284,3	343,2±279,2	375,0±278,5
Прамипексол	-	1,6±0,9	2,1±1,0	2,0±0,9

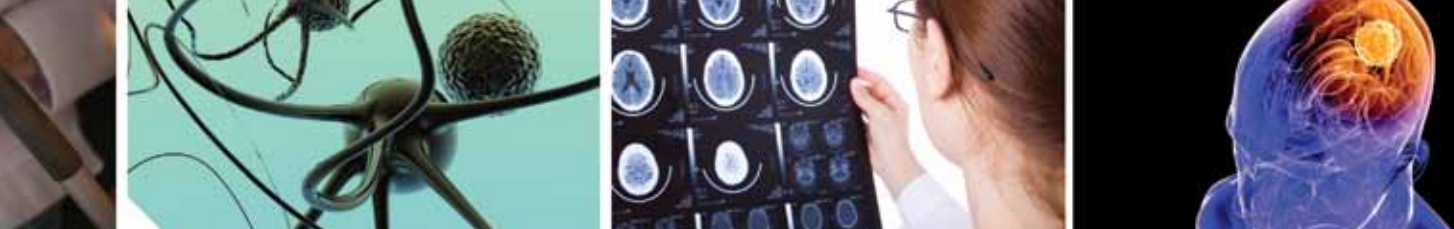


Таблица 2. Динамика двигательных симптомов (баллы) на фоне приема прамипексола ($M\pm\delta$)

Симптом	Исходный уровень	1-й мес	3-й мес	6-й мес
Тремор				
покоя	6,4±3,5	5,0±3,4*	3,0±2,6*	2,9±2,5*
постуральный	2,4±1,7	2,1±1,7*	1,5±1,3*	1,2±1,7*
кинетический	4,6±3,2	4,2±3,2	3,2±2,6*	3,9±0,9*
(спирография)				
Моторные флюктуации	1,2±1,0	1,0±1,0	0,7±0,7*	0,6±0,6*
Дискинезии	0,9±1,0	0,7±1,0	0,3±0,6*	0,4±0,5*

Примечание. * — различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p<0,05$).

Таблица 3. Динамика аффективных, когнитивных нарушений и качества жизни на фоне приема прамипексола ($M\pm\delta$)

Шкала, тест	Исходный уровень	3-й мес	6-й мес
Аффективные нарушения			
Модифицированная GDS-15, баллы	51,8±32,8	74,0±32,8*	80,5±30,3*
Шкала Монтгомери-Асберг, баллы	15,7±7,8	9,1±5,8*	7,8±5,2*
Когнитивные нарушения			
MMSE, баллы	27,4±2,1	27,9±1,9	27,2±3,1
Рисование часов, баллы	8,4±3,0	8,5±2,8	7,7±2,6
Фонетическая речевая активность, число ассоциаций	9,7±4,6	11,0±5,4*	10,2±5,8
Качество жизни			
PDQ-8, баллы	19,8±6,6	13,4±7,7*	12,9±8,8*
EQ-5D, баллы	38,6±17,5	53,6±17,8*	58,9±19,3*

Примечание. * — различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p<0,05$).

При включении в исследование у 4% пациентов тремор покоя исходно был незначительным, у 40% — умеренным, у 32% — выраженным, у 24% — резко выраженным.

Постуральный тремор у 29% пациентов был незначительным или отсутствовал, у 44% был умеренным, у 27% — выраженным. Динамика тремора в ходе исследования представлена в табл. 2. Улучшение, достигнутое в первые 3 мес исследования, стойко сохранялось к концу 6-го месяца. К концу исследования выраженность тремора покоя уменьшилась по сравнению с исходным уровнем в среднем на 54%, выраженность постурального тремора — на 50% ($p<0,01$). Степень уменьшения кинетического тремора, оцениваемого с помощью спирографии, к концу исследования несколько снизилась (до 15%), но, тем не ме-

нее, различие с исходным уровнем осталось статистически достоверным ($p<0,01$). Динамика выраженности тремора не зависела от изменений дозы леводопы в течение всего исследования.

Столь же стойким оказалось и влияние на флюктуации и дискинезии (см. табл. 2). Эффект, достигнутый в первые 3 мес, стойко сохранялся в последующие 3 мес. При первоначальном исследовании симптомы депрессии отсутствовали или были незначительными (по данным шкалы Монтгомери-Асберг) у 46 (50%) пациентов (оценка не более 15 баллов), у 34 (37%) были легкими (16-25 баллов) и у 11 (13%) — умеренными (26—30 баллов). Динамика симптомов депрессии в ходе исследования по данным шкалы Монтгомери-Асберг и модифицированного варианта GDS-15 пред-

ставлена в табл. 3.

Степень уменьшения выраженности депрессии, достигнутая в первые 3 мес (34%), в последующие 3 мес увеличивалась до 55% (по данным GDS-15) и 51% (по шкале Монтгомери-Асберг; $p<0,01$). Уменьшение симптомов депрессии не коррелировало с изменением дозы леводопы, уменьшением тремора, моторных флюктуаций и дискинезий. У пациентов с умеренными проявлениями депрессии (оценка по шкале Монтгомери-Асберг более 26 баллов) отмечался более выраженный положительный эффект: исходный показатель по шкале Монтгомери-Асберг составил 27,5±1,7 балла, по шкале GDS-15-30,3±16,6 балла, к концу исследования указанные показатели составили соответственно 12,6±4,9 и 70,2±21,6 балла.

Уменьшение выраженности

симптомов депрессии составило соответственно 56 и 57% ($p<0,01$), оно не зависело от динамики дозы леводопы в течение всего исследования.

По данным нейропсихологического тестирования, на фоне приема прамипексола не отмечено достоверного изменения как общего состояния когнитивных функций, оцениваемого с помощью MMSE, так и отдельных когнитивных функций. Отмеченное к концу 3-го месяца увеличение речевой активности оказалось нестойким и нивелировалось к концу 6-го месяца.

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с БП, с помощью шкал PDQ-8 и EQ-5D выявило достоверное улучшение по обеим шкалам по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 2). Улучшение качества жизни, достигнутое к концу 3-го месяца, не только сохранилось, но и упрочилось, однако различие по этому показателю с уровнем 3-го месяца не достигло порога статистической значимости.

По данным 6-месячного исследования, значительное улучшение по шкале CGI зарегистрировано у 33 пациентов (37% от числа завершивших исследование), умеренное улучшение – у 41 (46%), незначительное улучшение или отсутствие улучшения – у 15 (17%).

Таким образом, клинически значимый эффект в виде ослабления моторных или немоторных симптомов отмечен у 83% пациентов. Ни в одном случае не произошло ухудшения состояния. Полученные результаты также подтверждают стойкость эффекта прамипексола в течение 6 мес наблюдения (к концу 3-го месяца соответствующие показатели составили соответственно 33, 53 и 14%). Положительная динамика по шкале CGI к концу 6-месячного исследования коррелировала с улучшением качества жизни ($r=0,34$; $p<0,05$), уменьшением кинетического тремора ($r=-0,39$; $p<0,05$), симптомов депрессии по шкалам

Монтгомери-Асберга и GDS=15 ($r=-0,38$, $0,29$; $p<0,05$), моторных флюктуаций ($r=-0,32$; $p<0,05$).

Предиктором эффективности прамипексола явилась исходная выраженность тремора покоя ($r=0,29$; $p<0,01$) и кинетического тремора ($r=0,26$; $p<0,01$). Отмечена также корреляция оценки по шкале CGI с возрастом ($r=-0,34$; $p<0,05$): у более молодых пациентов наблюдалась более высокая эффективность препарата. Не влияли на эффективность прамипексола длительность заболевания, тяжесть двигательного дефекта, исходная выраженность аффективных и когнитивных нарушений, доза леводопы, предшествующий прием пирибедила, сопутствующий прием амантадина.

В исследовании отмечена хорошая переносимость прамипексола. Нежелательные явления (тошнота, рвота, отеки, галлюцинации, дневная сонливость) в общей сложности зарегистрированы у 27 (28%) пациентов, но в подавляющем большинстве случаев они носили преходящий и умеренный характер, и лишь в 2 случаях были причиной прекращения приема препарата. Частота побочных эффектов не зависела от возраста и у пациентов 70 лет и старше была такой же, как и у более молодых.

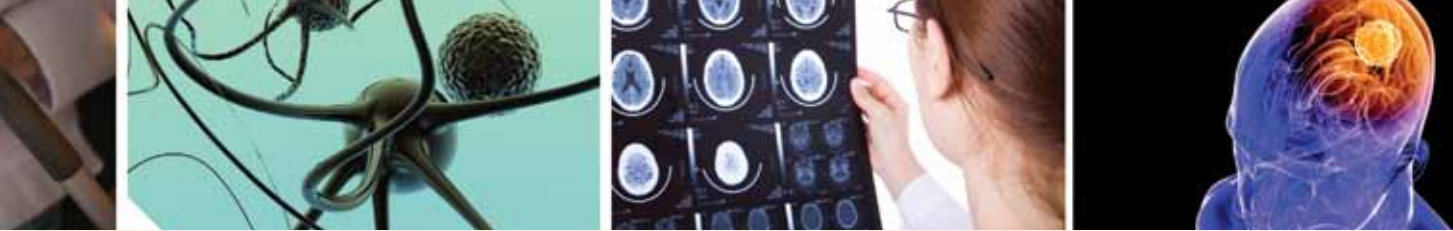
Обсуждение

Несмотря на то, что эффективность прамипексола при БП доказана в целом ряде ранее выполненных контролируемых клинических исследований [7, 16, 18, 21, 24], многие вопросы, связанные с его практическим применением, остаются не до конца решенными. Исследование МИРАЖ, проведенное в условиях повседневной клинической практики, позволило уточнить целый ряд аспектов клинической эффективности агониста D2/D3 дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекс) у пациентов с БП. Основной итог исследования заключается в установлении стойкого положительного влияния

препарата на дрожательный гиперкинез, аффективные нарушения и качество жизни у больных БП.

Ранее в плацебо-контролируемом исследовании О. Pogarell и соавт. [26] показали, что добавление к леводопе прамипексола (в средней дозе около 4 мг в сутки) приводит к уменьшению выраженности паркинсонического тремора в среднем на треть. Тем не менее, оставалось неясным, на какие виды тремора действует прамипексол. Проведенное нами исследование показало, что прамипексол действует не только на тремор покоя, но и на постуральный и кинетический виды тремора, которые считаются резистентными к препаратам леводопы. Об этом косвенно свидетельствуют полученные в исследовании данные о позитивной корреляции между выраженностью тремора и дозой леводопы, которая, по-видимому, отражает безуспешные попытки врачей добиться ослабления тремора наращиванием дозы леводопы. Достигнутое к концу 3-го мес уменьшение всех видов дрожания стойко сохранялось в течение последующих 3 мес. Более того, мы показали, что выраженность тремора может быть предиктором эффективности прамипексола, что позволяет рекомендовать более широкое применение препарата у больных БП с дрожательным гиперкинезом. Результаты 6-месячного наблюдения подтвердили ранее опубликованные данные о благоприятном влиянии прамипексола на выраженность моторных флюктуаций и дискинезий [30], причем продемонстрирована стойкость улучшения, достигнутого в первые 3 мес исследования [6].

Депрессивные симптомы являются примерно у половины больных БП и служат одним из основных факторов, ухудшающих их качество жизни, нередко бывая причиной кажущейся неэффективности противопаркинсонических средств. Полученные нами данные подтверждают результаты



нескольких ранее проведенных исследований. Так, Р. Varone и соавт. [9] показали, что прамипексол уменьшает выраженность депрессивной симптоматики у больных БП примерно в той же степени, что и антидепрессант сертралин. О.С. Левин и соавт. [4] показали, что добавление прамипексола к леводопе приводит к существенному ослаблению депрессивной симптоматики (средняя оценка по шкале депрессии Бека снизилась на 18%), причем анализ структуры депрессивной симптоматики показал, что улучшение произошло за счет ключевых компонентов депрессии – тоскливого и тревожного аффектов, особенно у пациентов с ранней стадией заболевания. По данным мета-анализа 7 плацебо-контролируемых исследований прамипексола [20], включавших более 1200 пациентов с БП, препарат приводит к уменьшению выраженности симптомов депрессии почти у 2/3 больных. Наконец, в недавно завершившемся 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании [10], специально оценивавшем влияние прамипексола на выраженность депрессии у пациентов с БП, было показано, что препарат уменьшает выраженность симптомов депрессии примерно на треть, достоверно превосходя эффект плацебо.

В исследовании МИРАЖ подтверждено благоприятное влияние прамипексола на аффективные функции и впервые показано, что это сопровождается улучшением качества жизни пациентов. Статистически достоверное уменьшение симптомов депрессии отмечено как в целом по группе, так и отдельно у пациентов с легкой и умеренной депрессией. Более того, показано, что у пациентов с более выраженной депрессивной симптоматикой отмечается более значительный эффект. В исследовании МИРАЖ уменьшение депрессивной симптоматики, достигнутое к концу 3-го месяца, не только сохранилось, но и упрочилось к концу 6-го месяца. Это подтверждает предположение

о непосредственном влиянии прамипексола на аффективные функции, которое невозможно объяснить уменьшением выраженности двигательного дефекта.

Об этом же может свидетельствовать отмеченное нами отсутствие связи между ослаблением симптомов депрессии и моторных флюктуаций.

Положительное действие прамипексола на симптомы депрессии может быть связано с усилением активности мезолимбической системы, влияние которой опосредуется D3-рецепторами лимбической системы. В пользу этого свидетельствуют данные I. Rektorova и соавт. [27], согласно которым антидепрессивный эффект выявляется у прамипексола, но не у другого агониста дофаминовых рецепторов – перголида, не имеющего особого сродства к D3-подтипу рецепторов [27]. Таким образом, наличие легкой и умеренной депрессивной симптоматики может быть дополнительным показанием к назначению прамипексола у пациентов с БП [6].

В то же время, отмеченные нейropsychологические сдвиги к концу 3-го месяца наблюдения оказались нестойкими. По данным 6-месячного наблюдения, мы не отметили достоверного изменения нейropsychологического статуса у пациентов с БП, включенных в исследование.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о безопасности прамипексола даже при его длительном приеме. К назначению агонистов дофаминовых рецепторов в пожилом возрасте обычно подходят достаточно осторожно, учитывая высокий риск побочных явлений [29]. Однако в настоящем исследовании, включавшем весомую долю пациентов старше 70 лет, отмечена безопасность приема препарата больными этой возрастной категории.

В заключение следует отметить некоторые ограничения исследо-

вания. Во-первых, они связаны с его открытым характером. Во-вторых, к концу исследования доза леводопы, которая первоначально была несколько снижена, вновь была увеличена, превысив исходный уровень на 7%. В связи с этим следует отметить, что снижение доз леводопы при присоединении агониста дофаминовых рецепторов не является ни надежным индикатором его эффективности, ни самостоятельной задачей. Скорее, снижение дозы леводопы следует рассматривать как необходимость в тех случаях, когда ее исходная доза достаточно велика, а присоединение агониста дофаминовых рецепторов приводит к появлению дофаминергических побочных эффектов. Исходная средняя доза леводопы у пациентов, включенных в исследование, была невысокой (около 350 мг в сутки). Более того увеличение средней дозы леводопы произошло за счет 10% пациентов, у большинства из которых исходная доза леводопы составляла 150-300 мг в сутки. В целом, представляется маловероятным, чтобы столь незначительное увеличение дозы леводопы повлияло на результаты исследования. К тому же, было показано, что уменьшение выраженности тремора и симптомов депрессии не коррелировало с динамикой дозы леводопы в течение всего исследования. Выход пациентов из исследования был невысоким (9%) и также, по-видимому, не мог повлиять на его конечные результаты.

Таким образом, согласно результатам исследования МИРАЖ, применение прамипексола расширяет возможности противопаркинсонической терапии как на ранней, так и на поздней стадиях БП, существенно улучшая качество жизни пациентов как за счет стойкого уменьшения основных симптомов паркинсонизма, так и за счет влияния на симптомы, относительно резистентные к препаратам леводопы, такие как постуральный и кинетический тремор и депрессия.

FDA одобрен тест для оценки риска инсульта

Как сообщила доктор Christie Ballantyne, директор центра профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (Methodist DeBakey Heart Center, Хьюстон, Техас), тест PLAC основан на оценке плазменного уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (ЛП-ФЛА₂).

По данным исследования когорты ARIC (Atherosclerosis Risk in the Communities), у лиц с повышенным уровнем этого фермента риск атеросклеротического ишемического инсульта в ближайшие 2 года удваивается по сравнению с людьми с нормальными значениями ЛП-ФЛА₂. Тест PLAC становится альтернативой определению уровня холестерина: последний позволяет предсказывать сердечно-сосудистый риск, но не риск инсульта. Следует отметить, что уровень ЛП-ФЛА₂ является модифицируемым фактором риска – при лечении статинами он снижается.



В мозге слепых обнаружен центр эхолокации

Ученые из Великобритании обнаружили участок коры мозга, отвечающий за способность к эхолокации. Исследование провела группа специалистов под руководством Лор Тэлера из Университета Западного Онтарио. Отчет об их работе опубликован в журнале PloS ONE.

Для участия в исследовании группа Тэлера пригласила двух слепых, у которых хорошо развит навык эхолокации. Один из них – 43-летний мужчина, потерявший зрение, когда ему было чуть больше года. Второй участник исследования – 27-летний молодой человек, ослепший в возрасте 14 лет из-за атрофии зрительного нерва.

Оба добровольца научились ориентироваться в пространстве с помощью эхолокации. Для этого они издают щелкающие звуки, после чего слушают, как звуковые волны отражаются от различных объектов. Ученые сделали записи этих звуков, при этом половина из них была записана вместе с отраженным от объектов эхом.

В ходе эксперимента исследователи давали добровольцам прослушать записи, одновременно регистрируя активность коры их головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. При проигрывании звуков с эхом ученые зафиксировали активность в области шпорной борозды затылочной доли мозга, которая отвечает за обработку зрительной информации. Однако в области коры височной доли, отвечающей за восприятие звуков, повышенной активности не наблюдалось.

По словам Тэлера, результаты исследования свидетельствуют о том, что участники эксперимента ориентируются в пространстве с помощью эхолокации так, как будто они получают зрительную информацию.

Протективные эффекты бета-блокаторов при цереброваскулярной патологии

Известно, что активация симпатической нервной системы связана с худшими исходами после инсульта. В этом проспективном исследовании авторы изучали возможность уменьшения с помощью назначения бета-блокаторов тяжести инсульта и улучшения отдаленных результатов.

Всего было включено 111 пациентов с инсультом. Тяжесть инсульта оценивали по Канадской неврологической шкале (CanNS), лекарственные назначения контролировали по медицинским картам. Сердечный симпатовагальный тонус определяли при помощи спектральной функции вариабельности частоты сердечных сокращений. Также оценивали показатели коагуляции и воспалительной активности.

Множественный линейный регрессионный анализ показал, что назначение бета-блокаторов было независимым предиктором менее тяжелого инсульта по CanNS ($p=0,03$). После дихотомии шкалы CanNS множественный логистический регрессионный анализ выявил, что назначение бета-блокаторов (в 3,7 раза; $p=0,02$) и женский пол (в 2,96 раза; $p=0,03$) независимо увеличивали лучшую оценку по шкале CanNS ($>8,5$ балла). Терапия бета-блокаторами сопровождалась более низким симпатическим тонусом ($p=0,001$), уровнями тромбина ($p=0,009$) и гликозилированного гемоглобина ($p=0,02$) и скоростью оседания эритроцитов ($p=0,003$).

Таким образом, назначение бета-блокаторов ассоциируется с меньшей тяжестью инсульта и может оказывать церебропротективный эффект благодаря симпатолитическому эффекту, который сопровождается снижением тромбина, активности воспаления и HbA_{1c}.

Болезнь Паркинсона будут определять по голосу

Ученые из Израиля и США разработали метод ранней диагностики болезни Паркинсона, основанный на оценке тончайших изменений голоса человека. На сегодня диагностика паркинсонизма возможна, когда число погибших двигательных нейронов достаточно велико, чтобы вызвать такие симптомы, как мышечная скованность, тремор и нарушения равновесия. Лечение, начатое на этой стадии, может замедлить прогрессирование болезни, но не восстановит двигательные функции. Своевременная диагностика, однако, может предотвратить разрушение почти 60 процентов нервных клеток соответствующих областей мозга. Известно, что при паркинсонизме нарушаются функции мышц гортани, что рано или поздно приводит к осиплости голоса. Основанные на изменении голоса попытки ранней диагностики заболевания уже проводились, однако были безуспешны. Профессору Университета Хайфы Shimon Sapir удалось решить задачу, применив альтернативный подход к анализу голоса и разработав программное обеспечение, выявляющее его характерные изменения до того, как они становятся различимы на слух. Проведенные в Израиле и США пилотные испытания этой методики на 38 больных паркинсонизмом и 14 здоровых добровольцах подтвердили ее эффективность. По мнению разработчиков, новую методику можно использовать для обследования лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию, чтобы начать лечение на самых ранних его стадиях.

При успехе возможно применение методики в национальных скрининговых программах.



Анамнестический анализ мигрени может защищать память и когнитивные функции в пожилом возрасте

В единственном на сегодня исследовании возрастных изменений когнитивных функций и памяти у лиц с мигренью и без нее установлено, что анамнез мигрени сопровождался на 17% меньшим ухудшением кратко- и долгосрочной памяти по сравнению с участниками, у которых мигрень никогда не наблюдалась. Особенно выраженным различие было при наличии мигрени с аурой.

Механизмы такого влияния мигрени остаются неизвестными. Как предполагают исследователи, пациенты с мигренью могут изменять свои рацион и образ жизни, и это может улучшать когнитивные функции. Например, альтернативные методы лечения мигрени включают достаточный сон, ограничение употребления кофеина, поведенческие и релаксационные техники. Вероятно также наличие биологических механизмов, связанных с мигренозной головной болью, таких как изменение кровоснабжения головного мозга и нейрональная активация, которые замедляют возрастное когнитивное ухудшение.

Компоненты рыбьего жира замедляют снижение когнитивных функций

Появляется все больше данных о том, что употребление омега-3 жирных кислот, особенно эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК), защищает от деменции и болезни Паркинсона. В апрельском номере American Journal of Clinical Nutrition опубликованы результаты двух последних исследований.

Датские ученые оценили данные 210 здоровых мужчин из исследования ZUTPHEN, которые в 1990 г. находились в возрасте от 79 до 89 лет и имели нормальные психические способности. Диету оценивали в 1990 г., когнитивные функции – в 1990 и 1995 гг. При включении в исследование оценка по шкале MMSE была подобной независимо от употребления рыбьего жира или приема препаратов ЭПК+ДГК. Однако через 5 лет этот показатель у мужчин, не употреблявших рыбу, был ниже в среднем на 1,2 балла ($p < 0,01$). При этом обнаружен четкий дозозависимый эффект приема ЭПК+ДГК.

Исследователи сделали вывод, что употребление жирной морской рыбы или препаратов ЭПК+ДГК не оказывает существенного влияния на уже имеющиеся когнитивные нарушения, но значительно (в 4 раза) замедляет снижение когнитивных функций с возрастом. Авторы рекомендуют ежедневное употребление ЭПК+ДГК около 400 мг (содержатся в жирной морской рыбе, мясе, яйцах птиц, луке-порее и зерновых продуктах).

Внимание авторов исследования ARIC было обращено на концентрации жирных кислот, эфиров холестерина и фосфолипидов в плазме.

Могут ли пациенты с эпилепсией предсказывать приступы?

Целью исследования R. Haut и соавт. было изучить предсказуемость эпилептических припадков в когорте взрослых пациентов с использованием дневника прогноза припадков, чтобы оценить правомерность предсказаний пациентов и определить подгруппу больных с эпилепсией, способных достоверно прогнозировать возникновение припадков.

Участники исследования были восемнадцатилет или старше, имели эпилепсию с известной локализацией очага, минимум 1 припадок в течение предшествующих 12 месяцев и были способны самостоятельно заполнять предложенный дневник. Самопрогнозирование припадков оценивали по рейтинговой шкале: «Вы считаете, у вас будет припадок в течение следующих 24 часов?» Прогнозирование и возникновение припадков моделировали на двоичных результатах (да/нет).

Всего участники (71 человек) сделали 15 635 записей в дневниках. Позитивное прогнозирование пациентом припадков ассоциировалось с повышенным в два раза риском его возникновения. В целом специфичность позитивного прогнозирования была 83,2%, в то время как чувствительность – 31,9%. Двенадцать пациентов (21%) показали очень высокую точность позитивных предсказаний. Этот показатель был выше у молодых пациентов ($p=0,026$) и у больных с высокой частотой эпилептических припадков ($p=0,003$).

Таким образом, значительная часть взрослых пациентов с эпилепсией способна с высокой точностью прогнозировать возникновение у них припадков, что открывает новые терапевтические возможности, утверждают авторы исследования.

Синдром Дауна сумели направить против рака

Надо честно признаться, что мы плохо понимаем биологию, в основе которой лежит такая сложная система, как геном. Слишком сложны взаимодействия генов, вернее, те молекулярные механизмы, на основе которых связываются друг с другом протеиновые продукты тех или иных участков ДНК. Одной из подобных загадок явилось не такое уж и новое открытие молекулярной основы того удивительного факта, что у людей с синдромом Дауна крайне редко развиваются солидные опухоли.

Поначалу это воспринималось как очередная причуда медицинской статистики, но затем на 21-й хромосоме была открыта так называемая область кандидатов синдрома (Down Syndrome Candidate Region – DSCR), гены которой проявляют себя и при отсутствии трисомии, действительно сдерживая рост перевитых опухолей у мышей. Выяснилось также, что эта область у мышей содержит 50% ортологов, то есть мышинных копий генов человека со сходной функцией. Столь высокое совпадение позволило создать трансхромосомную мышиную модель синдрома Дауна Tc (Trans-chromosomal).

Специалисты лондонского Университета королевы Марии, Женевского и Гранадского университетов, а также Франции и Италии, похоже, разобрались в молекулярном механизме подавления ракового роста у таких мышей. Животным перевивали клетки легочной карциномы Льюиса, а также других опухолей, рост которых был вялотекущим на фоне быстрого развития новообразования у обычных мышей. Отсутствие роста ученые связали с по-

давленным ангиогенезом, что подтвердилось также и в культуре. Это было связано с резким снижением уровня ростового фактора сосудистого эндотелия VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor). Хорошо известно, что этот белок активно вырабатывается клетками, выстилающими внутреннюю поверхность сосудов, в результате чего стволовые клетки сосудов образуют так называемые концевые клетки (tip cells), с которых и начинается новообразование сосуда и ремоделирование всего сосудистого русла. Ученым удалось выделить два ранее неизвестных гена, функция которых заключается в подавлении активности гена ростового фактора эндотелия.

Отталкиваясь от этого, авторы статьи в Nature выделили также и два новых гена, которые специфичны только для эндотелиальных клеток сосудов.



Известно, что белки указанных генов действуют на VEGF как бы с противоположной стороны, а именно подавляя ответ клеток на этот ростовой фактор. Это и понятно, поскольку образование сосудов подавлено в разных тканях глаза, ногтевом ложе и т.д. Новообразование сосудов вообще должно сдерживаться в организме, дабы не давать развиваться опухолевым клеткам.

Но вернемся к мышинной модели синдрома Дауна. Оказалось, что три копии генов сдерживания ответа на ростовой фактор эндотелия особенно ярко проявляют себя в строме развивающейся пе-

ревитой опухоли, что приводит к подавлению опухолевого ангиогенеза. Ученые надеются, что мышинная модель поможет им теперь более нацелено искать специфические антиангиогенные факторы сдерживания сосудистого роста.

К счастью, удалось нащупать уязвимое звено опухолевых клеток. До сих пор в распоряжении онкологов были лишь ангиостатины, к которым у опухолевых клеток довольно быстро развивается резистентность. Теперь, надо полагать, поиски противососудистых средств станут не только более нацеленными, но и успешными.

Неврологические расстройства поражают миллионы людей по всему миру

Новый отчет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывает, что неврологические расстройства – от эпилепсии до болезни Альцгеймера, от инсульта до головной боли – поражают свыше миллиарда людей по всему миру. Неврологические расстройства также включают травмы и ранения головного мозга, нейроинфекции, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона. Согласно отчету ВОЗ, из миллиарда неврологических пациентов 50 миллионов страдают эпилепсией, 24 миллиона – болезнью Альцгеймера и другими деменциями. Неврологические расстройства одинаково поражают людей во всех странах, независимо от возраста, пола, образованности и материального дохода.

Ожидается, что 6,8 миллиона людей умирают ежегодно в результате неврологических расстройств. В Европе экономическая стоимость неврологических заболеваний составила около 139 млрд евро за 2004 год. Во многих странах для неврологических пациентов и членов их семей доступ к адекватной медицинской помощи ограничен. ВОЗ является сторонником интеграции неврологической помощи в первичную медицинскую помощь, единственно доступную для миллионов больных. При таком подходе врачи общей практики могут использовать технологически простые вмешательства. Кроме того, ВОЗ считает перспективной реабилитацию, основанную на социальных взаимодействиях.

Несмотря на наличие высокоэффективных недорогих средств терапии, 9 из 10 больных эпилепсией в Африке не получают соответствующего лечения. Необходимо укрепить системы здравоохранения для предоставления лучшей помощи пациентам с неврологическими расстройствами, считает доктор Маргарет Чэн, генеральный директор ВОЗ.

Разработан новый метод доставки лекарств в мозг

Британские исследователи разработали новый способ доставки геннотерапевтических препаратов в центральную нервную систему, пишет BBC.

Одной из дополнительных сложностей лечения болезней ЦНС является то, что она отделена от крови гематоэнцефалическим барьером, который пропускает в мозг далеко не все лекарственные вещества, даже низкомолекулярные. Препараты для генной терапии, представляющие собой нуклеиновые кислоты различного размера, доставить в ЦНС еще сложнее.

Ученые из Оксфордского университета попытались преодолеть эту сложность с помощью экзосом – синтезируемых многими клетками организма микроскопических пузырьков из клеточной мембраны, служащих для транспорта различных, чаще высокомолекулярных, химических соединений.

В эксперименте исследователи получили экзосомы из иммунных клеток мышей и наполнили их малыми интерферирующими РНК (siRNA), способными выключить ген BACE1. Продукт этого гена – фермент бета-секретаза 1 – играет ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера.

Затем на мембраны нагруженных siRNA экзосом поместили белок вируса бешенства, обеспечивающий его связывание с холинорецепторами мозга. Этот белок должен был «направить» экзосомы к месту действия.

После введения подготовленных таким образом собственных экзосом обратно в организм мышей ученые отметили 60-процентное снижение активности гена-мишени, что свидетельствует об эффективности метода. По словам руководителя исследования Мэтью Вуда, эта естественная транспортная система была использована для переноски лекарственных веществ впервые. Как отметили исследователи и независимые эксперты, разработанная методика вполне универсальна и сможет использоваться для лечения многих заболеваний.

По материалам «Международного неврологического журнала»

ЖИЗНЬ В ДВИЖЕНИИ



БЕЗ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

ВЕСТИБО

(бетагистина дигидрохлорид)

Международное непатентованное название Бетагистин

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество - бетагистина дигидрохлорид 8 мг, 16 мг.

Показания к применению

- вестибулярные головокружения
- синдромы, характеризующиеся головокружением, головной болью, шумом в ушах, прогрессирующим снижением слуха, тошнотой и рвотой
- болезнь Меньера.

Способ применения и дозы

Препарат назначают по 8-16 мг 3 раза в сутки. Таблетки принимают во время еды.

Улучшение состояния отмечается в первые дни лечения. Стабильный терапевтический эффект достигается в течение 2 недель приема препарата и нарастает при приеме препарата в течение месяца и более.

Доза и продолжительность терапии устанавливают индивидуально в соответствии с реакцией пациента на лечение.

Побочные действия

- сонливость, слабость, головная боль
- тошнота, чувство тяжести в эпигастрии, которые можно избежать, принимая препарат во время еды
- кожная сыпь, зуд.

Противопоказания

- сверхчувствительность к действующему или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата.

Лекарственные взаимодействия

Не применяют одновременно с антигистаминными лекарственными препаратами. Этиловый спирт, пириметамин, сальбутамол усиливают эффект бетагистина.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию.

Особые указания

С осторожностью препарат назначают пациентам с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, из-за риска развития диспепсии во время лечения. Пациентам с бронхиальной астмой, крапивницей, сыпью и аллергическим ринитом. Существует повышенный риск для пациентов с аллергическими заболеваниями из-за вероятности усугубления симптомов аллергии во время лечения бетагистином. Пациентам с гистаминовой (кластерной) головной болью и мигренью, из-за опасности провоцирования приступов во время лечения Бетагистином. Пациентам, принимающим антигистаминные препараты.

Бетагистин применяют с особой осторожностью и под врачебным контролем у пациентов с феохромоцитомой (лекарственное вещество представляет собой синтетический аналог гистамина и может индуцировать высвобождение катехоламинов из опухоли, в результате чего возможно развитие тяжелого гипертонического криза).

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность препарата у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации

Безопасность бетагистина в период беременности у людей не доказана и поэтому его назначение беременным не рекомендуется.

Выводится с грудным молоком. В период кормления грудью следует избегать применения препарата.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не оказывает влияния на осуществление работ, требующих повышенного внимания, таких как вождение автомобиля или работа с техникой. В редких случаях может вызвать сонливость и в таких случаях пациентам следует избегать работы, связанной с необходимостью повышенной концентрации внимания.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Регистрационный номер

Вестибо таблетки 16 мг №30 - РК-ЛС-5-№006170/18.06.07

Вестибо таблетки 8 мг №30 - РК-ЛС-5-№010073/18.06.07

Только для медицинских и фармацевтических работников

Представительство "Актавис" ЕАД в Центральной Азии

050000, г. Алматы, ул. Топе би, 69-27

тел./факс: (727) 272-94-05

тел.: (727) 272-94-32

Разрешение № _____ от _____ 2009 г.



actavis
creating value in pharmaceuticals