

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинические
рекомендации
по диагностике,
лечению и профилактике
головной боли
в практике
семейного врача**

**Этапы диагностики
вертиго: характер,
уровень поражения,
форма – в подборе
оптимальной терапии**

**Головокружение
при психовегетативных
синдромах**

Сосудистая деменция

**Современные методы
лечения мигрени**



№ 3 (81), 2017

**Неврология
Психиатрия**



Для
сердца,
мозга и
сосудов!



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

В комплексной терапии в следующих случаях:

- заболевания сердца и сосудистой системы: стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (I- III функционального класса NYHA), кардиомиопатия, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы;
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение;
- в период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Международное непатентованное название: Мельдоний

Лекарственная форма: Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, капсулы 500 мг.

Способ применения и дозы

Сердечно-сосудистые заболевания и нарушения мозгового кровообращения

Раствор для инъекций 0,5г/5 мл: В составе комплексной терапии по 500 мг–1000 мг в день внутривенно (5–10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Капсулы 500 мг: Доза составляет 500–1000 мг в день. Суточную дозу можно применять всю сразу или разделить на две разовые дозы. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг.

Пониженная работоспособность, перенапряжение и период выздоровления

Доза составляет 500 мг в день. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Продолжительность курса лечения составляет 4–6 недель. Курс лечения можно повторять 2–3 раза в год.

Побочные действия

Часто

- аллергические реакции
- головные боли
- диспепсия

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата.
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения.
- беременность и лактация, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.
- детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.

Лекарственные взаимодействия

Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с лекарственными средствами, обладающими таким же эффектом.

Особые указания

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при длительном применении препарата следует соблюдать осторожность.

Милдронат® не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

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

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию.

Регистрационные удостоверения:

РК-ЛС – 5 - №003009 от 17.03.2016 г.

Без ограничения срока действия.

РК-ЛС – 5 - №006363 от 12.06.2012 г.

До 12.06.2017 г.

Заключение №932 от 10.11.2016 до 21.06.2017

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 3 (81), 2017

Неврология. Психиатрия

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы неврологии и психиатрии.

Журнал открывают клинические рекомендации, в которых представлены классификация и эпидемиология головной боли и головной боли напряжения, даны характеристики их различных видов и описаны принципы ведения пациентов.

Современный мир фармакотерапии представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями, чем их предшественники, для лечения таких заболеваний, как рассеянный склероз, сосудистая деменция, мигрень, головокружение. Все препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Однако надо помнить, что лучшим лекарством является своевременная диагностика.

В Клубе психиатров представлен аналитический обзор литературы, посвященный описанию возможностей использования нейролептиков-бензамидов в практике психиатра. Делается вывод о рациональности использования этих препаратов для лечения широкого круга психических расстройств, психосоматических заболеваний и болезней зависимости. Представленные данные вызовут интерес у врачей различных специальностей.

Для практических врачей вызовет несомненный интерес статья, в которой подробно раскрыта связь бессонницы и нарушений метаболизма. В контексте динамически меняющегося мира, изнуряющей работы, конкуренции и большой занятости часто встречаются нарушения сна. Самочувствие человека сильно зависит не только от общей продолжительности сна, но и от его качества. Нарушения сна могут вызвать расстройство повседневной деятельности человека, стимулировать развитие ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Стоит помнить о том, что сон необходим для отдыха не только уму, но и телу.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

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

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике головной боли в практике семейного врача. *Д.В. Кандыба*..... 6

Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *Л.Р. Ахмадеева, Ю.Э. Азимова, Ю.В. Каракулова, Е.Р. Лебедева, М.В. Наприенко, В.В. Осипова, А.П. Рачин, А.В. Сергеев, К.В. Скоробогатых, Г.Р. Табеева, Е.Г. Филатова* 19

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бетагистин при вестибулярном головокружении и постмаркетинговая наблюдательная программа VIRTUOSO. *С.В. Морозова, В.А. Парфенов, М.В. Замерград* 30

Опыт применения Глиятона у пациентов отделения реанимации. *Т.С. Джолдыбеков, Ж.А. Утегенова* 36

Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (МИльгамма при заболеваниях ЦЕРВной системы и Алгических синдромах). *А.Н. Баринов, К.А. Махинов, О.А. Комарова*..... 41

ОБЗОРЫ

Сосудистая деменция. *А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, Е.В. Мухина*..... 50

Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Копаксон 40 в лечении рассеянного склероза. *А.Ю. Куликов, Е.И. Макарова* 53

Этапы диагностики вертиго: характер, уровень поражения, форма – в подборе оптимальной терапии. *Т.В. Каймак*..... 59

Милдронат® в неврологии. Обзор литературы. *Виктория Кениня, Инара Логина* 69

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии: наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления. *В.И. Марулина, О.В. Князева, Т.А. Большакова* 72

Особенности течения нейросифилиса на современном этапе. Описание клинического случая. *В.А. Охлопков, Ю.А. Новиков, Ю.Т. Игнатъев, М.Б. Кидалов, Е.Н. Кравченко* 76

КЛУБ ПСИХИАТРОВ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ-БЕНЗАМИДОВ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Полувековой опыт использования нейролептиков-бензамидов в психиатрии и соматической медицине (на примере сульпирида). *Д.С. Данилов* 79

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современный триптан – препарат выбора в лечении мигрени. *В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова* 89

Бессонница и нарушения метаболизма. *Виргиниус Шапока* 94

НОВОСТИ 100

Ғылыми-практикалық
орталығы
«Смағұл Қайшыбаев
атындағы Неврология
институты»



Scientific Practical
Center
«Institute of
Neurology named after
Smagul Kaishibayev»

Глубокоуважаемые коллеги!

ОО «Лига неврологов – Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» выражает вам свое почтение и приглашает принять участие в работе VII Научно-практической конференции с международным участием «Кайшибаевские чтения», которая состоится 6–7 октября 2017 года в конгресс-холле «Best Western Plus Atakent Park Hotel» по адресу г. Алматы, ул. Тимирязева, 42.

Темы конференции:

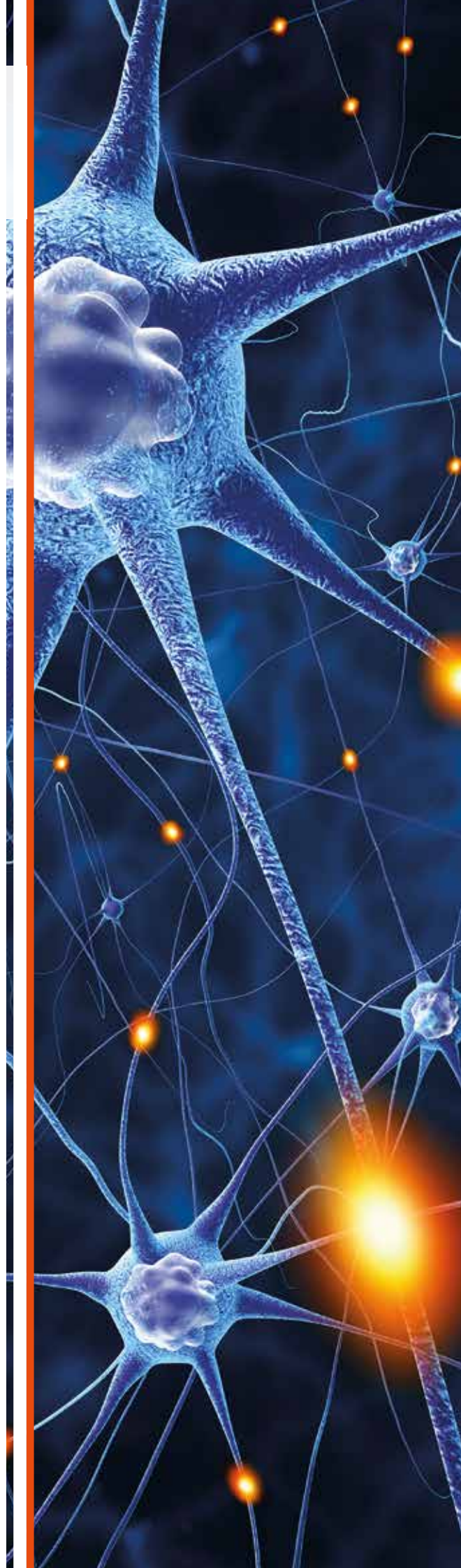
- Цереброваскулярные болезни;
- Дегенеративные заболевания нервной системы;
- Демиелинизирующие заболевания нервной системы;
- Аутоиммунные заболевания нервной системы;
- Орфанные заболевания нервной системы;
- Болевой синдром;
- Соматоневрология;
- Современная фармакотерапия заболеваний нервной системы. Доказательная база;
- Нейрореабилитация.

В рамках конференции планируется проведение «круглых столов», обучающих семинаров–тренингов с выдачей сертификатов. Во время работы конференции будет проведена выставка учебно–методической литературы, новых форм препаратов и медицинского оборудования.

Рабочие языки конференции: казахский, русский, английский.

**Контактные телефоны:
+ 7 (727) 395 70 97, +7 (727) 317 42 28**

Информация на сайте www.neurokz.org



УДК 614.25:616.857-07-08

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике головной боли в практике семейного врача



Д.В. Кандыба – д.м.н., профессор
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

В клинических рекомендациях представлены классификация и эпидемиология головной боли, даны характеристики различных видов головной боли и описаны принципы ведения пациентов с головной болью в условиях общей врачебной практики.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, общая врачебная практика.

D.V. Kandyba – Dr.M.Sc., Professor

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Clinical guidelines on diagnostic, treatment and prophylactic of headache in general practice

The guidelines present the classification and epidemiology of headache, characteristics of different types of headache and principles of clinical management of patients with headache in general practice.

Keywords: headache, migraine, tension headache, cluster headache, general practice.

1. Определение и общая характеристика. Головная боль является одной из самых частых жалоб пациентов в амбулаторной практике семейного врача и невролога. Головной болью (ГБ) является любая боль и/или чувство дискомфорта, локализованные в области головы, а именно кверху от бровей и до нижней затылочной области. Лицевой болью являются болевые ощущения в области лица, а именно книзу от бровей и до края нижней челюсти. Чаще всего источником болевых ощущений в области головы могут быть следующие структуры: крупные сосуды основания мозга, базальные отделы твердой и мягкой мозговых оболочек, венозные синусы и черепные нервы, содержащие сенсорные волокна (тройничный, языкоглоточный, блуждающий), а также экстракраниальные структуры (мышцы, кожа, слизистые оболочки, вегетативные ганглии, первый и второй шейные спинномозговые корешки). Вещество (паренхима) головного мозга, эпендима и сосудистые сплетения желудочков мозга, кости черепа с их диплоическими венами лишены ноцицепции и не могут служить источником болевых ощущений.

2. Классификация. Международное общество по изучению ГБ – International Headache Society (IHS) в 1988 г. предложило международную классификацию ГБ (цефалгий), краниальных невралгий и лицевых болей (прозопалгий), в которой все ГБ разделяются на первичные и вторичные. В 2004 г. вышло второе дополненное издание международной классификации ГБ, которая выделяет более 160 разновидностей цефалгий.

Первичные ГБ наблюдаются значительно чаще и являются следствием идиопатических расстройств вазомоторной и нервной регуляции при отсутствии анатомических изменений краниальных структур. Это самостоятельные нозологические формы, в которых головная боль – это первичная и основная жалоба. Вторичные или симптоматические ГБ, причиной которых являются какие-либо специфические заболевания, возникают вследствие поражения краниальных структур (черепно-мозговая травма, сосудистая патология мозга, опухоли и инфекции головного мозга). Диагноз вторичной ГБ устанавливается в том случае, если ГБ впервые появляется в тесной связи с

другим заболеванием и облегчается при лечении или спонтанной ремиссии этого заболевания.

Краткая классификация головной боли.

I. Первичные ГБ:

1. Мигрень;
2. ГБ напряжения;
3. Пучковая (кластерная) ГБ и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии;
4. Другие первичные ГБ.

II. Вторичные ГБ:

1. Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи;
2. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями;
3. Головные боли, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника;

4. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой;

5. Головные боли, связанные с инфекциями;
6. Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза;
7. Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица;
8. Головные боли, связанные с психическими заболеваниями.

III. Краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие головные боли:

1. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли;
2. Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

Международная классификация головной боли (2-е издание, 2004, сокр.)

Код МКГБ-II	Код МКБ-10NA ВОЗ	Диагноз
1.	[G43]	Мигрень
1.1.	[G43.0]	Мигрень без ауры
1.2.	[G43.1]	Мигрень с аурой
1.3.	[G43.82]	Периодические синдромы детского возраста – предшественники мигрени
1.4.	[G43.81]	Ретинальная мигрень
1.5.	[G43.3]	Осложнения мигрени
1.6.	[G43.83]	Возможная мигрень
2.	[G44.2]	Головная боль напряжения
2.1.	[G44.2]	Нечастая эпизодическая головная боль напряжения
2.2.	[G44.2]	Частая эпизодическая головная боль напряжения
2.3.	[G44.2]	Хроническая головная боль напряжения
2.4.	[G44.28]	Возможная головная боль напряжения
3.	[G44.0]	Пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии
3.1.	[G44.0]	Пучковая головная боль
3.2.	[G44.03]	Пароксизмальная гемикрания
3.3.	[G44.08]	Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнктивы и слезотечением [Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)]
3.4.	[G44.08]	Возможные тригеминальные вегетативные цефалгии
4.	[G44.80]	Другие первичные головные боли
4.1.	[G44.800]	Первичная колющая (stabbing) головная боль
4.2.	[G44.803]	Первичная кашлевая головная боль
4.3.	[G44.804]	Первичная головная боль при физическом напряжении
4.4.	[G44.805]	Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью
4.5.	[G44.08]	Гипническая головная боль (hypnic headache)
4.6.	[G44.08]	Первичная громopodobная головная боль (thunderclap headache)
4.7.	[G44.08]	Гемикрания континуа (hemicrania continua)
4.8.	[G44.2]	Новая ежедневная (изначально) персистирующая головная боль (New daily-persistent headache (NDPH))
5.	[G44.88]	Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи
5.1.	[G44.880]	Острая посттравматическая головная боль
5.2.	[G44.3]	Хроническая посттравматическая головная боль
5.3.	[G44.841]	Острая головная боль, связанная с хлыстовой травмой
5.4.	[G44.841]	Хроническая головная боль, связанная с хлыстовой травмой
5.5.	[G44.88]	Головная боль, связанная с травматической внутричерепной гематомой
5.6.	[G44.88]	Головные боли, связанные с другими травмами головы и/или шеи
5.7.	[G44.88]	Головная боль после краниотомии

6.	[G44.81]	Головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и шеи
6.1.	[G44.810]	Головная боль, связанная с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой
6.2.	[G44.810]	Головная боль, связанная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием
6.3.	[G44.811]	Головная боль, связанная с неразорвавшейся сосудистой мальформацией
6.4.	[G44.812]	Головные боли, связанные с артериитами
6.5.	[G44.810]	Боли, связанные с каротидными или вертебральными артериями
6.6.	[G44.810]	Головная боль, связанная с тромбозом церебральных вен
6.7.	[G44.81]	Головные боли, связанные с другими внутричерепными сосудистыми процессами
7.	[G44.82]	Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями
7.1.	[G44.820]	Головная боль, связанная с высоким давлением ликвора
7.2.	[G44.820]	Головная боль, связанная с низким давлением ликвора
7.3.	[G44.82]	Головные боли, связанные с неинфекционными воспалительными заболеваниями
7.4.	[G44.822]	Головные боли, связанные с внутричерепной опухолью
7.5.	[G44.824]	Головная боль, связанная с инъекцией в оболочечное пространство
7.6.	[G44.82]	Головная боль, связанная с эпилептическим припадком
7.7.	[G44.82]	Головная боль, связанная с мальформацией Кьяри I типа
7.8.	[G44.82]	Синдром транзиторной головной боли с неврологическими проявлениями и лимфоцитозом ликвора [Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL)]
7.9.	[G44.82]	Головные боли, связанные с другими несосудистыми внутричерепными поражениями
8.	[G44.4 или G44.83]	Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой
8.1.	[G44.40]	Головная боль, связанная с острым или длительным воздействием веществ
8.2.	[G44.41 или G44.83]	Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (абузусная головная боль)
8.3.	[G44.4]	Головная боль как побочный эффект длительного приема лекарственных препаратов
8.4.	[G44.83]	Головная боль, связанная с отменой препаратов
9.		Головные боли, связанные с инфекциями
9.1.	[G44.821]	Головная боль, связанная с внутричерепной инфекцией
9.2.	[G44.881]	Головные боли, связанные с системными инфекциями
9.3.	[G44.821]	Головная боль, связанная со СПИДом/ВИЧ-инфекцией
9.4.	[G44.821 или G44.881]	Хроническая постинфекционная головная боль
10.	[G44.882]	Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза
10.1.	[G44.882]	Головная боль, связанная с гипоксией и/или гиперкапнией
10.2.	[G44.882]	Головная боль при гемодиализе
10.3.	[G44.813]	Головная боль, связанная с артериальной гипертензией
10.4.	[G44.882]	Головная боль, связанная с гипотиреозом
10.5.	[G44.882]	Головная боль, связанная с голодом
10.6.	[G44.882]	Головная боль при заболеваниях сердца (ишемии миокарда)
10.7.	[G44.882]	Головные боли, связанные с другими нарушениями гомеостаза
11.	[G44.84]	Головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
11.1.	[G44.840]	Головная боль, связанная с патологией костей черепа
11.2.	[G44.841]	Головная боль, связанная с патологией в области шеи
11.3.	[G44.843]	Головная боль, связанная с патологией глаз
11.4.	[G44.844]	Головная боль, связанная с патологией ушей
11.5.	[G44.845]	Головная боль, связанная с патологией носовых пазух
11.6.	[G44.846]	Головная боль, связанная с патологией зубов, челюстей и связанных с ними структур
11.7.	[G44.846]	Головная или лицевая боль, связанная с патологией височно-нижнечелюстного сустава
11.8.	[G44.84]	Головная боль, связанная с другими патологическими процессами в области черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, зубов, ротовой полости или других структурах черепа и шеи
12.	[R51]	Головные боли, связанные с психическими заболеваниями
12.1.	[R51]	Головная боль, связанная с соматизированными расстройствами
12.2.	[R51]	Головная боль, связанная с психотическими нарушениями

13.	[G44.847, G44.848 или G44.85]	Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли
13.1.	[G44.847]	Тригеминальная невралгия
13.2.	[G44.847]	Глоссофарингеальная невралгия
13.3.	[G44.847]	Невралгия промежуточного нерва
13.4.	[G44.847]	Невралгия верхнего нерва гортани
13.5.	[G44.847]	Назоцилиарная невралгия
13.6.	[G44.847]	Супраорбитальная невралгия
13.7.	[G44.847]	Невралгии других ветвей тройничного нерва
13.8.	[G44.847]	Невралгия затылочного нерва (окципитальная невралгия)
13.9.	[G44.851]	Шейно-язычный синдром
13.10.	[G44.801]	Головная боль, связанная с внешним сдавлением
13.11.	[G44.802]	Головная боль, связанная с холодowymi стимулами
13.12.	[G44.848]	Постоянная боль, вызванная компрессией, раздражением или растяжением краниальных нервов или верхних шейных корешков структурными повреждениями
13.13.	[G44.848]	Неврит зрительного нерва
13.14.	[G44.848]	Диабетическая невропатия зрительного нерва
13.15.	[G44.881 или G44.847]	Головная или лицевая боль, связанная с острой инфекцией опоясывающего лишая (herpes zoster)
13.16.	[G44.850]	Синдром Толоса-Ханта
13.17.	[G43.80]	Офтальмоплегическая «мигрень»
13.18.	[G44.810 или G44.847]	Центральные лицевые боли
13.19.	[G44.847]	Другие краниальные невралгии или другие центральные лицевые боли
14.	[R51]	Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли
14.1.	[R51]	Головные боли, полностью не подпадающие под диагностические критерии
14.2.	[R51]	Неустановленные (неклассифицируемые) головные боли

3. Эпидемиология. Первичные ГБ в амбулаторной практике составляют 95–98%, в то время как вторичные ГБ отмечаются значительно реже, а именно в 2–5% случаев.

Распространенность ГБ напряжения в течение жизни (life prevalence) в общей популяции по данным различных исследований варьирует от 30 до 78%, а среди других форм ГБ ей принадлежит ведущее место (до 85%), при этом у женщин она встречается в 3 раза чаще. По данным британских эпидемиологических исследований, эпизодическая ГБ напряжения отмечается практически у 80% жителей Великобритании. При этом большинство людей относятся к этому как к варианту нормы, используют простые анальгетики и не обращаются к врачу.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, частота встречаемости ГБ напряжения в течение жизни составляет 78%. При этом наиболее распространенной оказалась эпизодическая нечастая ГБ напряжения (1 день в месяц или реже), не нуждавшаяся в назначении медикаментов. У 24–37% популяции отмечалась ГБ напряжения несколько раз в месяц, у 10% – каждую неделю, а 2–3% в популяции имели хроническую ГБ напряжения, обычно длящуюся большую часть времени жизни.

Распространенность мигрени по различным эпидемиологическим исследованиям колеблется у женщин от 11% до 25% (чаще 17–18,2%), у мужчин – от 4% до

10% (чаще 6–6,5%). С учетом диагностических критериев IHS распространенность мигрени в США составляет 17,6% среди женщин и 6% среди мужчин. Среди жителей США, страдающих мигренью, 25% испытывают ≥ 1 атаки в неделю, 37% – от 1 до 3 атак в месяц, остальные 38% – более 1 сильной атаки в месяц. Во время мигренозной атаки снижение трудоспособности и социальной активности отмечают 90% пациентов, у 53% – полностью нарушается трудоспособность и они вынуждены находиться в постели в течение всего приступа. Мигрень встречается у 15% взрослого населения Великобритании, женщин больше, чем мужчин в соотношении 3:1.

Мигрень без ауры встречается почти в 80% всех случаев мигренозных приступов, мигрень с аурой – в 15–18% всех мигренозных атак. Пик заболеваемости у мальчиков приходится на возраст 5 лет для мигрени с аурой и на 10–11 лет для мигрени без ауры. У девочек эти показатели равны соответственно 12–13 и 14–17 годам.

Частота кластерной (пучковой) ГБ в популяции невысока и составляет 0,5–1%. Распространенность кластерной ГБ в Великобритании составляет 0,05%, абзусной ГБ – 2%.

От 4 до 6% населения развитых стран жалуются на хронические ГБ, а в специализированных центрах по лечению цефалгий доля таких больных варьирует от 35 до 85%.

4. Обследование пациента с головной болью.

При сборе анамнеза у пациента с ГБ необходимо уточнить следующие моменты:

- 1) отягощенность семейного анамнеза по ГБ;
- 2) возраст начала ГБ, частота и длительность приступов;
- 3) характеристики ГБ: локализация, постоянная или пароксизмальная, время начала ГБ в течение дня, скорость нарастания, характер боли, провоцирующие факторы, длительность приступа, сопутствующие проявления;
- 4) интенсивность ГБ и функциональные ограничения;
- 5) лечебные и профилактические меры, выполняемые пациентом с ГБ: частота применения, доза и эффективность лекарственных противоболевых средств;
- 6) наличие других симптомов (вне приступа ГБ): нарушение памяти, неврологические симптомы, нейропсихологические расстройства, эпилептические припадки, синкопальные эпизоды, общие симптомы (утомляемость, снижение массы тела, симптомы сердечно-сосудистых заболеваний);
- 7) оценка личности пациента (характер, профессия, курение, употребление алкоголя и наркотиков, применяемые лекарственные препараты).

Основные вопросы, адресуемые пациенту с ГБ:

1. Сколько разновидностей ГБ Вы испытываете? (следует подробно расспросить о каждой из них).
2. Время возникновения и продолжительность ГБ:
 - 2.1. Почему Вы обратились к врачу именно сейчас?
 - 2.2. Как давно начались у Вас ГБ?
 - 2.3. Как часто они возникают?
 - 2.4. Какой бывает боль: эпизодической или хронической (постоянная или почти постоянная)?
 - 2.5. Как долго она длится?
3. Характер ГБ:
 - 3.1. Интенсивность.
 - 3.2. Характер (качество) боли.
 - 3.3. Локализация и распространение.
 - 3.4. Предвестники (продром).
 - 3.5. Сопутствующие симптомы.
 - 3.6. Состояние после приступа ГБ (постдром).
4. Причины ГБ:
 - 4.1. Предрасполагающие факторы.
 - 4.2. Факторы, усугубляющие и облегчающие ГБ.
 - 4.3. История похожих ГБ в семье.
5. Влияние ГБ на пациента и принимаемые меры:
 - 5.1. Поведение пациента во время приступа ГБ.
 - 5.2. Степень нарушения повседневной активности и работоспособности во время приступа.
 - 5.3. Что Вы принимаете от ГБ и насколько это эффективно?
6. Состояние между приступами:
 - 6.1. Сохраняются ли какие-либо симптомы или самочувствие нормальное?
 - 6.2. Другие сопутствующие (коморбидные) нарушения.

6.3. Эмоциональное состояние.

У пациентов с первичной ГБ проводится только общесоматическое физикальное и клиническое неврологическое обследование. Диагноз первичных форм ГБ базируется исключительно на данных жалоб, анамнеза и клинического осмотра.

Общесоматическое физикальное обследование пациента с ГБ: осмотр и пальпация головы с целью определения признаков травмы, мышечно-сухожильных уплотнений, исследование объема движений в шейном отделе позвоночника, определение болезненных триггерных зон в мышцах шейно-воротниковой зоны, определение пульсации и болезненных уплотнений в области поверхностной височной и сонных артерий, аускультация сонных артерий, исследование полости рта, языка, нёба, височно-нижнечелюстных суставов, глаз, ушей, шейных лимфоузлов, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, измерение температуры тела.

Клиническое неврологическое обследование включает оценку уровня сознания, менингеальных симптомов, признаков повышения внутричерепного давления и нарушения венозного оттока из полости черепа, дисфункций вегетативной нервной системы, нейропсихологического статуса, высших корковых функций, черепных нервов, очаговой неврологической симптоматики (обследование пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой, чувствительной и сегментарной систем, а также функции периферической нервной системы).

Российским обществом по изучению ГБ (<http://headache-society.ru>) разработаны и рекомендуются к использованию в клинической практике «дневник головной боли» и «дневник сопутствующих симптомов», в которых пациент ежедневно отмечает различные характеристики ГБ, сопутствующих симптомов и общего самочувствия.

Для объективизации ГБ в амбулаторных условиях служат различные визуальные аналоговые шкалы (оценка выраженности боли по 10- или 100-балльной шкале-линейке) и специальные опросники (комплексный болевой опросник, опросник Освестри, Мак-Гилловский опросник, опросник QVM – оценка качества жизни при мигрени), позволяющие оценить интенсивность боли и степень функциональных ограничений, вызванных болевым синдромом.

Большое количество шкал и опросников (HART Index – ответ на лечение ГБ, Migraine-ACT – оценка терапии приступов мигрени, Leeds Dependence Questionnaire – Лидский опросник зависимости от анальгетиков, Индекс НТТ-6 – влияние ГБ на повседневную активность, Индекс HALT – оценка времени, потерянного из-за ГБ) несомненно помогают пациенту и врачу оценить индивидуальные особенности клинических проявлений и степень влияния ГБ на различные показатели качества жизни, что в конечном итоге обеспечивает приверженность к терапии и ее эффективность.

У пациентов с вторичной ГБ после консультации специалиста (невролог), по показаниям проводятся дополнительные обследования: эхоэнцефалоскопия, электроэнцефалография, ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование сосудов шеи и головного мозга, рентгенография (черепа, шейного отдела позвоночника), нейровизуализация (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), магнитно-резонансная или рентгенконтрастная ангиография. У пациента может быть одновременно несколько типов ГБ, что определяется несколькими диагнозами, выставляемыми в порядке их значимости для пациента.

5. Тактика ведения. Первичные ГБ успешно лечатся врачом общей практики. При наличии у пациента нескольких типов ГБ для уточнения их природы предлагается вести дневник цефалгий. Дневник ГБ дисциплинирует пациента и помогает ему отличать один тип ГБ от другого. Врачу такой дневник полезен для постановки диагноза и объективной оценки количества обезболивающих препаратов, используемых пациентом с ГБ.

Основные этапы диагностики и лечения ГБ можно представить следующим образом:

- 1) тщательный активный сбор анамнеза и жалоб с выделением ведущих симптомов;
- 2) определение спектра сопутствующих симптомов;
- 3) группировка симптомов в синдромы с определением этиопатогенетических факторов;
- 4) постановка предварительного или синдромального диагноза (при первичных ГБ возможно определение нозологии);
- 5) проведение инструментальных и дополнительных методов обследования с проведением дифференциального диагноза (особенно при вторичных ГБ);
- 6) определение нозологического диагноза;
- 7) формирование индивидуальной комплексной схемы лечения;
- 8) динамическое наблюдение и определение профилактической тактики.

Лечение у невролога показано в следующих случаях: неэффективность лечения первичной ГБ, необходимость подбора профилактического лечения ГБ, вторичные ГБ. В рекомендациях Европейской федерации ГБ приводятся следующие основания для консультации врача-невролога:

- 1) диагноз неясен даже после полного обследования;
- 2) диагноз кластерной ГБ (в большинстве случаев лучше, если таких пациентов ведут специалисты по ГБ);
- 3) подозрение на вторичную ГБ, как проявление серьезного заболевания или необходимость в проведении дополнительных исследований для исключения серьезной патологии;
- 4) любой случай вновь возникшей или нехарактерной для данного пациента ГБ;
- 5)стораживающие симптомы в анамнезе или выявленные при объективном осмотре: впервые воз-

никшая громоподобная ГБ (интенсивная ГБ с острым или «взрывоподобным» началом); впервые возникшая ГБ у пациента старше 50 лет; впервые возникшая ГБ у ребенка до 10 лет; впервые возникшая ГБ у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе;

6) атипичная мигренозная аура, в особенности: длительность ауры больше часа; аура, проявляющаяся двигательной слабостью; аура без ГБ у пациента без мигрени с аурой в анамнезе; аура, впервые возникшая на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов;

7) прогрессирующее ухудшение ГБ на протяжении нескольких недель и дольше;

8) ГБ, связанная с изменением позы, которое приводит к снижению или повышению давления ликвора;

9) ГБ в сочетании с лихорадкой неясного генеза;

10) ГБ в сочетании с неврологической симптоматикой неясного генеза;

11) резистентность к проводимому лечению;

12) коморбидные нарушения, требующие консультации специалиста;

13) наличие факторов риска ишемической болезни сердца может быть показанием для консультации кардиолога перед назначением триптанов.

При выявлении индикаторов серьезного заболевания у пациента с острой ГБ необходима немедленная консультация невролога и госпитализация пациента в стационар для проведения тщательного и неотложного обследования пациента, а также своевременного дифференцированного лечения.

Признаки серьезного заболевания (сигналы опасности) при ГБ:

1) внезапное появление сильной «громоподобной» ГБ;

2) внезапно изменились характер и частота приступов хронической ГБ или они стали значительно интенсивнее (по оценке больного – это самая интенсивная ГБ, которую он когда-либо испытывал);

3) появление постоянной и прогрессивно усиливающейся ГБ у пациента старше 50 лет;

4) постоянная ГБ с тошнотой, усиливающаяся ночью и утром, или меняющаяся при изменении положения головы, усиливающаяся при нагрузках, связанных с повышением внутричерепного давления (физическое напряжение, кашель, чихание);

5) ГБ сочетается с внезапным развитием любой очаговой неврологической симптоматики или угнетением сознания;

6) острая ГБ сочетается с менингеальным синдромом и лихорадкой;

7) интенсивная ГБ развивается через несколько часов, суток или недель после травмы головы;

8) ГБ с атипичной аурой (продолжительностью более 1 ч. или с симптомами слабости в конечностях);

9) аура, впервые возникшая на фоне приема гормональных контрацептивов;

10) впервые возникшая ГБ у пациента с раковым процессом, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитным состоянием в анамнезе;

11) впервые возникшая ГБ у ребенка.

6. Мигрень представляет собой заболевание, обусловленное наследственно детерминированной дисфункцией вазомоторной регуляции, проявляющееся преимущественно в виде периодически повторяющихся приступов пульсирующей ГБ, нередко в одной половине головы, с началом заболевания чаще в юношеском возрасте. По распространенности мигрень занимает второе место после ГБ напряжения. Начало заболевания чаще отмечается в юношеском возрасте. Приступы мигренозной ГБ обычно впервые проявляются в возрасте от 10 до 20 лет. В возрасте 35–45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55–60 лет у большинства больных мигрень прекращается. У 60–70% больных мигрень имеет на-

следственный характер. Если приступы мигрени были у матери, то риск заболевания составляет 72%, если у отца – 30%.

6.1. Диагностические критерии мигрени без ауры (МКГБ-2, 2004)

A – Не менее 5 приступов, которые отвечают критериям B, C, D.

B – Приступы ГБ продолжаются от 4 до 72 ч. (у детей до 15 лет – 2–48 ч.) – в отсутствие лечения или при его неэффективности.

C – ГБ присущи не менее двух из следующих признаков: односторонняя локализация, чередование сторон; пульсирующий характер; средняя или значительная степень выраженности (затрудняет или делает невозможной повседневную активность); усиление при подъеме по лестнице, физической нагрузке.

D – ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: тошнота, рвота, светобоязнь (фотофобия), шумобоязнь (фонофобия).

Таблица. Опросник (шкала) MIDAS (migraine disability assessment scale)

Вопрос	Количество дней
Сколько дней за последние 3 мес. Вы отсутствовали на работе или в школе из-за головной боли?	
В течение скольких дней за последние 3 мес. эффективность Вашей работы или учебы была снижена из-за головной боли в 2 раза и более?	
Сколько дней за последние 3 мес. Вы не могли из-за головной боли выполнять свои домашние обязанности?	
Сколько дней за последние 3 мес. эффективность выполнения Вами домашних обязанностей была снижена в 2 раза или более (включая дни, отраженные в вопросе 3)?	
Сколько дней за последние 3 мес. Вы не могли из-за головной боли полноценно осуществлять семейную, социальную активность и проводить досуг?	
Оценка функциональных ограничений	Общее количество дней
Функциональное ограничение отсутствует или незначительное	0–5
Умеренное функциональное ограничение	6–10
Выраженное функциональное ограничение	11–20
Резко выраженное функциональное ограничение	>21

6.2. Диагностические критерии мигрени с аурой (МКГБ-2, 2004)

A. По меньшей мере 2 приступа, отвечающие критериям B–D.

B. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

C. По меньшей мере два из нижеперечисленных:

1) гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении ≥ 5 мин. и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении ≥ 5 мин.;

3) каждый симптом имеет продолжительность ≥ 5 мин., но ≤ 60 мин.

D. Головная боль, соответствующая критериям B–D для мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 мин. после ее начала.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Для оценки функциональных ограничений, вызванных мигренью, используется опросник (шкала) MIDAS (migraine disability assessment scale).

6.3. Клинические фазы приступа мигрени (у части больных отмечаются только некоторые из этих фаз):

1) продромальная фаза (1–3 ч.): раздражительность, беспокойство, сонливость, астенизация, эмоциональная лабильность, повышение чувствительности к свету и запахам, анорексия или булимия;

2) аура (не более 1 ч.): фокальные, как правило однотипные, неврологические симптомы в виде проходящих зрительных, сенсорных, вестибулярных, двигательных расстройств;

3) фаза ГБ со светобоязнью и фотобоязнью, тошнотой или рвотой (4–72 ч.): во время приступа пульсирующей интенсивной ГБ пациенты стараются уединиться в темное и тихое помещение, лучше себя чувствуют лежа, стянув голову полотенцем или сжимая ее руками;

4) постдромальная фаза (до 24 ч.): постепенное уменьшение ГБ, которая нередко из пульсирующей трансформируется в давящую или ноющую, повышение сонливости с длительным сном, повышенная утомляемость, снижение аппетита, усиление диуреза.

6.4. Аура мигренозного приступа:

1) аура мигрени представляет собой локальные неврологические симптомы (предвестники), которые нарастают на протяжении 5–20 мин. и длятся не более 60 мин.;

2) чаще ГБ возникает через 30–60 мин. от начала ауры (может возникать перед аурой или одновременно с ней);

3) возникновение ауры обусловлено феноменом распространяющейся депрессии Лео с преходящей ишемией коры или ствола головного мозга.

6.5. Факторы риска (триггеры) развития приступов мигрени:

1) гормональные: менструация, овуляция, применение оральных контрацептивов, использование гормональной заместительной терапии;

2) диетические: алкоголь (сухое красное вино, шампанское, пиво), пища, богатая нитритами, моносодовый глутамат, аспартам, шоколад, какао, орехи, яйца, сельдерей, выдержанный сыр, пропущенный прием пищи;

3) средовые: яркий свет, сверкающие огни, визуальная стимуляция, флуоресцентное освещение, запахи, изменения погоды;

4) психогенные: стресс, послестрессовый период (выходные или отпуск), тревога, беспокойство, депрессия;

5) лекарственные препараты: нитроглицерин, гистамин, резерпин, ранитидин, гидралазин, эстроген.

6) связанные со сном: недостаток сна, пересыпание;

7) разнообразные: черепно-мозговая травма, физическое напряжение, переутомление, хронические заболевания.

6.6. Лечение мигрени. В лечении приступа мигрени используется два основных принципа: дифференцированный подход в зависимости от интенсивности и выраженности головной боли и поэтапный переход к более мощным и специфичным анальгетикам. Этапный подход подразумевает начало лечения с обычных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. При их неэффективности на втором этапе переходят к комбинированным препаратам. Третий этап противомигренозной терапии включает применение агонистов 5HT₁-рецепторов: эрготамин, дигидроэрготамин, триптаны. Возможен выбор тактики лечения мигрени в зависимости от выраженности

головной боли и выявленной степени функциональных ограничений по опроснику MIDAS. При I степени функциональных ограничений (MIDAS) в лечении используются простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (профилактика – изменение образа жизни, ограничение мигренозных триггеров). При II степени используются комбинированные анальгетики и агонисты серотониновых рецепторов (возможна медикаментозная профилактика). При III и IV степенях используют агонисты серотониновых рецепторов (обязательная медикаментозная профилактика).

В лечении (купировании приступа) мигрени слабой и умеренной интенсивности ГБ (не более 7 баллов по визуальной аналоговой шкале), продолжительностью приступа не более 1 сут. используют следующие лекарственные средства:

1) нестероидные противовоспалительные средства и простые анальгетики (применять один из препаратов не более 10 дней в месяц, после еды, при необходимости с гастропротекторами):

- аспирин таб. 500 мг, до 1000 мг/сут.;
- парацетамол таб. 500 мг, до 1000 мг/сут.;
- напроксен таб. 250 мг, до 500 мг/сут.;
- кеторолак таб. 10 мг, до 30 мг/сут.; 1 амп. 30 мг в/м, макс. 2 р./сут.;
- диклофенак таб. 50 мг, 100 мг, до 100 мг/сут.; амп. 3 мл 75 мг в/м;

2) комбинированные анальгетики (регулярно не применять из-за риска возникновения абзусной ГБ, не более 7 дней в месяц):

- седальгин-нео (парацетамол + метамизол натрия + кофеин + кодеина фосфат + фенobarбитал) – однократно, максимально 6 таб./сут.;
- солпадеин (парацетамол + кодеин + кофеин) – однократно, макс. 4 таб./сут.;
- мигренол пм (парацетамол + дифенгидрамин) – по 2 таб. каждые 6 ч., не более 8 таб./сут.;
- пенталгин н (напроксен + метамизол натрия + кофеин + кофеин + фенobarбитал) – по 1 таб. 2–3 раза в сутки после еды;
- саридон (кофеин + парацетамол + пропифеназол) – по 1–2 таб., до 6 таб./сут.

В лечении (купировании приступа) мигрени с большой интенсивностью ГБ (более 8 баллов по визуальной аналоговой шкале), значительной продолжительностью приступа (более 24 ч.) используют следующие лекарственные средства:

1) триптаны (противопоказаны при: базилярной и гемиплегической мигрени, приеме эрготамина, ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий, гипертонической болезни, цереброваскулярной болезни с риском ишемического инсульта):

- суматриптан (амигренин, сумамигрэн) – таб. 50 и 100 мг (начало действия через 30 мин.) макс. 4 таб./сут.; назальный спрей (20 мг – действие через 15–20 мин.); ампулы 6 мг янтарной соли суматриптана в 0,5 мл дистиллированной воды, п/к

1 ампл. 6 мг (действие через 10 мин.);

- золмитриптан (зомиг) таб. 2,5 мг и 5 мг, по 1 таб. каждые 2 ч., макс. 5 мг однократно и 15 мг/сут.;
- наратриптан (нарамиг) таб. 2,5 мг, по 1 таб. каждые 4 ч., макс 5 мг/сут.;
- элетриптан (релпакс) таб. 20 мг, 40 мг, 80 мг, по 1 таб. каждые 2 ч., макс. 160 мг/сут.;

2) противорвотные средства (при интенсивных приступах мигрени с многократной рвотой):

- метоклопрамид (церукал) таб. 10 мг, макс. 3 р./сут. до еды; ампулы по 2 мл (10 мг) 0,5% р-р в/м 1–2 р./сут.;
- домперидон (мотилиум) таб. 10 мг, макс. 3 р./сут. за 15–30 мин. до еды.

В лечении интенсивного приступа мигрени, рефрактерного к терапии используются: дигидроэрготамин 0,5 мл в/в за 2–3 мин., через 30 мин. возможно дополнительное введение еще 0,5 мл в/в медленно; нейролептик прохлорперазин (метеразин) таб. 5 мг или 5 мг в/в однократно, или церукал 2 мл (10 мг) в/м.

Развитие осложнений мигрени в виде мигренозного статуса или мигренозного инфаркта является абсолютным показанием к госпитализации пациента в стационар с проведением нейровизуализации и всех необходимых мер интенсивной терапии.

6.7. Профилактика мигрени. Проводится только при частоте приступов более двух в месяц и тяжелых приступах. По данным отечественных публикаций, в профилактике приступов мигренозной ГБ нуждаются около 10–20% пациентов, страдающих различными формами мигрени. Согласно американским эпидемиологическим исследованиям от 2012 г., около 38% лиц, страдающих мигренью, нуждаются в использовании профилактического лечения и только 3–13% проводят медикаментозную профилактику мигрени.

Основными показаниями для проведения курсов профилактики мигрени являются следующие клинические события: интенсивные приступы мигрени продолжительностью более 24 ч. с выраженными функциональными ограничениями и дезадаптацией в течение трех и более дней в месяц, пролонгированная аура, осложнения мигрени (мигренозный инфаркт, мигренозный статус) в анамнезе, гемиплегическая мигрень, базилярная мигрень, мигренозные эквиваленты, неэффективность средств для купирования приступов или наличие противопоказаний к ним.

В медикаментозной профилактике мигрени используется индивидуально подобранная монотерапия с постепенным наращиванием дозы до получения клинического эффекта. Если в течение трех месяцев частота и интенсивность приступов мигрени не снижается на 50% и более, то переходят к использованию препарата другой фармакологической группы или к комбинированному лечению двумя препаратами при отсутствии побочных эффектов. Важнейшим аспектом профилактики приступов мигрени является соблюдение пациентом рекомендаций по изменению образа жизни: соблюдать диету с низким содержа-

нием тирамина, нормализовать режим питания, сна и физических нагрузок, ограничить курение и прием алкоголя, для женщин не использовать гормональные контрацептивы, ограничить или исключить воздействие яркого света, резких запахов, интенсивного шума, увеличить потребление магния с пищей.

По данным научно-доказательной медицины (уровень доказательности А) в профилактике мигрени наиболее эффективны следующие препараты: 1) противосудорожные препараты: дивалпрокс натрия (депакот), вальпроат натрия (депакин), топирамат; 2) β-адреноблокаторы: метопролол, пропранолол, тимолол; 3) триптаны: фроватриптан (фровамигран) – для профилактики менструальной мигрени.

По данным литературы, для профилактики приступов мигрени могут использоваться следующие группы лекарственных препаратов:

1. Антидепрессанты:

- амитриптилин (трициклический антидепрессант) таб. 10 и 25 мг, от 10 мг до 100 мг/сут. – «вечерний»;
- пароксетин (паксил, рексетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина) таб. 20 мг утром, макс. 40 мг/сут. – «утренний»;
- флуоксетин (прозак – селективный ингибитор обратного захвата серотонина) таб. 20 мг утром и 20 мг днем, до 80 мг/сут.;
- венлафаксин (велаксин, эфевелон – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) таб. 37,5 мг и 75 мг, макс 150 мг/сут.

2. Антikonвульсанты:

- вальпроат натрия (депакин) таб. 300 и 500 мг, до 1500 мг/сут.;
- габапентин (нейронтин, тебантин) капс. 100 и 300 мг, до 900 мг/сут.;
- топирамат (топамакс) таб. 25 и 100 мг, капс. 15, 25, 50 мг, 25–50 мг/сут., на ночь.

3. Бета-адреноблокаторы:

- метопролол по 50–100 мг 2–3 раза в сутки;
- пропранолол по 20–40 мг 3 раза в сутки.

4. Блокаторы кальциевых каналов:

- нимодипин по 30 мг 3 раза в сутки;
- верапамил по 40 мг 2–3 раза в сутки, до 160 мг/сут.

5. Нестероидные противовоспалительные средства (используются чаще для кратковременной профилактики ГБ, при «менструальной» мигрени – за 5–7 дней до и в первые дни цикла, а также при сочетании мигрени с цервикогенной или артрогенной болью):

- ацетилсалициловая кислота по 125–300 мг ежедневно в два приема;
- напроксен по 250–500 мг 2 раза в сутки.

6. Немедикаментозные методики: диета, идентификация и устранение триггеров, регулярные аэробные физические упражнения, методики релаксации, биологическая обратная связь, иглорефлексотерапия, психотерапия.

6.8. Показания для направления пациента к неврологу:

1) мигрень с пролонгированной аурой (аура более 1 ч.);

2) наличие одной из следующих форм мигрени: семейная гемиплегическая, базилярная, офтальмоплегическая, ретинальная;

3) неэффективность терапии приступов мигрени;

4) длительность приступов мигрени более 24 ч.;

5) хроническая форма мигрени;

6) мигрень с частыми приступами (более 3-х в месяц), при которых не меняется сторона ГБ;

7) подбор профилактической терапии (особенно таких средств, как антиконвульсанты и антагонисты серотонина);

8) сочетание мигрени и очаговой неврологической симптоматики в межприступный период.

7. Головная боль напряжения представляет собой вид ГБ, которая связана с нервным напряжением, тревогой и другими невротами, часто сочетающаяся с хроническим сокращением мышц скальпа, жевательных мышц и мышц шейно-воротниковой области. В литературе встречаются различные синонимы ГБ напряжения: ГБ мышечного напряжения, тензионная ГБ, психомиогенная ГБ, стрессорная ГБ, миалгическая ГБ, эссенциальная (идиопатическая) ГБ. Данный вид ГБ часто сопутствует состоянию физического и умственного утомления, психоэмоционального перенапряжения и чаще отмечается у лиц, деятельность которых сопряжена с длительной концентрацией внимания, эмоциональным напряжением в сочетании с гиподинамией. При этом заболевании ГБ обычно: непароксизмальная, монотонная, симметричная, сдавливающая, умеренной интенсивности, двусторонняя, не сопровождается тошнотой и рвотой, может сопровождаться фото- и фонофобией. В нейропсихологическом статусе, для эпизодической ГБ напряжения характерно преобладание тревоги, а при ее хронической форме – депрессии.

7.1. Диагностические критерии ГБ напряжения:

А. Не менее 10 эпизодов ГБ, которые соответствуют критериям В–D и отмечались менее 180 дней в году (эпизодическая) и более 15 дней в месяц на протяжении минимум 6 месяцев (хроническая).

В. Эпизод ГБ продолжается от 30 мин. до 7 дней.

С. ГБ присущи как минимум два из следующих признаков:

- по характеру ГБ давящая, сжимающая, не пульсирующая, монотонная;
- интенсивность ГБ от легкой до средней и повседневная активность не нарушена;
- по локализации ГБ двусторонняя и диффузная;
- ГБ не усиливается при напряжении, ходьбе и подъеме по лестнице.

Д. Оба следующих признака:

- отсутствует тошнота и рвота (может появляться анорексия);
- только один из симптомов: фото- или фонофобия.

Е. Не менее одного из следующих признаков:

- анамнез и результаты осмотра не выявляют других известных причин ГБ;
- или они могут быть исключены с помощью дополнительных методов исследования;
- если и имеется другая форма ГБ, то она отличается от ГБ напряжения, а ее появление и причины не совпадают с ней по времени.

7.2. Дополнительные диагностические критерии ГБ напряжения:

- 1) рисунок ГБ по типу «обруча» или «каска»;
- 2) слабая или умеренная интенсивность ГБ (до 6 баллов по визуальной аналоговой шкале);
- 3) облегчение ГБ при положительных эмоциях и в состоянии психологического расслабления;
- 4) усиление ГБ на фоне эмоциональных переживаний (острый или хронический стресс).

7.3. Основные факторы хронизации ГБ напряжения:

- 1) психогенный фактор (хронический стресс, депрессия, тревога, болевое поведение, снижение болевого порога);
- 2) абзусный фактор (злоупотребление обезболивающими препаратами);
- 3) мышечный фактор (позиционное статическое напряжение при длительном вынужденном положении шеи и головы, гиподинамия, хроническое мышечное напряжение).

7.4. Лечение ГБ напряжения.

Основные принципы лечения ГБ напряжения можно представить в виде следующих тезисов:

- 1) лечение и профилактика эмоционально-личностных нарушений: депрессии, тревоги, фобий, соматоформных расстройств и др.;
- 2) лечение и профилактика мышечного напряжения (напряжения перикраниальных мышц);
- 3) купирование и предотвращение лекарственного абзуса.

Основные методики лечения ГБ напряжения и группы лекарственных средств перечислены ниже:

- 1) лечение и профилактика немедикаментозными средствами: регулярные физические упражнения и лечебная физкультура, психотерапия, методики биологической обратной связи, массаж скальпа и шейно-воротниковой области, мануальная терапия, постизометрическая релаксация, физиотерапия, игло-рефлексотерапия;
- 2) нестероидные противовоспалительные средства (применять один из препаратов не более 10 дней в месяц после еды, при необходимости с гастропротекторами):

- аспирин таб. 500 мг, до 1000 мг/сут.;
- парацетамол таб. 500 мг, до 1000 мг/сут.;
- ибупрофен таб. 200, 400 мг, до 400 мг/сут.;
- напроксен таб. 250 мг, до 750 мг/сут.;
- кетопрофен (кетонал капс. 50 и 100 мг, артрозилен капс. 320 мг) капс. 50 мг, таб. 100 мг, амп. 2 мл (100 мг) в/м; лечебная доза 100 мг – 2–3 р./сут.

во время еды; поддерживающая доза 150 мг/сут., макс. 5 дней;

- диклофенак таб. 50 мг, 100 мг, до 100 мг/сут.; амп. 3 мл (75 мг) в/м;

- кеторолак 1 амп. 30 мг, макс. 2 р./сут. в/м (при продолжительных и интенсивных приступах);

3) миорелаксанты (при сочетании головной боли с напряжением мышц скальпа, жевательных или шейно-воротниковых мышц):

- сирдалуд (tizанидин) таб. 2 мг, 4 мг, до 8 мг/сут.;

- баклофен таб. 10 мг, 25 мг, до 100 мг/сут.;

- мидокалм (толперизон) др. 50 и 150 мг, до 300 мг/сут.

4) антидепрессанты (при верифицированных депрессивных расстройствах, индивидуально подбирается один из препаратов, курс лечения 3–6 мес., начало эффекта через 2 нед.):

- amitриптилин таб. 10 и 25 мг, до 100 мг/сут. – «вечерний»;

- циталопрам (опра, ципраamil, прам) таб. 20 мг, 40 мг, до 60 мг/сут.;

- флуоксетин (прозак) таб. 20 мг утром и 20 мг днем, до 80 мг/сут.;

- пароксетин (рексетин, паксил) таб. 20 мг, до 40 мг/сут.;

5) анксиолитики (при верифицированных тревожных расстройствах, индивидуально подбирается один из препаратов, курс лечения 1–3 мес.):

- афобазол таб. 5 мг и 10 мг, до 30 мг/сут.;

- атаракс таб. 25 мг, до 50 мг/сут.;

- грандаксин таб. 50 мг, до 150 мг/сут.

7.5. Показания для направления к неврологу:

- 1) неэффективность терапии;

- 2) хроническая ГБ напряжения;

- 3) сочетание хронической ГБ напряжения и хронической мигрени;

- 4) сочетание ГБ напряжения с очаговыми неврологическими симптомами;

- 5) появление впервые возникшей и нетипичной для пациента ГБ, сопровождающейся новыми симптомами;

- 6) необходимость в подборе профилактического лечения.

8. Кластерная головная боль. Кластерная или пучковая ГБ является редкой формой сосудистой ГБ, которая чаще (в 80% случаев) поражает мужчин в возрасте 30–40 лет. У 5% пациентов заболевание носит наследственный характер. При этом заболевании ГБ возникает сериями (кластерами, пучками) приступов, по несколько раз в день (ежедневно) в течение 4–8 нед. Длится приступ от 15 мин. до 2 ч. и характеризуется очень интенсивной острой болью. Один из приступов обязательно развивается ночью в одно и то же время. Отмечается 6–8 приступов в сутки на протяжении от 2 нед. до 3 мес. У 10–15% пациентов отмечается хроническое течение кластерной ГБ без ремиссий, у 27% развивается лишь один эпизод пучковой ГБ. Из-за невыносимой боли у большого числа пациентов во время

приступа кластерной ГБ появляется двигательное беспокойство, агрессия, ажитация. В литературе описаны попытки суицида во время приступов кластерной ГБ. Во время болевого «пучка» ГБ всегда возникает с одной и той же стороны.

Межприступный период, иногда длящийся годами, не сопровождается ГБ и другими неврологическими симптомами. Чаще атаки кластерной боли возникают весной и осенью, без какого-либо провоцирующего фактора. Отмечаются следующие основные характеристики болевого синдрома и сопровождающих симптомов: строго односторонняя жгучая и пульсирующая боль, начинающаяся с орбитальной области, возникновение приступов часто в одно и то же время, усиление моторики кишечника перед приступом, покраснение глаза и слезотечение на стороне ГБ, покраснение гомолатеральной половины лица «красная мигрень».

Провоцирующие факторы кластерной ГБ: нарушения привычного суточного ритма (смена часовых поясов при воздушных перелетах, бессонные ночи, суточный график работы); прием алкоголя, гистамина или нитроглицерина.

Синонимы кластерной ГБ, встречающиеся в литературе: Cluster headache, периодическая мигренозная невралгия Харриса, эритропрозопалгия Бинга, невралгия Бинга-Хортонa, пучковая ГБ, эритропалгия головы, гистаминная цефалгия.

8.1. Диагностические критерии кластерной головной боли:

1. По крайней мере 5 приступов боли, соответствующих критериям Б-Г.

2. Сильная односторонняя боль в глазничной, надглазничной или височной области, продолжающаяся без лечения от 15 до 180 мин.

3. Наличие одного из следующих симптомов на стороне ГБ: покраснение глаза, слезотечение, заложенность носа, ринорея, потливость лба и лица, сужение зрачка, птоз, отек века, чувство беспокойства (невозможность находиться в покое) или ажитация.

4. Частота приступов колеблется от одного раза в два дня до восьми раз в сутки.

5. Допускается, по крайней мере, одно из следующих: 1) данные анамнеза, соматического и неврологического обследования исключают другие заболевания, вызывающие иной тип ГБ или краниальную невралгию; 2) заболевание предполагается, но оно исключается соответствующим обследованием; 3) заболевание имеется, но приступы пучковой ГБ не связаны с ним.

8.2. Лечение кластерной ГБ:

- 1) кеторолак 1 амп. 30 мг в/м, макс. 2 р./сут. (или артрозилен амп. 2 мл – 100 мг в/м);

- 2) элетриптан (релпакс) таб. 80 мг, до 160 мг/сут. (или дигидроэрготамин амп. 1 мл 0,1% р-ра, п/к 0,5 мл 1–2 р./сут.; или суматриптан 1 амп. 6 мг в 0,5 мл дистиллированной воды п/к);

- 3) в лечении затяжного приступа кластерной ГБ или хронической формы используется преднизолон

75 мг в/в или дексаметазон 8 мг в/в 1 р./сут., 3–4 дня; возможно пероральное использование преднизолона в дозе 40–60 мг/сут. в течение 7–14 дней;

4) закапывание в нос 4% р-ра лидокаина; процедуру можно повторить не ранее чем через 20 мин.;

5) ингаляция 100% кислорода, 10–15 л/мин., в течение 10–20 мин.;

6) хирургическое лечение: радиочастотная термокоагуляция тригеминального ганглия, радиочастотная ризотомия, микроваскулярная декомпрессия, нейростимуляция (глубокая стимуляция задней гипоталамической области, стимуляция большого затылочного и блуждающего нерва).

Согласно европейским рекомендациям, препаратами выбора в лечении кластерной ГБ являются: ингаляция 100% кислорода со скоростью 7 л/мин. в течение 15 мин. и инъекция суматриптана 6 мг подкожно.

8.3. *Профилактика приступов кластерной ГБ* включает исключение триггеров, провоцирующих приступ кластерной ГБ: курение табака, алкоголь, нитроглицерин. По данным научно-доказательной медицины (уровень доказательности А) в профилактике кластерной ГБ наиболее эффективны следующие препараты: верапамил, карбонат лития, метисергид, эрготамин, топирамат, габапентин.

Профилактика приступов кластерной ГБ включает в себя:

1) сочетанное использование антигистаминных средств: антагонист H_1 -рецепторов супрастин (хлорпирамин) таб. 25 мг или амп. 2% 2 мл + антагонист H_2 -рецепторов циметидин таб. 200 мг, во время еды, обед + вечер – курс 6–8 нед.;

2) антисеротониновые средства: метисергид таб. 2 мг, до 4 мг/сут.; лизурид таб. 0,025 мг, до 3 таб./сут.; пизотибен таб. 0,5 мг, до 3 таб./сут.;

3) антагонисты кальциевых каналов: верапамил таб. 40 и 80 мг, до 120–160 мг/сут.;

4) исключение триггеров, провоцирующих приступ кластерной ГБ: курение табака, алкоголь, нитроглицерин;

5) антиконвульсанты: вальпроевая кислота по 600–2000 мг в сутки, топирамат по 50–100 мг в сутки, габапентин по 1800–2400 мг в сутки.

При подозрении на кластерную ГБ пациент должен быть направлен к неврологу для проведения лечения и длительного наблюдения.

8.4. *Хроническая пароксизмальная гемикрания* является вариантом пучковой ГБ, возникает преимущественно у женщин и отличается более кратковременной продолжительностью приступов. Диагноз устанавливается, если зафиксировано не менее 20 стереотипных приступов односторонней ГБ, возникающих ежедневно от 6 до 15 раз в сутки, продолжающихся 5–30 мин. и сопровождающихся по крайней мере одним из следующих вегетативных симптомов на стороне боли: слезотечением, ринореей, заложенностью носа, покраснением глаза, птозом, отеком века. Отличительная особенность хронической пароксиз-

мальной гемикрании и одновременно ее важный диагностический критерий – это положительный эффект от лечения индометацином.

Диагностические критерии хронической пароксизмальной гемикрании:

1) приступы жгучей, сверлящей, всегда односторонней ГБ глазничной, лобно-височной локализации (иногда гемикрания);

2) приступы ГБ непродолжительны (от 2 до 30 мин.), повторяются 10–16 раз в сутки и возникают ежедневно на протяжении многих месяцев;

3) встречается преимущественно у женщин (8:1);

4) высокая чувствительность к индометацину;

5) часто ГБ сопутствуют вегетативные симптомы: симптом Горнера, покраснение глаза и слезотечение, заложенность половины носа, ипсилатеральная потливость лба и лица, ипсилатеральный отек век.

В лечении хронической пароксизмальной гемикрании используется индометацин таб. 25 мг – 3 р./сут., до 150 мг/сут., или метиндол таб. 75 мг ретард 1 р./сут., до 150 мг/сут. После прекращения приступов ГБ для профилактики используется поддерживающая доза индометацина 12,5–25 мг/сут., которую применяют в течение 2–3 мес. (при отсутствии противопоказаний по желудочно-кишечному тракту).

9. Краткие клинические характеристики основных и наиболее серьезных вторичных головных болей:

1) субарахноидальное кровоизлияние – внезапная острая, интенсивная, диффузная ГБ, значительное повышение АД, рвота, менингеальный синдром, угнетение сознания;

2) внутримозговое кровоизлияние – острая односторонняя, давящая или распирающая ГБ на протяжении дней, очаговые неврологические симптомы, повышение АД, рвота, угнетение сознания;

3) спонтанная диссекция сонной или позвоночной артерии – острая колющая, сжимающая, нередко пульсирующая боль в шейно-лицевой и височной области, в шейно-затылочной области, часто развивается после резкого движения головой, синдром Горнера, пульсирующий шум в ушах, потеря сознания, развитие острого ишемического нарушения мозгового кровообращения;

4) менингит – диффузная распирающая ГБ, усиливается при пробах, повышающих внутричерепное давление, менингеальный синдром, лихорадка, рвота, угнетение сознания, лейкоцитоз и повышение СОЭ;

5) энцефалит – диффузная и локализованная ГБ, угнетение сознания, очаговые неврологические симптомы, судорожные приступы, лейкоцитоз и повышение СОЭ, отсутствие менингеальных симптомов, изменение психического статуса;

6) тромбоз мозговых вен и синусов – постепенно нарастает тупая распирающая или давящая ГБ, увеличение боли при физической нагрузке и в положении лежа, тошнота или рвота, менингеальные симптомы, застойные диски зрительных нервов, повышение температуры тела, увеличение СОЭ, угнетение сознания,

судорожные приступы, очаговые неврологические симптомы, при инфекционном венозном тромбозе отмечается внезапное ухудшение клинического состояния и появление постоянной ГБ на фоне очага инфекции (околоносовые пазухи, среднее ухо, орбита, кожа носогубного треугольника);

7) внутричерепной объемный процесс (опухоль) – чаще диффузная постоянная распирающая гипертензионно-гидроцефальная ГБ, усиливается но-

чью и лежа, при натуживании и кашле, застойные явления на глазном дне, тошнота или рвота в сочетании с увеличением интенсивности боли, прогрессирующее постепенное увеличение количества и выраженности очаговых неврологических симптомов.

При выявлении врачом общей практики клинических ситуаций, которые сопровождаются характеристиками, указанными выше, целесообразна консультация невролога и госпитализация. ■

Список литературы

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень: патогенез, клиника, лечение. – СПб., 2001. – 200 с.
2. Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Современные принципы лечения головной боли напряжения (обзор) // Медицинский альманах. – 2011. – №1. – С. 121–125.
3. Есин О.Р., Наприенко М.В., Есин Р.Г. Мигрень: основные принципы лечения и профилактики // Клиницист. – 2011. – №4. – С. 10–17.
4. Избранные лекции по семейной медицине / Под редакцией О.Ю. Кузнецовой. – СПб., 2008. – 727 с.
5. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Манвелов Л.С. Справочник по головной боли. – М., 2005. – 170 с.
6. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Мигрень и ее лечение // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – №20. – С. 1305–1307.
7. Кандыба Д.В. Головные и лицевые боли в амбулаторной практике. Учебное пособие. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 103 с.
8. Мументалер М., Маттле Х. Головная и лицевая боль // Неврология / Под ред. О.С. Левина. – М., 2007. – С. 752–785.
9. Неврология: национальное руководство / Под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.
10. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. – Москва, 2007. – 60 с.
11. Осипова В.В. Головная боль напряжения. Практическое руководство для врачей. – М., 2009. – 40 с.
12. Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №4. – С. 29–36.
13. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / Пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой. – М., 2010. – 37 с.
14. Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А. Распространенность и выявляемость первичных форм хронической ежедневной головной боли // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – №4. – С. 427–431.
15. Турбина Л.Г. Диагностика и лечение головных болей в работе семейного врача // Альманах клинической медицины. – 2004. – №7. – С. 263–274.
16. Beithon J., Gallenberg M., Johnson K. et al. Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of Headache. Institute for Clinical Systems Improvement. Updated January 2013. – www.icsi.org. – 91 p.
17. Blumenfeld A., Bender S.D., Glassman B., Malizia D. Bruxism, Temporomandibular Dysfunction, Tension Type Headache, and Migraine: A Comment // Headache. – 2012. – Vol. 51. – P. 1549–1550.
18. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Issued: September 2012. Qinical guideline National Institute for Health and Clinical Excellence. – www.guidance.nice.org.uk. – 38 p.
19. Diagnosis and management of headache in adults. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A national clinical guideline. – November 2008. – www.sign.ac.uk. – 88 p.
20. Dodick D.W. Chronic daily headache // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – №8. – P. 884.
21. Ducros A., Romatet S., Marc T., Allaf B. Use of Antimigraine Treatments by General Practitioners // Headache. – 2011. – Vol. 51. – P. 1122–1131.
22. Evers S., Afra J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force // European Journal of Neurology. – 2009. – Vol. 16. – P. 968–981.
23. International Headache Society Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24. – Suppl. 1. – P. 1–160.
24. MacGregor E.A., Steiner T.J., Davies P.T. et al. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. – British Association for the Study of Headache, 2010. – www.bash.org.uk – 53 p.
25. Maya A., Leoneb M., Linded M. et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias // European Journal of Neurology. – 2006. – Vol. 13. – P. 1066–1077.
26. Silberstein S.D., Holland S., Freitag F. et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society // Neurology. – 2012. – Vol. 78. – P. 1337–1345.
27. Todd D., Rozen M.D., Royce S., Fishman B.A. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden // Headache. – 2012. – Vol. 52. – P. 99–113.

Впервые опубликовано в журнале «Российский семейный врач», вып. №2, том 19, 2015

Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения

Л.Р. Ахмадеева¹ – профессор, Ю.Э. Азимова² – к.м.н., Ю.В. Каракулова³ – профессор, Е.Р. Лебедева⁴ – профессор, М.В. Наприенко⁵ – профессор, В.В. Осипова^{5,6} – д.м.н., А.П. Рачин² – профессор, А.В. Сергеев⁵ – к.м.н., К.В. Скоробогатых⁷ – к.м.н., Г.Р. Табеева⁵ – профессор, Е.Г. Филатова⁵ – профессор

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

² Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии МЗ РФ, г. Москва

³ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Пермь

⁴ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

⁵ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

⁶ ГБУ «Научно-практический психоневрологический центр» ДЗ г. Москвы

⁷ Университетская клиника головной боли, г. Москва

Определение и эпидемиология

Головная боль напряжения (ГБН) – одна из наиболее распространенных форм первичной головной боли (ГБ), проявляющаяся болевыми эпизодами продолжительностью от 30 мин. до нескольких суток. Распространенность ГБН в течение жизни составляет 78%. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность ГБН за 1 год составила 30,8% [1]. Наибольшее распространение имеет эпизодическая форма (1 день с ГБ в месяц и менее), которая не требует лечения; у 24–37% популяции эпизоды ГБН отмечаются несколько раз в месяц, у 10% – еженедельно, 2–3% имеют хроническую форму, при которой число дней с ГБ составляет 15 и более в месяц [2]. Женщины страдают несколько чаще, чем мужчины (соотношение Ж:М = 5:4). Средний возраст начала ГБН превышает таковой при мигрени и составляет 25–30 лет. Недавний анализ бремени различных форм ГБ показал, что степень дезадаптации и социально-экономический ущерб, связанные с ГБН, больше, чем при мигрени. В отличие от мигрени, данных, подтверждающих участие генетических механизмов в происхождении ГБН, не получено.

Классификация

В соответствии с последней версией Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (Международная классификация головной боли, МКГБ-3 бета, 2013), ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга и других структур, расположенных в области головы и шеи.

В соответствии с МКГБ-3 бета, ГБН подразделяют на эпизодическую (ЭГБН), возникающую не более 15 дней в течение 1 мес. (или 180 дней в течение 1 года), и хроническую формы (ХГБН) – более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение 1 года), ЭГБН – на частую и нечастую. Кроме того, в зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции различают ЭГБН и ХГБН «с напряжением» и «без напряжения перикрани-

альных мышц». При невыполнении одного или более диагностических критериев ГБН может быть выставлен диагноз «Возможная ГБН».

Этиология и патогенез

Хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, проведенные в последние годы, подтвердили ее нейробиологическую природу [3]. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы; среди последних – сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга [4, 5]. Периферические механизмы связаны с формированием дисфункции перикраниальных мышц. Боль при ГБН связана с их болезненным напряжением (мышечный спазм, или мышечно-тонический синдром). При ЭГБН большее значение имеют периферические факторы, при ХГБН – центральные, связанные с развитием сенситизации болевых структур.

В основе формирования мышечно-тонического синдрома (МТС) лежит механизм «порочного круга», когда повторяющееся напряжение мышцы, возникающее в ответ на эмоциональный стресс, приводит к ее рефлекторному напряжению. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в т.ч. мотонейронов передних рогов спинного мозга. Длительное тоническое напряжение ухудшает кровоснабжение мышечной ткани, приводит к гипоксии мышцы, ацидозу и выделению медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, связываясь с соответствующими рецепторами на мембране периферических окончаний мышечных ноцицепторов, повышают их чувствительность к боли (сенситизация). Появляются локусы болезненных мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в задние рога спинного мозга и другие отделы ЦНС.

Высокий уровень депрессии и тревожности, выявляемый у большинства пациентов с ГБН, облегчают

болеваю трансмиссию и способствуют хронизации болевого синдрома.

Факторы риска и триггеры

Основными факторами риска ГБН являются «плохое состояние здоровья» в соответствии с самооценкой пациентов, неспособность к психологическому и мышечному расслаблению и недостаточный ночной сон; самые частые провоцирующие факторы – эмоциональный стресс (острый или хронический) и позное напряжение (длительное пребывание головы и шеи в вынужденной неудобной позе) [6–8]. При отвлечении внимания или положительных эмоциях боль может ослабевать или полностью исчезать, при возобновлении эмоциональных нагрузок и/или мышечного/позного напряжения – вновь усиливаться. К основным факторам риска учащения (хронизации) болевых эпизодов ГБН относятся лекарственный абюзуз (избыточное применение обезболивающих препаратов) и психические нарушения, в первую очередь депрессия, тревожные и соматоформные расстройства.

Диагностика и клинические проявления

Диагностика ГБН осуществляется в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 бета и является клинической, т.е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и нормальных данных неврологического осмотра.

Дополнительные исследования не показаны, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений. Они проводятся только при наличии показаний, главное из которых – подозрение на симптоматический характер цефалгии, т.е. сомнение в вероятном клиническом диагнозе ГБН (табл. 1). При типичной клинической картине после беседы, осмотра пациента и анализа соответствия клинических проявлений диагностическим критериям МКГБ-3 бета следует выставить пациенту диагноз «Эпизодическая ГБН» или «Хроническая ГБН» и назначить адекватное лечение (рис. 2).

Таблица 1. Показания для дополнительных исследований у пациентов с жалобой на ГБ [9]

1. Подозрение на симптоматический (вторичный) характер цефалгии:
 - а) Нетипичные жалобы или течение ГБ (т.е. невыполнение более 1 критерия первичной цефалгии)
 - б) Выполнение диагностических критериев вторичной ГБ (рис. 1)
 - в) Наличие 1 или более «сигналов опасности» (табл. 2)
2. Требование пациента или его родственников

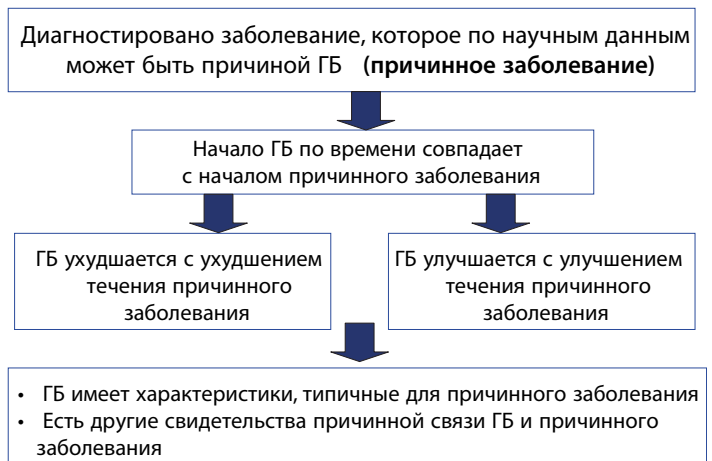


Рисунок 1. Критерии диагностики вторичных цефалгий (МКГБ-3 бета, 2013)

Клинические проявления. Эпизоды ГБ имеют продолжительность от 30 мин. до нескольких дней, возможна постоянная ежедневная боль. Головная боль, как правило, диффузная, двусторонняя, с вовлечением лба, висков, темени, затылка или всей головы; слабой или умеренной интенсивности (не более 6–7 баллов по ВАШ), непугливающая, а сжимающая по типу «обруча» или «каска». Боль не усиливается при обычной физической нагрузке, сопровождающие симптомы в целом не характерны, однако возможна легкая тошнота, иногда анорексия без тошноты и рвоты; фотофобия и фонофобия также могут сопровождать ГБ, но не развиваются одновременно, как при мигрени. Обобщенные диагностические критерии ГБН представлены в таблице 3.

Таблица 2. Переченьстораживающих симптомов – «сигналов опасности» у пациентов с ГБ

- ГБ, впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение
- «Громоподобная ГБ» (ГБ, нарастающая до 10 баллов по ВАШ* за 1–2 с.)
- Строго односторонняя ГБ
- Прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий
- Внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ
- Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч.)
- Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения
- Очаговые неврологические знаки, симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии, миалгии)
- Признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле, натуживании, физическом напряжении)
- Отек диска зрительного нерва
- ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе
- Дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде
- Неэффективность адекватного лечения

Примечание: *Визуальная аналоговая шкала боли.

Клинический расспрос

- Жалобы, анамнез, триггеры
- Выявление коморбидных нарушений

Объективный осмотр

- Неврологический статус
- Пальпация перикраниальных мышц
- Анализ критериев МКГБ-3

Типичная клиническая картина

Нет «сигналов опасности»

Выполняются критерии ГБН (МКГБ-3)

Диагноз ЭГБН/ХГБН

Невролог, терапевт

Нетипичная клиническая картина

- Невыполнение >2-х критериев ГБН
- Выявление 1 или > «сигналов опасности»

Нет данных за вторичную ГБ (причинное заболевание не выявлено)

Лечение

Наблюдение

Дополнительные обследования (МРТ, КТ, ЭЭГ, лаб. методы, консультации специалистов)

Выполняются критерии вторичной ГБ (выявлено причинное заболевание)

Диагноз вторичной ГБ

Междисциплинарный подход

Таблица 3. **Обобщенные диагностические критерии головной боли напряжения (МКГБ-3 бета, 2013)**

- A. Продолжительность ГБ от 30 мин. до 7 дней.
- B. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя локализация;
 - 2) давящий/сжимающий/непульсирующий характер;
 - 3) легкая или умеренная интенсивность;
 - 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
- C. Оба симптома из нижеперечисленных:
 - 1) отсутствие тошноты или рвоты;
 - 2) только фото- или только фонофобия.
- D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)

Таблица 4а. **Диагностические критерии нечастой ЭГБН, не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц**

- A. По меньшей мере 10 эпизодов ГБ, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в год), отвечающие критериям B–D.
- B. Продолжительность ГБ от 30 мин. до 7 дней.
- C. Как минимум 2 из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя локализация;
 - 2) давящий/сжимающий/непульсирующий характер;
 - 3) легкая или умеренная интенсивность;
 - 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
- D. Оба симптома из нижеперечисленных:
 - 1) отсутствие тошноты или рвоты;
 - 2) только фото- или только фонофобия.
- E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)

Таблица 4б. **Диагностические критерии ХГБН**

- A. ГБ, возникающая 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 месяцев (180 дней в год), отвечающая критериям B–D.
- B. ГБ продолжается в течение нескольких часов или имеет постоянный характер.
- C. Как минимум 2 из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя локализация;
 - 2) давящий/сжимающий/непульсирующий характер;
 - 3) легкая или умеренная интенсивность;
 - 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
- D. Оба симптома из нижеперечисленных:
 - 1) только фото-, фонофобия или легкая тошнота;
 - 2) отсутствие умеренной или сильной тошноты или рвоты.
- E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)



Рисунок 2. **Диагностический алгоритм ГБН**

Таблица 4в. **Диагностические критерии ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц**

А. ГБ, отвечающая критериям ХГБН

В. Повышенная болезненность перикраниальных мышц при пальпации

Объективный осмотр. Как правило, в неврологическом статусе пациентов не обнаруживаются органических нарушений. Во время осмотра могут выявляться признаки повышенной тревожности, гипервентиляции, неспособности пациента к психологической и мышечной релаксации. В связи с частыми жалобами на напряжение и болезненность мышц шеи и затылка важной частью осмотра является оценка состояния перикраниальных мышц. Показано, что из 3-х диагностических приемов (обычная пальпация, ЭМГ с поверхностными электродами и альгометрия) пальпаторный метод является наиболее чувствительным при обследовании перикраниальных мышц у больных ГБН и мигренью [10]. Пальпацию следует проводить мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами при надавливании в области височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных, трапециевидных, а также задней группы мышц шеи (ременные, нижние косые). Диагноз «шейный мышечно-тонический синдром» или «напряжение перикраниальных мышц» ставится при наличии выраженной болезненности вплоть до «симптома прыжка» (из-за боли в мышцах пациент активно сопротивляется пальпации) в 2-х или более мышечных группах. При выявлении повышенной чувствительности (болезненности) мышц головы и шеи следует поставить диагноз «ЭГБН (ХГБН) с напряжением перикраниальных мышц». В таблицах 4а, 4б и 4в представлены диагностические критерии нечастой ЭГБН, не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц, обобщенные критерии ХГБН и ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц.

Для определения формы ГБН необходимо установить число дней с ГБ в месяц. Для этого наиболее информативным является ведение дневника ГБ в течение как минимум 1-го мес. Дневник ГБ также помогает пациенту и врачу отличить один тип ГБ от другого (например, приступ мигрени от эпизода ГБН) и установить число доз обезболивающих, принимаемых для купирования ГБ.

Следует также расспросить пациента о наличии коморбидных нарушений (КН), которые могут дополнительно ухудшать качество жизни и требуют терапевтической коррекции. Среди наиболее частых КН у пациентов с ГБН обнаруживаются депрессия, тревожные расстройства, в т.ч. панические атаки, соматоформные и сенесто-ипохондрические расстройства, нарушения ночного сна, другие болевые синдромы, в т.ч. фибромиалгия. Эмоциональные и личностные нарушения поддерживают мышечное напряжение и болевой синдром,

приводят к серьезной дезадаптации и являются одним из основных факторов хронизации ГБН.

ГБН и лекарственный абюзуз. При злоупотреблении пациентами с ГБН обезболивающими препаратами можно говорить о наличии лекарственного абюзуза, который также относится к коморбидным нарушениям. При значительном злоупотреблении возможно формирование лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ, или абюзузная головная боль).

ЛИГБ является осложнением предшествующей первичной ГБ (мигрени или ГБН), но относится к вторичным формам цефалгий. В МКГБ-3 бета ЛИГБ описывается в п. 8.2 раздела 8 «ГБ, связанные с различными веществами или их отменой» и подразделяется на подтипы в зависимости от препарата(ов), вызвавших абюзуз («виновные» препараты, или препараты злоупотребления).

ЛИГБ характеризуется возникновением головной боли в течение 15 и более дней в месяц на протяжении более 3 мес., может развиваться при избыточном применении любых средств для купирования ГБ (10 или 15 дней в месяц и более в зависимости от вида «виновного» препарата) и обычно облегчается после его отмены. К числу потенциально опасных медикаментов относятся: простые и комбинированные анальгетики, в т.ч. нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), производные эрготамина, опиоиды; у пациентов с мигренью также специфические препараты для купирования приступов мигрени – триптаны. Среди всех видов ЛИГБ наибольшее клиническое значение в России, а также у пациентов с ГБН имеет «ГБ при избыточном применении анальгетиков или комбинированных анальгетиков».

Клиническая характеристика. Клиническая картина ЛИГБ напоминает ГБН и проявляется почти ежедневными тупыми болями во всей голове давящего или сжимающего характера незначительной или умеренной интенсивности. В отличие от ГБН наибольшая сила боли отмечается, как правило, в утренние часы, нередко ГБ пробуждает пациентов, вынуждая принимать обезболивающий препарат. Типичны жалобы на ощущение усталости, дурноты, снижение работоспособности, трудности концентрации внимания, раздражительность, нарушения сна; возможен страх появления или усиления боли, что заставляет пациентов принимать анальгетики «впрок».

Поскольку лекарственный абюзуз является одним из ведущих факторов хронизации первичных цефалгий, присоединение ЛИГБ существенно ухудшает течение ГБН, приводя к увеличению числа болевых эпизодов вплоть до развития хронической ГБН. Основную группу риска по развитию ЛИГБ составляют пациенты с частотой эпизодов ГБН 8–10 и более в месяц.

Диагностика ЛИГБ является клинической и основывается на анализе характера ГБ, анамнеза (исходного типа цефалгии) и сведений о числе и кратности приема обезболивающих препаратов. Важнейшим параметром является «число доз обезболивающих, при-

нимаемых пациентом в месяц». Дневник ГБ существенно облегчает получение необходимой информации. Поскольку методов обследования, подтверждающих диагноз ЛИГБ, не существует, направление пациентов на дополнительные исследования нецелесообразно.

Даже если ГБ не отвечает всем критериям ЛИГБ, и для врача, и для пациента важным является сам факт выявления лекарственного злоупотребления. Устранение злоупотребления – необходимое условие успешной профилактической терапии ГБН: показано, что пациенты плохо откликаются на профилактическое лечение до тех пор, пока не будет выявлен и устранен злоупотребляющий фактор. В таблице 5 представлены обобщенные диагностические критерии ЛИГБ.

Дифференциальная диагностика ГБН

Дифференциальная диагностика ГБН чаще всего проводится с мигренью легкого течения и ГБ, связанной с интракраниальной венозной дисфункцией [11]; при наличии односторонней цефалгии – с цервикогенной ГБ. Для облегчения дифференциального диагноза также целесообразно ведение пациентом дневника ГБ.

У пациентов с ХГБН нередко приходится проводить дифференциальную диагностику с хронической мигренью (ХМ), поскольку ведущим клиническим проявлением ХМ наряду с сохраняющимися частыми приступами мигрени является наличие ГБН-подобной «фоновой» боли. В этом случае следует опираться на данные раннего анамнеза: у пациентов с ХМ в отличие от ХГБН в начале заболевания отмечаются типичные приступы эпизодической мигрени и другие характерные для мигрени признаки (наследственный анамнез, типичные триггеры, облегчение ГБ во время беременности). Необходимо помнить о возможном сочетании ГБН с другими типами первичных и вторичных цефалгий: ЭГБН и мигрени без ауры, ХГБН и цервикогенной ГБ, ГБН и ГБ, связанной с повышением АД, апноэ во сне или дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Таблица 5. Обобщенные диагностические критерии ЛИГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

А. ГБ, возникающая >15 дней в месяц у пациента, исходно имеющего ГБ
В. Регулярное (на протяжении более чем 3-х мес.) злоупотребление одним или более препаратами для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения ГБ
С. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета

При наличии у пациента лекарственного злоупотребления дифференциальная диагностика нередко представляет трудности. Чаще всего приходится дифференцировать ЛИГБ от ХГБН и ХМ. Наличие в анамнезе типичных эпизодических приступов мигрени или ГБН указывает на исходный тип ГБ, а злоупотребление препаратами в течение последних месяцев или лет позволяет предположить, что

трансформация эпизодической формы ГБ в хроническую произошла под влиянием злоупотребления, и заподозрить ЛИГБ. Если клиническая картина соответствует критериям как ГБН, так и ЛИГБ, то следует выставить 2 диагноза, например: «Хроническая ГБН с дисфункцией перикраниальных мышц. ЛИГБ, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков». Краткий диагностический алгоритм ГБН представлен на рисунке 2.

Лечение

Лечение ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Перед выбором лечебной тактики следует провести поведенческую терапию, которая включает:

1. Разъяснение пациенту доброкачественной природы ГБН и механизмов ее возникновения, разубеждение в наличии органической причины ГБ. Основное положение: «ГБН относится к доброкачественным формам головной боли, т.е. не связана с заболеванием головного мозга, мозговых сосудов или другими органическими нарушениями структур головы и шеи».

2. Обоснование нецелесообразности дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения на симптоматический характер ГБН).

3. Обсуждение роли факторов риска развития ГБН и провокаторов болевых эпизодов: роль мышечного напряжения при длительном пребывании в однообразной позе, эмоциональных нарушений (тревоги и депрессии), хронического эмоционального стресса в поддержании болевого синдрома и мышечного напряжения, необходимость обучения психологической и мышечной релаксации. Основное положение: «Избегание триггеров болевых эпизодов, навыки расслабления и модификация образа жизни могут существенно облегчить течение ГБН».

4. Обсуждение факторов риска хронизации ГБН: разъяснение роли лекарственного злоупотребления, мышечного напряжения, психических и других коморбидных нарушений в учащении эпизодов ГБН; пациентам с ХГБН, злоупотребляющим обезболивающими препаратами, следует разъяснить необходимость отказа от приема обезболивающих.

5. Разъяснение целей лечения, механизмов действия профилактических препаратов и пользы немедикаментозных методов.

Исходя из основных механизмов формирования ГБН, лечение должно быть комплексным и направленным в первую очередь на нормализацию эмоционального состояния пациента и устранение мышечного напряжения, при необходимости – на коррекцию других коморбидных нарушений и лекарственного злоупотребления.

Купирование болевых эпизодов. При купировании приступов ГБН наибольшей эффективностью (уровень А) обладают простые анальгетики и НПВС (табл. 6). Лечение этими препаратами может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (не более 8 болевых дней в месяц); при большей частоте болевых эпизодов возникает

риск лекарственного злоупотребления и развития ЛИГБ [12–14].

Контролируемые исследования показывают, что НПВС более эффективны, чем АСК, которая, в свою очередь, более эффективна, чем парацетамол. Выбор анальгетиков должен быть сделан с учетом их эффективности и побочных эффектов.

Использование простых анальгетиков не должно превышать 14 дней в месяц по двум причинам: во-первых, с увеличением частоты использования их эффект снижается, во-вторых, возникает риск развития ЛИГБ. Использование любых препаратов для купирования боли должно контролироваться ведением дневника ГБ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с хронической формой ГБН и сопутствующей депрессией и тревогой. В этих случаях простые анальгетики обычно неэффективны, а избыточное использование НПВС может привести к развитию ЛИГБ. При использовании НПВС необходимо учитывать побочные эффекты, в первую очередь воздействие на желудочно-кишечный тракт и риск кровотечений. Препаратом первого выбора может считаться ибупрофен в дозе 400 мг, который обладает наименьшим потенциалом вызывать желудочно-кишечные осложнения. Частое использование парацетамола в больших дозах может привести к поражению печени.

Не рекомендованы для купирования эпизодов ГБН: любые препараты на основе метамизола натрия в связи с высоким риском развития агранулоцитоза, триптаны (специфические средства для купирования приступа мигрени), опиоидные анальгетики, миорелаксанты, а также комбинированные обезболивающие препараты, содержащие помимо простого анальгетика кофеин, кодеин, барбитураты (в связи с высоким риском лекарственного злоупотребления и формирования ЛИГБ).

Профилактическое лечение. Профилактическая терапия показана пациентам с хронической формой ГБН и частой ЭГБН. Общие рекомендации по ведению пациентов перечислены ниже:

1. Поведенческая терапия (основные положения перечислены в начале раздела «Лечение»).

2. Разъяснение пациенту целесообразности, механизмов действия и возможных побочных эффектов назначаемых препаратов (в первую очередь антиде-

прессантов, в частности, что они обладают не только антидепрессивным, но и противоболевым действием).

3. Медленное увеличение дозы, чтобы минимизировать побочные эффекты.

4. Выбор препарата и его продолжительное использование в адекватно переносимой дозе.

5. Мониторинг эффективности лечения с помощью дневника ГБ, контроль побочных эффектов.

6. Оценка эффекта должна производиться через 1–3 мес. после начала приема препарата в рекомендованной дозе; при отсутствии эффекта необходима отмена выбранного профилактического средства, использование другого препарата или комбинации средств.

7. При наличии положительного эффекта профилактическое лечение прекращают через 6–12 мес.

Для профилактики ГБН чаще всего применяют антидепрессанты, эффект которых обусловлен их собственным противоболевым действием вследствие усиления активности нисходящих антиноцицептивных (противоболевых) систем (табл. 7). Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивное и при применении меньших доз [16]. Препаратом первого выбора является amitriptilin, меньшей эффективностью обладают миртазапин и венлафаксин. К препаратам третьего выбора относятся другие три- и тетрациклические антидепрессанты, кломипрамин, мапротилин и миансерин [3, 17, 18].

Amitriptilin рассматривается как препарат выбора для лечения ГБН (уровень А). Лечение начинают с небольших доз (5–10 мг/сут.), затем каждую неделю дозу титруют на 5–10 мг/сут. до наступления клинической эффективности или появления нежелательных явлений; средняя эффективная доза составляет 30–75 мг/сут. Для облегчения переносимости препарата и у пациентов с сопутствующими жалобами на нарушение ночного сна большая часть дозы должна быть принята за 1–2 ч. до сна. Важно разъяснить пациенту, что, хотя amitriptilin является антидепрессантом, он обладает выраженным противоболевым действием и высокой эффективностью при лечении ГБН. Побочные эффекты включают: сухость во рту,

Таблица 6. Препараты для купирования приступа ГБН [15]

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200–800	A	НПВС-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	A	То же
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	500–1000	A	То же
Напроксен	375–500	A	То же
Диклофенак	12,5–100	A	То же
Парацетамол	1000	A	Меньше, чем у НПВС

головокружение, сонливость, запоры и повышение массы тела. Амитриптилин противопоказан при закрытоугольной глаукоме, тяжелых нарушениях ритма сердца и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 2 ст.); у пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы показан контроль ЧСС, АД, ЭКГ. Перед началом лечения необходим контроль АД (у пациентов с пониженным или лабильным АД оно может снижаться в еще большей степени).

При отсутствии эффекта через 4 нед. от момента достижения максимальной дозы или при плохой переносимости амитриптилина могут быть рекомендованы препараты второго выбора (класс В) мirtазапин (основные побочные эффекты: сонливость и повышение массы тела) и венлафаксин (основные побочные эффекты: тошнота, рвота, головокружение и снижение либидо) [20, 21].

При наличии положительного эффекта лечения антидепрессантами каждые 6–12 мес. рекомендуется делать попытку прекращения лечения.

Таблица 7. Препараты для профилактического лечения ГБН [19]

Вещество	Суточная доза, мг	Уровень рекомендаций
Амитриптилин	30–75	А
Миртазапин	30	В
Венлафаксин	150	В
Кломипрамин	75–150	В
Мапротилин	75	В
Миансерин	30–60	В

Другие подходы (недостаточный уровень доказательности при ГБН). Антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают менее выраженными противобольными свойствами и не имеют достаточной доказательной базы при лечении ХГБН, однако лучше переносятся пациентами из-за менее выраженных побочных эффектов [22, 23]. При неэффективности или плохой переносимости основных средств, перечисленных в таблице 7, можно предпринимать попытки лечения этими препаратами и в стандартных дозировках. Наиболее целесообразно применение СИОЗС при сочетании ГБН с паническими и/или фобическими расстройствами, при которых этот класс антидепрессантов имеет уровень доказательности А.

Кроме уровня доказательности при выборе антидепрессанта следует учитывать и характер коморбидного психического расстройства (панические атаки, тревожно-фобические нарушения, инсомния, астения и др.). Предпочтение следует отдавать препарату с соответствующим дополнительным лечебным эффектом: анксиолитическим, седативным, гипнотическим, антипаническим, активирующим. Так, при наличии у

пациента с ГБН тревожно-фобических нарушений рекомендуются антидепрессанты с седативным и противотревожным действием (амитриптилин, мirtазапин, миансерин, флувоксамин), при ведущих депрессивных и астенических проявлениях – с активирующим действием (флуоксетин), при сенесто-ипохондрических нарушениях целесообразно присоединение к антидепрессанту нейролептических средств (хлорпротиксен, кветиапин, тиоридазин). При более тяжелой степени коморбидных психических нарушений необходимы консультация и дальнейшее наблюдение психиатра.

Имеется ограниченная доказательная база эффективности антиконвульсантов (топирамат, габапентин) в профилактической терапии ГБН [24]. По данным единичных плацебо-контролируемых исследований, топирамат (100 мг/сут. в 2 приема) и габапентин (1600–2400 мг/сут.) могут быть эффективны и рекомендованы как препараты резерва для превентивного лечения ГБН в случае неэффективности или непереносимости антидепрессантов.

Хотя миорелаксанты не имеют достаточной доказательной базы в лечении ГБН, они могут применяться в качестве дополнительной терапии ХГБН, особенно у пациентов с выраженным напряжением перикраниальных мышц: тизанидин (6–8 мг/сут.), толперизон (450 мг/сут.), обладающий дополнительным противотревожным эффектом; длительность терапии миорелаксантами в среднем составляет 2 мес. [22, 23]. Поскольку клинический эффект миорелаксантов наступает быстрее, чем у антидепрессантов, назначение комбинированной терапии (антидепрессант + миорелаксант) может способствовать повышению комплаентности пациентов.

Нелекарственные методы лечения. Несмотря на умеренную доказательную базу, нелекарственные методы целесообразно комбинировать с основной медикаментозной терапией ГБН (табл. 8) [25–28]. Лечение должно начинаться с поведенческой терапии, основные положения которой изложены в начале раздела «Лечение».

Наибольшей эффективностью (уровень А) обладает метод биологической обратной связи (БОС). Экспериментальные работы указывают на активацию антиноцицептивных систем с увеличением уровня β-эндорфинов в плазме крови на фоне применения БОС. При ГБН наивысший уровень эффективности достигается при использовании БОС по электромиограмме (ЭМГ-БОС). Серия повторных сеансов (от 8 до 15) позволяет существенно снизить частоту эпизодов ГБН и уровень тревоги [19, 29]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и методы релаксации также способствуют уменьшению боли и эмоционального напряжения [26, 30]. Физиотерапия должна включать в себя рекомендации по поддержанию правильной осанки и коррекции позы во время работы, а также лечебную физкультуру. Может быть использована и акупунктура, однако контролируемые исследования показали различные результаты при лечении ГБН

этим методом [4]. В клинических исследованиях ботулинотерапия оказалась эффективной в профилактике мигрени, но не ГБН.

По данным некоторых клинических исследований, при ГБН показана эффективность блокад триггерных точек с использованием местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин) [31]. Рекомендуется использовать блокады триггерных точек как дополнительный способ терапии в комбинации с другими нелекарственными методами лечения и фармакотерапией. По эффективности не получено достоверных отличий между блокадами, содержащими только местный анестетик или комбинацию в виде анестетика и глюкокортикостероидов.

Реабилитационные мероприятия при ГБН не разработаны. В дополнение к перечисленным нелекарственным методам могут быть рекомендованы общеукрепляющие и водные процедуры, фитнес, массаж воротниковой зоны.

Лечение ГБН, сочетающейся с ЛИГБ. Несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы, перечисленные ниже подходы к профилактике и лечению лекарственного злоупотребления широко и успешно применяются во всем мире [32]. Эффективность указанных ниже препаратов и методов подтверждается в большом числе опубликованных клинических наблюдений. Для установления уровней доказательности перечисленных методов необходимы рандомизированные контролируемые исследования. Основные цели ведения пациентов с ГБН и лекарственным злоупотреблением включают:

- отмену «виновного» препарата(ов);
- подбор альтернативного препарата для купирования ГБ;
- детоксикацию (при значительном злоупотреблении: более 20 доз обезболивающих в месяц);
- уточнение характера первичной формы ГБ (чаще мигрень или ГБН);
- профилактическую медикаментозную терапию ЛИГБ и первичной формы ГБ;
- профилактику рецидива ЛИГБ.

Таблица 8. **Нелекарственные методы лечения ГБН**

Метод лечения	Уровень рекомендаций
Психоповеденческие методы: Электромиографическая биологическая обратная связь (ЭМГ-БОС)* Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) Релаксационный тренинг	A C C
Физиотерапия	C
Акупунктура	C

*БОС-тренинг с обратной связью по электрической активности мышц скальпа и шеи

Важную роль играет поведенческая терапия. Необходимо, во-первых, объяснить пациенту, что «лечение», которое он принимает от своей ГБ, по существу, служит ее причиной, во-вторых, разъяснить, что единственный путь к облегчению ГБ – отмена препарата(ов) злоупотребления. У пациентов с высоким риском ЛИГБ (частота болевых эпизодов около 10 в месяц и около 10 доз обезболивающих в месяц) предотвращение злоупотребления с помощью поведенческой терапии более эффективно и достижимо, чем лечение уже развившейся ЛИГБ.

Отмена препарата злоупотребления. Основной метод лечения ЛИГБ – полный отказ от приема «виновного» препарата(ов) или существенное снижение его(их) потребления. Отмену неопиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях, тогда как отмена опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержащих анальгетиков должна проводиться в условиях стационара/дневного стационара. Отмена неопиоидных анальгетиков и триптанов может проводиться одномоментно, отмену опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержащих анальгетиков лучше проводить постепенно [33].

Подбор альтернативного препарата для купирования ГБ необходим для сохранения возможности купирования болевых эпизодов после отмены «виновного» препарата (недостаточный уровень доказательности). Препарат злоупотребления следует заменить на обезболивающее средство другой фармакологической группы, а при неэффективности – на другой препарат той же фармакологической группы. В качестве симптоматических средств для облегчения головной боли отмены возможно использование НПВС длительного действия напроксена (500 мг/сут.) или флупиртина (300 мг/сут.) в течение 3–4 нед. При тошноте/рвоте: метоклопрамид 10–20 мг внутрь, в/м или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8–10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3–5 доз в месяц).

Детоксикация: позволяет быстро (в течение 7–10 дней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ, в т.ч. симптомы периода отмены: тошноту, беспокойство, тревогу, нервозность, нарушение сна. Ниже приведена схема детоксикации (недостаточный уровень доказательности):

- кортикостероиды: дексаметазон раствор для инъекций 4–8 мг на 200 мл физ. р-ра в/в капельно 7–10 дней или преднизолон внутрь 1 мг на кг веса: в среднем 60 мг/сут. с постепенным снижением дозы на 1–2 табл. каждые 3 дня в течение 1–2 нед. вплоть до отмены – 7 дней;
- амитриптилин 2,0 мл на 100 мл физ. р-ра в/в капельно 7 дней;
- регидратация – потребление жидкости не менее 2 л/мин., инфузии физ. р-ра – 200–400 мл/сут.

Другие подходы к лечению ЛИГБ при ГБН включают (недостаточный уровень доказательности): приме-

нение бензодиазепинов (клоназепам) и нейролептиков (хлорпромазин).

Профилактическая терапия (недостаточный уровень доказательности). Выбор профилактического лечения при ЛИГБ зависит от исходной формы цефалгии. Для ее уточнения необходим тщательный анализ анамнестических сведений в начале заболевания. После установления исходной формы ГБ – «ГБН» одновременно с отменой «виновного» препарата и детоксикацией следует начать профилактическую терапию. Наиболее эффективным у пациентов с ГБН и ЛИГБ является курс amitriptилина (25–75 мг/сут. в течение 2–4 мес.). При неэффективности можно пробовать другие антидепрессанты.

Врачебные ошибки, взаимодействие препаратов

1. Неверная диагностика: установление вместо диагноза «Головная боль напряжения» ложных «органических» диагнозов, например, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), остеохондроз позвоночника с цефалгическим синдромом, вегетососудистая дистония с цефалгическим синдромом, гипертензионно-гидроцефальный синдром, ГБ, связанная с артериальной гипертензией, посттравматическая ГБ [7, 9, 34, 35].

2. Направление пациентов с типичной клинической картиной ГБН и безстораживающих симптомов (т.е. без подозрения на вторичную природу цефалгии) на дополнительные исследования, которые не являются информативными, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений.

3. Неверная трактовка выявленных неспецифических изменений как признаков органического поражения головного мозга или мозговых сосудов. Например, снижение линейной скорости кровотока на УЗДГ краниовертебральных артерий является основанием для неверного диагноза «ДЭП», а незначительное расширение субарахноидальных пространств – для диагноза «Гидроцефальный синдром».

4. Неправильная тактика лечения: вместо препаратов с доказанной эффективностью (антидепрессантов) назначаются курсы вазоактивных и ноотропных средств, не обладающих специфическим действием при ГБН.

5. Невнимание к таким важным клиническим аспектам, как возможный лекарственный абюзус (число доз любых обезболивающих препаратов, принимаемых для купирования эпизодов ГБН, не должно превышать 10 доз в месяц), эмоциональное состояние пациента (невозможность расслабиться, наличие тревоги, сниженного настроения, фобий, панических атак), состояние перикраниальных мышц, качество ночного сна и др.

Перечисленные ошибки приводят к неэффективному лечению ГБН, повышают риск лекарственного абюзуса, что в конечном итоге способствует учащению болевых эпизодов, т.е. хронизации ГБН.

При назначении лекарственной терапии необходимо принимать во внимание возможное нежелательное взаимодействие препаратов.

1. При совместном применении этанола (алкоголя) и антидепрессантов возможно значительное усиление угнетающего действия последних на ЦНС, угнетение дыхания и гипотензивный эффект.

2. Amitriptилин:

– amitriptилин несовместим с ингибиторами MAO (возможны увеличение частоты периодов гиперпирексии, тяжелые судороги и гипертонические кризы; в тяжелых случаях – летальный исход);

- при назначении amitriptилина больным с тиреотоксикозом и при совместном приеме с гормонами щитовидной железы происходит взаимное усиление терапевтического эффекта, что сопряжено с риском кардиотоксических эффектов (в т.ч. аритмий сердца) и развитием стимулирующего действия на ЦНС;

- при совместном применении с холиноблокаторами, производными фенотиазина и бензодиазепинами возможно взаимное усиление седативного и центрального холиноблокирующего эффектов и повышение риска эпилептических приступов (снижение порога судорожной активности);

- при совместном применении с противосудорожными лекарственными средствами возможны снижение эффективности последних, усиление угнетающего действия на ЦНС и снижение порога судорожной активности (при использовании в высоких дозах);

- при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно повышение их антикоагулянтной активности;

- флуоксетин и флувоксамин увеличивают концентрацию amitriptилина в плазме (может потребоваться снижение дозы amitriptилина на 50%);

- эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные лекарственные средства и эстрогены могут повышать биодоступность amitriptилина;

- антиаритмические лекарственные средства (типа хинидина) усиливают риск развития нарушений ритма (возможно замедление метаболизма amitriptилина).

3. Миртазапин:

- при одновременном применении миртазапин усиливает седативный эффект производных бензодиазепина;

- внезапное прекращение приема миртазапина после длительного лечения может вызвать тошноту, головную боль, ухудшение самочувствия;

- не следует применять миртазапин одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) и в течение 2 нед. после их отмены.

4. Венлафаксин:

- одновременное применение ингибиторов MAO и венлафаксина противопоказано;

- при одновременном приеме с варфарином может усиливаться его антикоагулянтный эффект;

- по окончании приема венлафаксина, особенно в высоких дозах, рекомендуется дозу препарата

снижать постепенно, по крайней мере в течение 1 нед., и наблюдать за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата.

5. Мапротилин:

- совместное применение с транквилизаторами повышает концентрацию мапротилина в сыворотке крови, снижает порог судорожной готовности и провоцирует судороги;
- при одновременном применении с флуоксетином и флувоксамином возможны значительное повышение концентрации мапротилина в плазме крови и развитие соответствующих побочных эффектов;
- с особой осторожностью следует применять мапротилин у пациентов с бронхиальной астмой, повышением внутриглазного давления, сердечно-сосудистыми заболеваниями и при нарушениях функции ЖКТ.

6. Миансерин:

- при одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, и с этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС;
- следует избегать применения миансерина у пациентов с эпилепсией.

7. Нейролептики:

- обладают широким терапевтическим индексом и могут назначаться совместно с другими психотропными средствами, в т.ч. с антидепрессантами. При этом происходят взаимное потенцирование действия психотропных средств и усиление их угнетающего действия на ЦНС, что может потребовать уменьшения применяемых дозировок;
- нейролептики потенцируют действие наркотических анальгетиков, центральных и местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимуляторов;
- под влиянием вальпроевой кислоты отмечено усиление действия нейролептиков;
- концентрация большинства нейролептиков в плазме крови снижается на фоне применения препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (карбамазепин, омепразол, барбитураты, фенитоин и др.); в то же время ряд препаратов (эстрогены, флувоксамин, кетоконазол) угнетают микросомальное окисление в печени, что может, напротив, способствовать увеличению концентраций нейролептиков в плазме.

8. СИОЗС:

- одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов МАО-В противопоказано;
- одновременное назначение СИОЗС с серотонинергическими препаратами (трамадол, суматриптан, фуразолидон, триптофан) может привести к усилению серотонинергического эффекта, в тяжелых случаях – к развитию серотонинового синдрома;

- при одновременном применении СИОЗС с гипогликемическими средствами и варфарином возможно усиление их действия;
- при одновременном применении с галоперидолом, мапротилином, метоклопрамидом, сульпиридом описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии;
- при одновременном назначении пароксетина с атипичными нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, НПВС (в т.ч. АСК) возможно нарушение процесса свертывания крови;
- при одновременном применении флуоксетин угнетает метаболизм трициклических и тетрациклических антидепрессантов, карбамазепина, диазепам, метопролола, что приводит к увеличению их концентрации в сыворотке крови, усилению их терапевтического и побочного действия;
- при лечении флуоксетином желателен мониторинг уровня лития в плазме крови.

9. Миорелаксанты:

- при одновременном применении тизанидина с антигипертензивными средствами (в т.ч. с диуретиками) возможно развитие выраженной артериальной гипотензии и брадикардии;
- при одновременном применении с лекарственными средствами для общей анестезии, периферическими миорелаксантами, психоактивными лекарственными средствами и клонидином усиливается действие толперизона.

Прогноз

У большинства пациентов адекватная профилактическая терапия позволяет существенно облегчить течение ГБН, улучшить самочувствие пациентов и качество жизни в целом. Основные критерии эффективности лечения включают: снижение числа дней с ГБН в месяц, нормализацию эмоционального состояния, уменьшение напряжения перикраниальных мышц и выраженности других коморбидных нарушений.

Для хорошего прогноза ГБН важнейшими предпосылками являются: приобретение пациентами навыков психологического и мышечного расслабления, избегание/преодоление стрессов, контроль приема обезболивающих препаратов. При соблюдении поведенческих рекомендаций и правильной модификации образа жизни может быть достигнута полная или частичная ремиссия: существенное снижение частоты болевых эпизодов или их полное отсутствие в течение 3–6 мес.

Прогноз при сочетании ГБН с ЛИГБ. Каждый пациент с ГБН+ЛИГБ, которому проводится отмена препарата злоупотребления, нуждается в динамическом наблюдении с целью эмоциональной поддержки и оценки эффективности. Через 2–3 нед. рекомендован повторный визит для оценки успешности отмены препарата. Для анализа динамики цефалгического синдрома рекомендуется ведение дневника ГБ для регистрации симптомов и количества принимаемых

препаратов. Нормализация состояния после отмены «виновного» препарата и лечения абзуса может занять 12 нед. и более. Большинство пациентов после 2-х мес. отмены абзусного препарата и профилактического лечения возвращаются к эпизодической форме ГБН, которая в дальнейшем требует соответствующего наблюдения.

В некоторых случаях отмена препаратов злоупотребления не ведет к улучшению состояния. Ситуации, в которых ХГБН сохраняется и не стихает, как правило, требуют повторной диагностики и тщательного анализа факторов, приводящих к рефрактерному течению цефалгии. Эти факторы включают:

- наличие лекарственной зависимости в течение 5 лет и более;
- продолжение приема препаратов злоупотребления, несмотря на запрет врача;
- прием обезболивающих препаратов по другим показаниям (артрит, боли в спине, предменструальный синдром и др.);

- наличие смешанных форм ГБ (сочетание мигрени и ГБН);
- психические нарушения (депрессия, тревога) и особенности личности;
- наличие других зависимостей (злоупотребление барбитуратами, транквилизаторами, кофеином, алкоголем).

Рецидив ЛИГБ в течение последующих 5 лет отмечается у 40% пациентов, этот риск наиболее высок в течение первого года после отмены препарата злоупотребления. Поэтому большинство пациентов требуют длительного наблюдения даже после успешного лечения абзуса. Желательно максимально отсрочить возврат к приему абзусного препарата. При необходимости препарат можно вновь с осторожностью начать принимать через 2 мес. Кратность приема не должна превышать 2 раз в неделю (не более 10 доз в месяц). Основными целями последующего наблюдения являются контроль течения ГБН и предотвращение рецидива ЛИГБ. ■

Список литературы

1. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32 (5). – P. 373–381.
2. Jensen R., Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7. – P. 354–361.
3. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. – P. 1–1169.
4. Mathew N., Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. – P. 727–733.
5. Silver N. Headache (chronic tension-type) // *Clinical Evidence*. – 2007. – P. 1–21.
6. Рачин А.П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психофизиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика: Автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 2007. – 48 с.
7. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2015. – №1. – С. 19–26.
8. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Факторы, связанные с развитием мигрени и головных болей напряжения в трех социальных группах // *Уральский медицинский журнал*. – 2015. – №2. – С. 5–14.
9. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2012. – Т. 6. – №2. – С. 16–21.
10. Jensen R., Roth J.M. Physiotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. – P. 721–726.
11. Скоробогатых К.В. Состояние интракраниальной венозной системы у пациентов с хроническими головными болями напряжения: Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2009. – 26 с.
12. Pini L.A., Del B.E., Zanchin G. et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium // *J Headache Pain*. – 2008. – Vol. 9. – P. 367–373.
13. Dahlo f C.G.H., Jacobs L.D. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache / *Cephalalgia*. – 1996. – Vol. 16. – P. 117–123.
14. Steiner T.J., MacGregor E.A. Davies PTG for the British Association for the Study of Headache. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medicationoveruse headache, 3rd edn. Hull: British Association for the Study of Headache, 2007.
15. Bendtsen L., Birk S., Kasch H. et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012 // *J Headache Pain*. – 2012. – Vol. 3 (1). – P. 1–29.
16. Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Венлафаксин в лечении хронической ежедневной головной боли: механизм действия // *Лечение заболеваний нервной системы*. – 2010. – №2. – С. 24.
17. Bendtsen L., Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1706–1711.

Полный список литературы вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №7, 2016 г., стр. 411–419.

Бетагистин при вестибулярном головокружении и постмаркетинговая наблюдательная программа VIRTUOSO



С.В. Морозова², В.А. Парфенов¹, М.В. Замерград¹

¹ Клиника и кафедра нервных болезней и нейрохирургии

² Клиника и кафедра болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Обсуждаются особенности вестибулярного головокружения, клинические проявления распространенных заболеваний, проявляющихся головокружением. Отмечается эффективность, безопасность и хорошая переносимость применения бетагистина гидрохлорида (Бетасерк) при различных заболеваниях, проявляющихся вестибулярным головокружением. Представлен дизайн наблюдательной программы по оценке эффектов препарата Бетасерк у пациентов с головокружением в рутинной клинической практике (исследование VIRTUOSO). Отмечается, что результаты исследования помогут дополнительно оценить эффективность и безопасность Бетасерка и определить, при каких заболеваниях препарат чаще всего используется в России и Украине.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение, бетагистина гидрохлорид, Бетасерк, исследование VIRTUOSO.

Диагностика и лечение вестибулярного головокружения – актуальная проблема медицины

Головокружение – одна из самых распространенных причин обращения пациентов к врачам общей практики, неврологам и оториноларингологам [1–3]. Вестибулярное головокружение представляет собой ощущение мнимого вращения или движения (вращения, кружения, падения или раскачивания) окружающих предметов или самого пациента в пространстве; оно часто сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением равновесия и нистагмом. Выбор оптимального лечения при головокружении – непростая задача, которую решают врачи самых разных специальностей в повседневной клинической практике. В нашей стране пациенту с головокружением врачи назначают большое число самых различных ЛС [3, 4]. Однако нередко эффективность препаратов для лечения головокружения оста-

ется недостаточно доказанной, препараты назначаются по шаблону или формальному принципу, не достигается положительный результат от лечения. Бетагистина гидрохлорид (Бетасерк) – одно из немногих ЛС, эффективность которого показана при многих заболеваниях, проявляющихся вестибулярным головокружением, по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [1–3].

Головокружение возникает при повреждении вестибулярной системы на периферическом или центральном уровне. Периферический отдел вестибулярной системы представлен лабиринтом внутреннего уха и вестибулярной частью преддверно-улиткового нерва, а центральный – вестибулярными ядрами ствола мозга и их многочисленными связями с другими отделами центральной нервной системы.

Среди наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся повреждением перифе-

рического отдела вестибулярного анализатора, встречаются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера и вестибулярный нейронит [1–3]. Центральные отделы вестибулярного анализатора повреждаются при инсульте или транзиторной ишемической атаке (ТИА) в вертебрально-базилярном бассейне, мигрени, рассеянном склерозе, опухолях задней черепной ямки. Более редкими причинами повреждения периферического отдела вестибулярного анализатора могут быть акустические и барометрические травмы внутреннего уха, инфаркт лабиринта, невровазкулярная компрессия вестибулярного нерва, перилимфатическая фистула.

Головокружение при повреждении центральных отделов вестибулярного анализатора, как правило, сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами, такими как двоение в глазах, расстройство глотания, нарушение

чувствительности и парезы [1–3]. Исключение составляет мигрень (при которой головокружение обычно сопровождается характерной головной болью, но иногда может возникать изолированно) и редкие формы инсульта с поражением ограниченной зоны мозжечка (в области флоккулюса).

Головокружение при заболеваниях периферической вестибулярной системы обычно возникает изолированно или, что реже, сопровождается расстройствами слуха. Очаговые неврологические симптомы не характерны. Периферическим вестибулярным расстройствам свойственны более или менее выраженные вегетативные проявления: тошнота, многократная рвота, повышение или падение артериального давления, гипергидроз, бледность. Многие заболевания периферического отдела вестибулярного анализатора протекают хронически и, следовательно, сопровождаются рецидивирующим головокружением.

Бетагистина гидрохлорид (Бетасерк) при лечении головокружения

Бетагистина гидрохлорид (Бетасерк) применяется при лечении многих заболеваний вестибулярной системы. Бетагистина гидрохлорид впервые был зарегистрирован в 1968 г. в Канаде и к настоящему времени одобрен более чем в 115 странах для лечения болезни Меньера и многих других вестибулярных расстройств, сопровождающихся головокружением.

Эффективность бетагистина гидрохлорида при головокружении связывают с улучшением кровотока во внутреннем ухе, что обусловлено его взаимодействием с H_1 -рецепторами, благодаря которому происходит расширение сосудов внутреннего уха. Кроме того, улучшение микроциркуляции, а также стабилизацию проницаемости капилляров, нормализацию давления эндолимфы в лабиринте и улитке связывают с опосредованным влиянием бетагистина гидрохлорида на H_3 -рецепторы [5].

Важный эффект бетагистина гидрохлорида – способность ускорять вестибулярную компенсацию. Эта способность была продемонстрирована не только в экспериментальных исследованиях на животных, но и в клинических плацебо-контролируемых исследованиях [5, 6]. Стимуляция вестибулярной компенсации, по-видимому, обусловлена блокадой под влиянием бетагистина гидрохлорида гистаминовых H_3 -рецепторов, расположенных в центральной нервной системе. В результате модулируется активность вестибулярных ядер ствола мозга, что и способствует вестибулярной компенсации.

Влияние бетагистина гидрохлорида на микроциркуляцию внутреннего уха, давление эндолимфы в перепончатом лабиринте и вестибулярная компенсация делают целесообразным назначение этого препарата для профилактики болезни Меньера и ускорения восстановления при любом повреждении вестибулярного анализатора как на периферическом, так и на центральном уровне [5, 6]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Италии и включавшем 144 пациента с вестибулярным головокружением вследствие болезни Меньера или ДППГ, было показано достоверное преимущество бетагистина гидрохлорида над плацебо в отношении снижения частоты, интенсивности и длительности повторных приступов головокружения [7]. Мета-анализ 14 плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных изучению эффективности бетагистина гидрохлорида при вестибулярном головокружении различного генеза, показывает достоверный положительный клинический эффект его применения [8].

В рутинной клинической практике бетагистина гидрохлорид назначается перорально в дозе до 48 мг/сут. в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Например, возможна комбинация бетагистина гидрохлорида с экстрактом Гинкго Билоба или с пирацетамом, которые также

стимулируют вестибулярную компенсацию [9, 10]. Сравнение бетагистина гидрохлорида с другими ЛС, например, с флунаризином, у пациентов, страдающих повторяющимся вестибулярным головокружением, показывает достоверное преимущество бетагистина гидрохлорида в отношении снижения функциональных нарушений, связанных с головокружением [11].

Основные заболевания, проявляющиеся вестибулярным головокружением, и их лечение

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – самое распространенное заболевание периферического отдела вестибулярного анализатора [1–3, 12–14]. Оно проявляется приступами вестибулярного головокружения, возникающими при изменении положения головы, например, при перевороте в постели или наклоне. ДППГ обусловлено проникновением кристаллов карбоната кальция – отолитов – в один или несколько полукружных каналов лабиринта внутреннего уха. Отолиты свободно перемещаются внутри полукружного канала, вызывая патологическое раздражение ампулярного рецептора и, следовательно, головокружение. В покое, при неподвижной голове, отолиты не двигаются, а головокружение отсутствует.

Основу лечения ДППГ составляют специальные упражнения и лечебные маневры [1–3]. Цель лечения – удалить отолиты из полукружного канала, переместив их в преддверие лабиринта, где они уже не смогут вызвать головокружение. Эффективность лечебных позиционных маневров высока и, по разным данным, приближается к 90–100% [15]. Перед проведением лечебного позиционного маневра при ДППГ в качестве лекарственной терапии иногда назначаются вестибулярные супрессанты, что помогает пациенту легче перенести процедуру. Эффективность лечебных позиционных маневров

повышается, если пациенту одновременно назначается курс лечения бетагистина гидрохлоридом [16].

Эффективность бетагистина гидрохлорида при головокружении связывают с улучшением кровотока во внутреннем ухе, что обусловлено его взаимодействием с H_1 -рецепторами, благодаря которому происходит расширение сосудов внутреннего уха

Болезнь Меньера – идиопатическое заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодически приступами системного головокружения, шумом в ушах и развитием нейросенсорной тугоухости [1–3, 17–19]. Этиология заболевания не ясна, а патогенез объясняют формированием т.н. эндолимфатического гидропса – состояния, обусловленного повышением давления эндолимфы, заполняющей перепончатый лабиринт внутреннего уха. Приступы головокружения предположительно вызываются появлением дефекта в стенке перепончатого лабиринта и смещением разных по электролитному составу эндо- и перилимфы. Клиническая картина болезни Меньера характеризуется следующими четырьмя проявлениями: приступами системного головокружения, прогрессирующим снижением слуха, флюктуирующим шумом в ухе и ощущением распирания или давления в ухе. Приступ головокружения продолжается до нескольких часов, сопровождается тошнотой и рвотой, возникает в любое время суток. Предвестниками приступа в некоторых случаях бывает усиление шума и ощущения распирания в ухе. Заболевание имеет хроническое течение. Со временем снижение слуха нарастает, а приступы становятся реже и могут совсем прекратиться.

Влияние бетагистина гидрохлорида на микроциркуляцию внутреннего уха, давление эндолимфы в перепончатом лабиринте и вестибулярная компенсация делают целесообразным назначение этого препарата для профилактики болезни Меньера и ускорения восстановления при любом повреждении вестибулярного анализатора как на

периферическом, так и на центральном уровне.

Лечение болезни Меньера обычно сводится к назначению бессолевой диеты, применению диуретиков (например, ацетазоламида или гидрохлортиазида) и бетагистина гидрохлорида [1–3, 17–19]. Стандартная доза бетагистина гидрохлорида составляет 48 мг/сут., однако есть данные об успешном применении больших доз этого препарата – до 480 мг/сут. [20, 21]. Сопоставление разных доз Бетасерка показывает, что у пациентов с частыми приступами головокружения использование больших доз (144 мг/сут.) приводит к более существенному снижению частоты приступов головокружения, чем применение обычных доз (48 или 72 мг/сут.), при этом использование больших доз хорошо переносится [21].

Вестибулярный нейронит – третья по частоте причина периферического головокружения после ДППГ и болезни Меньера [1–3]. Заболевание проявляется приступом, как правило, очень сильного головокружения, тошнотой, рвотой, выраженными расстройствами равновесия. Острый период продолжается от нескольких часов до нескольких суток. Затем головокружение прекращается, но остается неустойчивость при ходьбе, которая сохраняется несколько недель, а в некоторых случаях – до нескольких месяцев.

Лечение вестибулярного нейронита в основном подразумевает использование симптоматических вестибулолитических и противорвотных средств в остром периоде заболевания. Важная роль в лечении вестибулярного нейронита принадлежит вестибулярной гимнастике, которую надо начинать как можно раньше, уже через 3–4 дня после начала заболевания. Бетагистина гидрохлорид в дозе 48 мг/сут. способствует ускорению восстановления при вестибулярном нейроните.

Мигрень-ассоциированное головокружение протекает в виде приступов, которые характеризуются внезапным умеренным или тяже-

лым головокружением с тошнотой, иногда рвотой, светобоязнью, звукобоязнью и головной болью [1–3, 22–25]. Приступ продолжается от нескольких минут до нескольких часов, реже – более суток. Приступы рецидивируют, причем головная боль в некоторых случаях может отсутствовать. Шум или звон в ушах, снижение слуха не характерны.

Лечение приступа мигрень-ассоциированного головокружения состоит в использовании вестибулярных супрессантов и противорвотных средств, а для профилактики назначают те же ЛС, что и при лечении обычной мигрени: бета-адреноблокаторы (пропранолол или метопролол), трициклические антидепрессанты (нортриптилин или amitриптилин), антагонисты кальция (верапамил), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат и ламотриджин), ацетазоламид [1–3, 24].

При инсульте или ТИА в вертебрально-базилярной системе головокружение редко бывает изолированным [1–3, 26]. Значительно чаще оно сопровождается другими очаговыми неврологическими симптомами, обусловленными поражением ствола мозга (например, диплопией, дисфагией или гемипарезом). Типичным примером такого заболевания может служить синдром Валленберга-Захарченко, при котором головокружение сопровождается альтернирующей болевой и температурной гипестезией лица, мозжечковой атаксией, синдромом Горнера, дисфагией, дисфонией и дизартрией [26].

Ведение пациентов с инсультом, одним из симптомов которого стало головокружение, проводится в соответствии с общепринятыми принципами ведения пациентов с инфарктом мозга или кровоизлиянием в мозг. Применяют антигипертензивные средства, при ишемическом инсульте – антитромботические средства и статины, в качестве симптоматического средства для уменьшения головокружения можно использовать бетагистина гидрохлорид по 48 мг/сут. [26].

Изучение клинических эффектов препарата Бетасерк у пациентов с вестибулярным головокружением в рутинной клинической практике: постмаркетинговая наблюдательная программа VIRTUOSO

В России и за рубежом накоплен достаточный клинический опыт, свидетельствующий о том, что двух- или трехмесячный курс лечения бетагистина гидрохлоридом по 48 мг/сут. способствует ускорению вестибулярной компенсации у пациентов, имеющих вестибулярные нарушения различного генеза [1–3]. 30 лет назад эффективность бетагистина гидрохлорида при периферическом вестибулярном головокружении была доказана результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [27]. Однако остается неясным, насколько стойкими оказываются эффекты бетагистина гидрохлорида, поскольку исследований, оценивающих динамику состояния больных после окончания лечения бетагистина гидрохлоридом, не проводилось.

В настоящее время в нашей стране многим больным, страдающим повторяющимся периферическим вестибулярным головокружением, ошибочно ставится диагноз хронической сосудистой патологии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии, вертебрально-базиллярной недостаточности или хронической ишемии головного мозга) [3, 4]. В большинстве случаев у этих пациентов имеются ДППГ, вестибулярный нейронит или болезнь Меньера. Обследование таких больных в специализированной клинике позволяет установить эти диагнозы, при этом часто удается существенно помочь пациенту, например, с ДППГ, который длительно и безуспешно лечится по поводу сосудистой патологии головного мозга [28]. Поэтому значительный интерес представляет анализ тех заболеваний, при которых чаще всего назначается бетагистина гидрохлорид (Бетасерк) в России и Украине в рутинной клинической практике.

Эти вопросы послужили поводом для организации постмаркетинго-

вой наблюдательной программы по оценке эффектов препарата Бетасерк (бетагистина гидрохлорид) у пациентов с головокружением в рутинной клинической практике (исследование VIRTUOSO). Исследование было инициировано в 2012 г. Дизайн исследования VIRTUOSO подразумевает проспективное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное постмаркетинговое исследование с участием субъектов одной группы без рандомизации и группы контроля.

В наборе пациентов принимают участие неврологи и оториноларингологи более 20 медицинских центров на территории России и Украины. В программу предполагается включить 310 взрослых пациентов, уже получающих лечение Бетасерком в соответствии с утвержденной инструкцией по применению препарата. Доза препарата назначается лечащим врачом индивидуально и может быть по необходимости скорректирована в ходе исследования.

Продолжительность наблюдательной программы для каждого пациента составляет два месяца на протяжении периода терапии препаратом Бетасерк и два месяца последующего наблюдения после завершения курса приема препарата.

В ходе исследования оцениваются изменение частоты приступов вестибулярного головокружения, а также динамика сопутствующих симптомов, таких как звон в ушах, расстройство слуха, тошнота, рвота, слабость и головная боль. Кроме того, регистрируются диагнозы заболеваний, при которых пациентам был назначен Бетасерк.

Предполагается, что результаты исследования VIRTUOSO, публикация которых планируется в 2015 г., помогут еще раз оценить эффективность и безопасность бетагистина гидрохлорида при лечении вестибулярных заболеваний, сопровождающихся головокружением, а также установить, насколько стойким окажется эффект лечения. Кроме того, исследование покажет, при каких заболеваниях чаще всего используется Бетасерк в рутинной клинической практике. Все это в конечном итоге может способствовать составлению клинических рекомендаций по веде-

нию пациентов с головокружением.

Близкое по дизайну исследование было проведено в Польше [29]. Оно показало эффективность, безопасность и хорошую переносимость применения бетагистина гидрохлорида (Бетасерка) у 980 пациентов; отмечено положительное влияние Бетасерка, по мнению, как врачей, так и пациентов, в виде уменьшения выраженности головокружения, улучшения равновесия и снижения ощущения тошноты и позывов на рвоту. Эффективность лечения наблюдалась уже через 14 дней от начала применения Бетасерка.

Наиболее крупным исследованием в этом направлении стало OSVaLD (Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms), в которое было включено более 2000 пациентов, страдающих повторным периферическим вестибулярным головокружением [30]. Результаты этого многоцентрового исследования также показали эффективность и относительную безопасность применения бетагистина гидрохлорида (Бетасерк) по 48 мг/сут. в течение 3 мес. Отмечено уменьшение выраженности различных показателей головокружения и улучшения качества жизни пациентов на фоне приема Бетасерка. Значительная часть исследования была проведена в нашей стране, при этом полученные результаты не отличались от данных исследования в целом.

В настоящее время в нашей стране многим больным, страдающим повторяющимся периферическим вестибулярным головокружением, ошибочно ставится диагноз хронической сосудистой патологии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии, вертебрально-базиллярной недостаточности или хронической ишемии головного мозга). В большинстве случаев у этих пациентов имеются ДППГ, вестибулярный нейронит или болезнь Меньера

Таким образом, бетагистина гидрохлорид (Бетасерк) – одно из основных ЛС, которое применяется при вестибулярном головокружении, вызванном различными заболева-

ями. В настоящее время накоплен большой клинический опыт использования Бетасерка, который показывает высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость. Результаты проводимого в настоящее время компанией «Эбботт Лэбораториз» исследования VIRTUOSO помогут дополнительно оценить эффективность и безопас-

ность Бетасерка и определить, при каких заболеваниях препарат чаще всего используется в России и Украине.

Авторы благодарят компанию «Эбботт Лэбораториз» за оказанную помощь при разработке публикации. Авторы статьи привлекаются компанией «Эбботт Лэбораториз» в качестве спикеров на

образовательных мероприятиях. Также авторы принимали участие в стартовом совещании, посвященном постмаркетинговой наблюдательной программе VIRTUOSO по изучению клинических эффектов препарата Бетасерк у пациентов с вестибулярным головокружением в рутинной клинической практике, в качестве докладчиков. ■

Список литературы

1. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer, 2000.
2. Борнштейн А., Лемперт Т. Головокружение: практический подход к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР, 2010.
3. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. – М.: МИА, 2011.
4. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2010; 2: 49–54.
5. Lacour M., Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. CNS Drugs, 2001; 15: 853–870.
6. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol, 2011; 51: 538–548.
7. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2003; 260: 73–77.
8. Nauta J.J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meniere's disease and vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, May; 271 (5): 887–97.
9. Fernandes C.M., Samuel J. The use of piracetam in vertigo. S. Afr. Med. J., 1985; 68: 806–808.
10. Orendors-Fraczkowska K., Pospiech L., Gawron W. Results of combined treatment for vestibular receptor impairment with physical therapy and Ginkgo biloba extract (Egb 761). Otolaryngol. Pol., 2002; 56: 83–88.
11. Albera R., Ciuffolotti R., Di Cicco M. et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. Acta Otolaryngol., 2003; 123: 588–593.
12. Мельников О.А., Замерград М.В. Доброкачественное позиционное головокружение. Лечащий врач, 2000; 1: 15–19.
13. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермел Е.В. Диагноз и лечение доброкачественного пароксизмального головокружения. Вест. Оториноларинголог, 2007; 1: 4–7.
14. Korres S.G., Balatsouras D.G., Papouliakos S., Ferekidis E. Benign paroxysmal positional vertigo and its management. Med. Sci. Monit, 2007; 13: 275–282.
15. Bhattacharyya N., Baugh R.F., Orvidas L. et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg., 2008; 139: 47–81.
16. Guneri E.A., Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg., 2012; 146: 104–108.
17. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. – М.: МИА, 1999.
18. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г., Шеремет А.С. Клинические аспекты болезни Меньера. – М.: Медицина, 2006.
19. Gates G.A. Ménière's disease review 2005. J Am Acad Audiol, 2006; 17: 16–26.
20. Lezius F., Adrion C., Mansmann U., Jahn K., Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011; 268: 1237–1240.
21. Strupp M., Hupert D., Frenzel C. et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. Acta Oto-Laryngologica, 2008; 128: 520–524.
22. Dieterich M., Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol, 1999; 246: 883–892.
23. Crevits L., Bosman T. Migraine-related vertigo: towards a distinctive entity. Clin. Neurol. Neurosurg, 2005; 107: 82–87.
24. Eggers S.D. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment. Curr Pain Headache Rep., 2007; 11: 217–226.
25. Celebisoy N., Gökçay F., Sirin H., Biçak N. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. Cephalalgia, 2008; 28: 72–77.
26. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. – М.: МИА, 2012.
27. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. J. Laryngol. Otol., 1984; 98: 37–41.
28. Парфенов В.А., Бестужева Н.В. Диагностика и лечение головокружения в амбулаторной практике. Врач, 2012; 12: 18–21.
29. Jurkiewicz D., Kantor I., Usowski J. Assessment of betahistine dihydrochloride effectiveness in the treatment of disturbance of balance system, based on analysis of doctors and patients questionnaires results. Pol Merkur Lekarski, 2006; 21 (Suppl. 1): 3–12.
30. Benecke H., Pérez-Garrigues H., Bin Sidek D., et al. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. Int. Tinnitus J., 2010; 16: 14–24.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №7, 2014 г., стр. 34–38.



Бетасерк®

Бетагистин

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 26 декабря 2016 г. №N005764, N005765, N005768

Торговое название Бетасерк®

Международное непатентованное название Бетагистин

Лекарственная форма Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

Состав

Одна таблетка содержит **активное вещество** – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или 16 мг, или 24 мг, **вспомогательные вещества**: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риской (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риской (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа Средства для устранения головокружения. Бетагистин. Код АТХ N07CA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика При приеме внутрь бетагистин всасывается из желудочно-кишечного тракта и метаболизируется быстро и почти полностью. Основной метаболит – 2-РАА (2-пиридилуксусная кислота), который не имеет фармакологической активности. Уровни бетагистина в плазме очень низкие. Поэтому весь фармакокинетический анализ основан на определении уровня 2-РАА в плазме крови и моче. Максимальная концентрация 2-РАА при приеме Бетасерка вместе с пищей ниже, чем при приеме натощак. Однако прием пищи не оказывает влияние на степень абсорбции бетагистина, а лишь замедляет ее, так как показатель общей абсорбции одинаков при обоих условиях. Степень связывания бетагистина с белками плазмы крови менее 5%. Максимальная концентрация 2-РАА в плазме крови достигается через 1 час после приема Бетасерка. Период полувыведения примерно 3,5 часа. 2-РАА быстро выводится почками. В интервале доз между 8 и 48 мг около 85% от введенной дозы выводится с мочой. Почечный или фекальный путь экскреции бетагистина имеют небольшое значение. Скорость выведения, которая остается постоянной при приеме внутрь дозы бетагистина от 8 до 48 мг, указывает на линейный характер его фармакокинетики и что вовлеченные пути метаболизма не насыщены.

Фармакодинамика Механизм действия бетагистина изучен недостаточно. Существует несколько убедительных гипотез, которые подтверждаются данными клинических и доклинических исследований.

Бетагистин воздействует на гистаминергическую систему: В биохимических исследованиях установлено, что бетагистин является слабым агонистом H₁- и сильным антагонистом H3-рецепторов как в ткани нервной системы и практически не имеет сродства к H₂-рецепторам. Бетасерк повышает выработку и выброс гистамина посредством блокирования пресинаптических H₃-рецепторов, а также снижает количество H3-рецепторов.

Бетагистин улучшает микроциркуляцию как в кохлеарной области, так и в ткани всего головного мозга: Фармакологические данные свидетельствуют об улучшении микроциркуляции в сосудистой полке внутреннего уха, возможно, посредством расслабления прекапиллярного сфинктера микрососудов внутреннего уха. Показано также, что Бетасерк повышает церебральный кровоток у человека.

Бетагистин облегчает вестибулярную компенсацию: Бетагистин ускоряет восстановление вестибулярной функции после односторонней нейроэктомии у животных, облегчая и ускоряя процессы центральной вестибулярной компенсации. Этот эффект характеризуется повышением вып-

ботки и выброса гистамина и осуществляется благодаря антагонизму H3-рецепторам. У человека период восстановления после вестибулярной нейроэктомии уменьшается при лечении Бетасерком.

Бетагистин изменяет возбуждение нейронов в вестибулярных ядрах: Бетасерк оказывает дозозависимый подавляющий эффект на генерацию пиков в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер.

Фармакодинамические свойства, продемонстрированные в доклинических исследованиях, могут объяснить терапевтические преимущества бетагистина при лечении вестибулярных расстройств. Эффективность Бетасерка была доказана в клинических исследованиях при лечении больных с вестибулярным головокружением и болезнью Меньера улучшением показателей тяжести и частоты приступов головокружения.

Показания к применению Синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость); симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Способ применения и дозы Таблетки 8 и 16 мг: Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг: Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Дети и подростки: Бетасерк не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы Бетасерка у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Побочное действие

Часто (по данным клинических исследований): тошнота, диспепсия; головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо);

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения): реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница); рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развитие этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу)

Противопоказания Повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата; феохромоцитом

Лекарственные взаимодействия Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия с ферментами цитохрома P450 *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболит бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (МАО), включая подтип В (например, селегилин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Бетасерка и ингибиторов МАО (включая селективные МАО-В).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении Бетасерка с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Особые указания Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения Бетасерком. **Беременность и грудное вскармливание** Данных по безопасности применения Бетасерка у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и

новорожденных неизвестен. Бетасерк не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Неизвестно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, - а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами. По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

Передозировка **Симптомы:** тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Майлан Лабораториз САС, Франция. Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Владелец регистрационного удостоверения Эбботт Хелска Продакшнс Б.В., Нидерланды. С.Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веесп

Организация упаковщик Майлан Лабораториз САС, Франция. Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан» 050059 г. Алматы, Республика Казахстан пр. Достык, 117/6, Бизнес-центр «Хан Тенгри-2», тел.: +7 7272447544, +7 7272447644, e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Опыт применения Глиатона у пациентов отделения реанимации



Т.С. Джолдыбеков, Ж.А. Утегенова
Кафедра анестезиологии и реаниматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы

Общая анестезия может быть причиной возникновения в послеоперационном периоде поврежденной центральной нервной системы (ЦНС), среди которых особое место занимает послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), которая может развиваться у больных различных возрастных групп и в случаях с неотягощенным психоневрологическим анамнезом [1]. Известно, что действие анестетиков отнюдь не заканчивается с прекращением проведения анестезии. В последние годы стала актуальна проблема влияния анестезии и хирургического вмешательства на когнитивные функции пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Когнитивными (т.е. познавательными) функциями называются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие, обработка и анализ информации; запоминание и ее хранение. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний послеоперационный период и порою сохраняющееся в поздних периодах. Клинически это может проявляться нарушением памяти, трудностью сосредоточения (концентрации) внимания и нарушениями других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.). При нейропсихологическом тестировании оно выражается снижением показателей не менее чем на 10% от дооперационного уровня. Это влечет за собой проблемы снижения умственной работоспособности, склонность к депрессии.

Для диагностики ПОКД рекомендуют тестирование когнитив-

ных функций по шкале оценки психического статуса Фолстейна (MMSE) [2].

Согласно данным мультицентровых исследований, проведенных в Великобритании (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, 19942000), ПОКД на 7 день после операции имела место у 25,8% пациентов [3]. Через 3 месяца ПОКД сохранялась у 9,9% пациентов [4]. Отмечено, что на когнитивные функции оказывают неблагоприятное влияние фактически все известные анестетики. Так, в современной литературе имеются сведения о негативном влиянии на центральную нервную систему даже среднетерапевтических доз анестетиков и наркотических анальгетиков, в том числе морфина, фентанила, галотана, оксибутирата натрия, гексенала, кетамина, пропофола [5].

Среди факторов риска развития ПОКД указываются возраст больных, вид и продолжительность анестезии [6].

Важно отметить, что нарушение когнитивных функций по-

сле общехирургических вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии, наблюдались во всех возрастных группах больных (табл. 1).

Когнитивные расстройства являются далеко не редким и безобидным осложнением. Доказано, что ранняя ПОКД является главным предиктором стойкой ПОКД у лиц пожилого возраста. Последняя ухудшает качество жизни больных, затрудняя выполнение ими своих профессиональных и социальных функций на дооперационном уровне [7].

Отмечается все возрастающий интерес к потенциальным отношениям между действием отдельных общих анестетиков и началом развития болезни Альцгеймера [8]. Изучение на молекулярном, клеточном и структурном уровнях *in vitro* с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии показало несколько механизмов влияния анестетиков на олигомеризацию и осаждение амилоидного бета-пептида. Бесконтрольная продукция, олигомеризация и депони-

Таблица 1. Частота развития послеоперационных когнитивных расстройств у больных различного возраста (%)

Автор		Возраст		
		молодой	средний	пожилой
Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. [5]		12,8	19,2	–
Monk T.Y. et al. [6]	Ранняя ПОКД	36,6	30,4	41,4
	Стойкая ПОКД	5,7	5,6	12,7
Доморацкий О.Е. [7]	Ранняя ПОКД	20,7	28,2	–
	Стойкая ПОКД	7,6	14,1	–

рование амилоидного бета-пептида с последующим образованием амилоидных бляшек является фундаментальной основой в развитии болезни Альцгеймера. Амилоидный бета-пептид присутствует в ЦНС и находится в более высоких концентрациях в тканях у пожилых людей. Применение определенных общих анестетиков у пожилых людей может ухудшать олигомеризацию и депонирование амилоидного бета-протеина и таким образом вызывать долгосрочные когнитивные эффекты [9].

Одной из главных причин нарушения когнитивных функций после операции считают нейротоксическое действие общих анестетиков. В этиологии ПОКД выделяют 3 группы факторов:

- остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их деградации, активных в отношении ЦНС, действие пролонгированных седативных средств, неадекватная послеоперационная аналгезия;
- уровень достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты мозговых структур, несостоятельность которой приводит к перевозбуждению и истощению энергетического баланса нейронов коры больших полушарий и подкорковых образований, обеспечивающих достаточный уровень сознания;
- повреждающее действие гипоксии, как общей (гипоксемия, острая анемия, гипокциркуляция), так и локальной

(изменение перфузии мозга, ВЧД) [10].

Наиболее уязвимыми к действию общих анестетиков являются функция внимания, краткосрочная память, скорость психомоторных и когнитивных реакций.

В литературе лишь немногие работы посвящены применению нейропротективных препаратов для профилактики и лечения нейрокognитивных расстройств в послеоперационном периоде [11].

Особое место в нейропротекции занимает препарат нейрометаболического и нейропластического действия – холина альфосцерат.

Холина альфосцерат широко применяется при нарушениях сознания (оглушение – кома), острой церебральной патологии, в частности при остром нарушении мозгового кровообращения (инсульт, транзиторные ишемические атаки), черепно-мозговой травме, остром токсическом повреждении головного мозга, при хронической церебральной патологии: хронической цереброваскулярной недостаточности (энцефалопатии и деменции различного генеза), сдавлении головного мозга. Спектр применения препаратов Холина альфосцерата включает и ятрогенные состояния, к которым относят интраоперационную ишемию головного мозга и наркоз, а также патологию периферической нервной системы.

Глиятон (Холина альфосцерат), препарат компании «Фармак», обладает несомненным преимуществом, так как эффективен в восстановлении уровня ацетилхолина в головном мозге. Принципиаль-

ным отличием холина альфосцерата от всех других предшественников холина является способность нормализовать уровень ацетилхолина в острой ситуации – от холина Глиятон отделяет одна неэнергозатратная реакция, в то время как цитиколин – пять энергозатратных. Именно потому центральный холинергический препарат Глиятон обладает не только мембраностабилизирующими и противоотечными свойствами, но и пробуждающим эффектом у пациентов в коматозных состояниях.

В составе препарата содержится 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита способствует выделению холина в головном мозге. Участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), Глиятон улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через ГЭБ и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. 85% выводятся легкими в виде диоксида углерода и 15% – с физиологическими отправлениями [12].

Усиление метаболических процессов в головном мозге под влиянием Глиятона и активизация ретикулярной формации обеспечивает клинические эффекты в виде положительного влияния на

познавательные, психические и поведенческие функции. Глиатон широко применяется в неврологической практике, что обусловлено в первую очередь полиморфностью действия в терапии таких заболеваний, как острый и восстановительный периоды тяжелой черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта, протекающие с очаговой полушарной симптоматикой или симптомами поражения ствола мозга, дисциркуляторная энцефалопатия. Глиатон обладает профилактическим и корригирующим действием на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга, когнитивных расстройств, в т.ч. при деменции и энцефалопатии, старческой псевдомеланхолии, оказывает влияние на способность управления механизмами и вождение автотранспорта, при этом не влияет на скорость психомоторных реакций.

Целью нашего исследования было определить актуальность проблемы ПOKД во время общей анестезии для пациентов, перенесших оперативное вмешательство, исследовать эффективность профилактики ПOKД путем назначения Глиатона®, являющегося донатором ацетилхолина. Одной из основных задач нашего исследования было найти доступный в экономическом плане холина альфосцерат и исследовать эффективность его воздействия на ПOKД у пациентов после общей анестезии. Глиатон® – украинский препарат холина альфосцерата, который использовался в нашем исследовании.

Материалы и методы

На нашей базе проведено наблюдение, целью которого было определить, встречаются ли ПOKД у пациентов после плановых оперативных вмешательств, а также определить эффективность и безопасность препарата Глиатон® в отношении нивелирования развития ПOKД и сокращения времени на-

хождения больного на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после операции. В исследование были включены 25 пациентов, которые готовились к плановым оперативным вмешательствам в условиях хирургического отделения и отделения анестезиологии и реанимации.

Критериями включения пациентов были: согласие пациента, **возраст 35–70 лет**, запланированное оперативное вмешательство **под общей анестезией продолжительностью 1 час или более**, анестезиологический риск по ASA II–III, отсутствие у пациента сопутствующих расстройств слуха, зрения. Критериями исключения были: отказ пациента, возраст менее 35 лет или более 70 лет, исходная оценка по шкале MMSE меньше 23 баллов, выраженная сопутствующая патология сердечно-сосудистой, дыхательной систем, сахарный диабет, заболевания нервной системы (деменция, дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и т.п.), психические нарушения, прием антидепрессантов или седативных препаратов, алкоголизм.

Пациентов разделили на 2 группы. 1-я группа (контроль) – пациенты без назначения препарата Глиатон®. 2-я группа – пациенты, которым назначали препарат Глиатон® в дозе 1 г внутривенно в начале наложения швов на кожу и по завершении введения каких-либо анестетиков.

По возрасту, отдельным антропометрическим показателям, объему, характеру и продолжительности оперативного вмешательства, степени операционного риска группы между собой были сопоставимы и статистически не отличались. Согласно данным наркозных карт прооперированных пациентов для анестезиологической помощи использовались одинаковые препараты для анестезии в средних дозах.

После получения информированного согласия пациентов за день до операции проводили те-

стирование когнитивных функций по шкале MMSE, тест рисования часов и тест Лурия. Повторную оценку когнитивных функций проводили на 2-й день после операции. Критерием ПOKД было статистически достоверное уменьшение показателей по тесту рисования часов, тесту Лурия и шкале MMSE.

Одним из основных критериев оценки между группами было время пробуждения пациентов, которое определяли как время от последнего введения анестетиков до экстубации трахеи (выполнение элементарных команд, восстановление мышечного тонуса, адекватного самостоятельного дыхания и т.п.), а также восстановление после операции показателя BIS-мониторинга свыше 90.

Результаты

Группы статистически не отличались по возрасту и соответствовали критериям включения в исследование.

При проведении оценки когнитивных функций перед операцией с помощью теста рисования часов, теста Лурия, шкалы MMSE было показано, что 1-я и 2-я исследуемые группы являются статистически однородными по этим обследованиям (табл. 1). Так, при оценке шкалы MMSE средний показатель в группе 1 составил 29 (28, 29); в группе 2 – 28 (28, 30) ($p=0,25$); при оценке теста рисования часов средний показатель 1-й группы составил 9 (9, 10), 2-й – 10 (9, 10) ($p=0,28$); по тесту Лурия средний показатель в 1-й группе составил 9 (8, 9), во 2-й группе – 9 (9, 10) ($p=0,85$).

После проведения статистического анализа по продолжительности оперативного вмешательства в двух группах достоверного статистического различия не было ($p=0,54$), как и по продолжительности самой общей анестезии ($p=0,90$).

Оценка состояния памяти, утомляемости, активности внимания проводилась с помощью теста Лурия. В нашем исследовании



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Глиятон

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической
деятельности Министерства
здравоохранения и социального
развития Республики Казахстан
РУ РК-ЛС-5N¹22079
от 04.03.2016 – 04.03.2021

Торговое название Глиятон

Международное непатентованное название Холина альфосцерат

Лекарственная форма Раствор для инъекций 250 мг/мл

Состав 1 мл раствора содержит **активное вещество** – холина альфосцерат в пересчете на 100% вещество 250 мг, **вспомогательное вещество**: вода для инъекций.

Описание Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Парасимпатомиметики. Парасимпатомиметики другие. Холин альфосцерат.
Код АТХ N07AX02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика При введении холина альфосцерата в среднем абсорбируется почти 88% дозы. Препарат накапливается преимущественно в мозге (45% от концентрации препарата в крови), легких и печени. Элиминация препарата происходит главным образом через легкие в виде двуокси углерода (CO₂). Только 15% препарата выводится с мочой и желчью.

Фармакодинамика Холина альфосцерат является средством, которое относится к группе центральных холиномиметиков с преимущественным влиянием на ЦНС. Холина альфосцерат как носитель холина и предшествующий агент фосфатидилхолина потенциально способен предотвращать и корректировать биохимические повреждения, которые имеют особое значение среди патогенных факторов психоорганического инволюционного синдрома, т.е. может влиять на сниженный холинергический тонус и измененный фосфолипидный состав оболочек нервных клеток. В состав препарата входит 40,5% метаболически защищенного холина. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. Холина альфосцерат положительно влияет на функции памяти и познавательные способности, а также на показатели эмоционального состояния и поведения, ухуд-

шение которых было вызвано развитием инволюционной патологии мозга. Механизм действия основан на том, что при попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат: холин принимает участие в биосинтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нервной мембраны. Таким образом, холина альфосцерат улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах; положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Холина альфосцерат улучшает церебральное кровообращение, усиливает метаболические процессы в головном мозге, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга и восстанавливает сознание при травматическом повреждении головного мозга.

Показания к применению Дегенеративно-инволюционные мозговые психоорганические синдромы или вторичные последствия цереброваскулярной недостаточности, т.е. первичные и вторичные нарушения умственной деятельности у людей пожилого возраста, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативности, снижением способности к концентрации; изменения в эмоциональной сфере и поведении у пожилых: эмоциональная нестабильность, раздражительность, безразличие к окружающей среде; псевдодепрессия у людей пожилого возраста.

Способ применения и дозы При острых состояниях Глиятон вводят внутримышечно или внутривенно медленно по 1 г (1 ампула) в сутки. Суточная доза может быть увеличена по усмотрению врача. После стабилизации состояния больного возможно применение пероральных форм холина альфосцерата.

Побочные действия Как правило, препарат хорошо переносится даже при длительном применении. Тошнота (которая, главным образом, является следствием вторичной допаминергической активации); аллергические реакции.
Очень редко: абдоминальная боль; кратковременная спутанность сознания.
В случае возникновения побочных эффектов необходимо уменьшить дозу препарата.

Противопоказания Известная гиперчувствительность к препарату; детский возраст до 18 лет; беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено.

Особые указания Не следует применять в одной емкости с другими лекарственными средствами.

Применение в педиатрии Опыт применения Глиятона у детей отсутствует.

Применение в период беременности и лактации Препарат противопоказан во время беременности и в период кормления грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами Препарат не влияет на управление автотранспортом и работу с другими механизмами.

Передозировка *Симптомы*: тошнота.
Лечение: симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка По 4 мл в ампулы стеклянные с кольцом излома или точкой излома.

На ампулы наклеивают этикетки-самоклейки. По 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Производитель ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Владелец регистрационного удостоверения ПАО «Фармак», Украина

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

Республика Казахстан, г. Алматы, 050012, ул. Амангельды, 59А.

Бизнес-центр «Шартас», 9-этаж.

Тел.: +7 (727) 267-64-63;

факс: +7 (727) 267-63-73.

Электронный адрес: a.liadobruk@gmail.com



было обнаружено значительное межгрупповое различие и лучшая картина во 2-й группе на фоне препарата Глиятон® после оперативного вмешательства. Так, средний показатель группы контроля составлял 7 (6, 7), а группы с препаратом Глиятон® – 8 (8, 9), что является статистически достоверным ($p < 0,0001$).

Шкала MMSE является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменции. Так, средний показатель после операции в 1-й группе составил 24 (23, 25), а во 2-й – 28 (28, 28), что свидетельствует о статистически достоверном ухудшении данного показателя в контрольной группе ($p < 0,0001$).

В отличие от контрольной группы во второй группе, в ко-

торой использовался препарат Глиятон®, не было достоверных внутригрупповых ухудшений показателей теста рисования часов и теста Лурия. Так, до операции эти показатели составляли 10 (9, 10) и 9 (9, 10); после операции – 9 (9, 10) и 8 (8, 9), то есть различия были статистически незначительными ($p = 0,11$ $\text{таp} = 0,10$). Только показатели шкалы MMSE – (до операции – 29 (28, 30) и после операции – 27 (27, 28)) свидетельствовали о статистически достоверных внутригрупповых изменениях ($p = 0,01$), но не настолько выраженных, как в группе контроля. Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что общая анестезия негативно влияет на состояние когнитивных функций у пациентов с исходным отсутствием

когнитивных нарушений. Одним из методов предотвращения развития ПОКД является прием препарата Глиятон® в периоперационном периоде. Оценка полученных данных проведенного исследования указывает на то, что применение препарата Глиятон® сопровождалось достоверным снижением риска развития ПОКД, сокращением времени пробуждения и времени нахождения больного на ИВЛ (экстубация пациента). Клиническая картина ПОКД, наблюдаемая у наших пациентов, проявлялась снижением умственной работоспособности, стойкости внимания, темпов и объема краткосрочной памяти. Поэтому применение препарата Глиятон® является способом нивелирования указанных нарушений ПОКД в послеоперационном периоде. ■

Список литературы

1. Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств // Анестезия и реанимация. – 2009. – №3. – С. 20–23.
2. Canet J., Raeder J., Rasmussen L.S. et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly // *Acta Anesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47. – №10. – P. 1204–1210.
3. Neuman S., Stygall J., Hurani C. et al. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 106. – №3. – P. 572–590.
4. Rasmussen L.S., Jonson T., Knipers H.M. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients // *Acta Anesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47. – №9. – P. 1188–1194.
5. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии // *Междунар. неврол. журнал.* – 2006. – №2 (6).
6. Monk T. Older surgical patients at greater risk for developing cognitive problems // *HealthNewsDigest.com*, 2008.
7. Bittner E.A., Yue Y., Xie F. Brief review: anesthesia neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease // *Can. J. Anaesth.* – Vol. 50. – №2. – P. 216–223.
8. Fodale V., Santaria L.B., Schifilliti D., Mandel P.K. Anesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease // *Anesthesia.* – 2010. – Vol. 65. – №4. – P. 388–395.
9. Исаев С.В., Лихванцев В.В., Кичин В.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде // *Труды IX Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов.* – Иркутск. – 2004. – С. 113–114.
10. Ибрагимов Н.Ю., Лебединский К.М., Микиртумов Б.Е. и др. Факторы риска нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде у пожилых пациентов // *Общая реаним.* – 2008. – Т. IV. – №4. – С. 21–25.
11. Соловьева Л.А. Послеоперационные нарушения сознания у гериатрических больных // *Анестез. и реаним.* – 2008. – №3. – С. 71–74.
12. Усенко Л.В., Полинчук И.С., Болтянский С.В. Когнитивсберегающие технологии в анестезиологии // *Біль, знебол. і інтенсивна терапія.* – 2011. – №2 (д). – С. 192–193.

Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах)



А.Н. Баринов^{1,2}, К.А. Махинов², О.А. Комарова²

¹ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

² АНО «Академия Интервенционной Медицины», г. Москва

Лечение витаминами группы В заболеваний, не связанных с витаминодефицитом (поражений периферических нервов и болевых синдромов), активно применяется в современной российской медицине.

Основной задачей открытой многоцентровой всероссийской наблюдательной программы по оценке приверженности и удовлетворенности нейротропной терапией витаминами группы В «МИНЕРВА» являлось уточнение приверженности и удовлетворенности нейротропной терапией витаминами группы В (Мильгамма® и Мильгамма® композитум) у пациентов с болевыми синдромами и невропатиями различной этиологии с учетом официальных показаний к их применению и утвержденным стандартам терапии заболеваний.

Ключевые слова: болевые синдромы, невропатии, Мильгамма®, Мильгамма® композитум, «МИНЕРВА», клинические рекомендации.

Материал и методы

Статистическому анализу подверглись данные, полученные в 33 центрах, амбулаторно наблюдавших 1203 пациента с болевыми синдромами различной локализации и/или заболеваниями нервной системы. Более чем половина случаев назначения Мильгаммы (51%) была связана с дорзалгиями и другими скелетно-мышечными болевыми синдромами, на 2-м месте находились различные фенотипы диабетических невропатий (ДН), на 3-м – мононевропатии, включая тоннельные, компрессионно-ишемические невропатии и паралич Белла. При всех нозологиях врачи оценили лечение Мильгаммой как хорошо в 51% случаев, как удовлетворительно – в 45%, как неудовлет-

ворительно – в 4%. Оценка лечения Мильгаммой была ниже при назначении препарата курсом менее 4 нед. Нежелательные явления в виде гиперемии и аллергических реакций наблюдались у 0,3% больных, получавших инъекционную или ступенчатую терапию по поводу дорзалгии.

Результаты

Анализ полученных данных позволил выявить ряд ошибок врачей при назначении нейротропной терапии. 10% врачей использовали инъекционную форму Мильгаммы нерационально – для проведения локальной инъекционной терапии (паравертебральных, эпидуральных и периневральных блокад). 12% врачей назначали ≥ 2 несте-

роидных противовоспалительных препаратов (НПВП) одновременно. 27% врачей формулировали диагноз дорзалгии неправильно (диагноз «остеохондроз» установлен у 10,5% пациентов), имела место гиподиагностика неврологических осложнений алкоголизма. Монотерапия заболеваний, требующих комплексного лечения, встречалась почти в 50% случаев, таким образом, игнорировались национальные и международные клинические рекомендации по лечению дорзалгий и диабетической полиневропатии (ДПН). 70% врачей проявили неосведомленность о проонкогенном действии B_{12} , 30% – о температурном режиме хранения инъекционных форм витаминов группы В.

Выводы

Предварительные результаты наблюдения «МИНЕРВА» позволяют сделать вывод о высокой приверженности российских врачей нейротропной терапии витаминами группы В, в ряде случаев выходящей за рамки официальных показаний. Для коррекции неправильных представлений о причинах возникновения болевых синдромов и алгоритмах назначения лекарственной терапии более чем половине врачей требуется профессиональная переподготовка.

В статье представлены предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА».

Современная медицина активно использует витаминотерапию для коррекции расстройств, не связанных напрямую с витаминодефицитом. Витамины группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) назначаются российскими врачами как монотерапия, так и в составе комплексного лечения с препаратами других групп в качестве нейротропной терапии, а также как анальгетики при скелетно-мышечных болевых синдромах.

Основная задача наблюдательной программы «МИНЕРВА» – уточнить приверженность российских врачей нейротропной терапии витаминами группы В пациентов с болевыми синдромами и невропатиями различной этиологии и удовлетворенность результатами данной терапии.

Дизайн наблюдательной программы: многоцентровое (33 центра) открытое описательное наблюдение пациентов, получающих амбулаторно нейротропную терапию инъекциями Мильгамма® и таблетками Мильгамма® композитум в составе комплексной терапии. Отбор медицинских центров проводился таким образом, чтобы обеспечить репрезентативную выборку учреждений по всей территории Российской Федерации. Дизайн исследования включал 2 визита, при которых с целью оценки врачом приверженности и удовлетворен-

ности пациента назначенным лечением было предложено заполнить специально разработанную анкету на каждого пациента, регулярно посещавшего врача и соответствовавшего критериям включения.

Помимо этого, каждому врачу было предложено заполнить однократно анкету для получения персонализированной информации о текущем использовании витаминов группы В для нейротропной терапии в медицинской практике.

Анализ полученных данных проведен АНО «Академия Интервенционной Медицины» (<http://inmeda.info>). Для статистических расчетов использовалась система статистического анализа (Statistical Analysis System, SAS версии 9,2 Cary, NC, U.S.A.). Этот программный комплекс является общепринятым в национальных и международных организациях. Отчет, включающий описательную статистику, создан для статистически значимого числа анкет, полученных методом вероятностной выборки пациентов и отдельных подгрупп по сопутствующим заболеваниям в соответствии с протоколом программы. Пациенты, не соответствующие критериям включения/исключения, были исключены из базы данных для статистического анализа. Анализировались данные, полученные в 33 центрах, амбулаторно наблюдавших 1203 пациента (483 мужчины и 720 женщин), средний возраст – 52,1 года (минимальный возраст – 18, максимальный – 90 лет) с болевыми синдромами различной локализации и/или заболеваниями нервной системы. Женщины детородного возраста, получавшие лечение Мильгаммой согласно нижеуказанным показаниям, использовали контрацептивы.

Официальные показания к назначению препарата Мильгамма®, прописанные в инструкции, подразумевают использование в качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: неврал-

гия, неврит, парез лицевого нерва, ретроульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (в т.ч. диабетическая, алкогольная), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, радикулопатия, люмбоишиалгия, мышечно-тонические синдромы.

В наблюдательное исследование были включены пациенты с установленными диагнозами по нозологической классификации (МКБ-10):

- G50 Поражения тройничного нерва
- G51 Поражения лицевого нерва
- G52 Поражения других черепных нервов
- G53 Поражения черепных нервов при болезнях, классифицированных в других рубриках (G53.0 Невралгия после опоясывающего лишая B02.2)
- G54 Поражения нервных корешков и сплетений
- G56 Мононевропатии верхней конечности
- G57 Мононевропатии нижней конечности
- G58 Другие мононевропатии
- G59 Мононевропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках
- G62.1 Алкогольная полинейропатия
- G62.9 Полинейропатия неуточненная
- G63.2 Диабетическая полинейропатия (E10-E14+ с общим четвертым знаком 4)
- G90.9 Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное
- H48.1 Ретроульбарный неврит при болезнях, классифицированных в других рубриках
- M50.1 Радикулопатия при поражении межпозвоночного диска шейного отдела
- M51.1 Радикулопатия при поражении межпозвоночного диска поясничного и других отделов
- M54.1 Радикулопатия
- M54.2 Цервикалгия
- M54.3 Ишиас

M54.4 Люмбаго с ишиасом
 M54.5 Боль внизу спины
 M54.6 Боль в грудном отделе позвоночника
 M54.8 Другая дорсалгия
 M54.4 Люмбаго с ишиасом
 M79.2 Невралгия и неврит неуточненные
 R25.2 Судорога и спазм

В наблюдение не принимались пациенты:

- с аллергическими реакциями на витамины группы В в анамнезе,
- с заболеваниями, которые по мнению исследователей, могли повлиять на результаты исследования или безопасность больного,
- с онкологическими заболеваниями в анамнезе у пациентов,
- беременные и кормящие матери, женщины детородного возраста, использующие неадекватные методы контрацепции,
- пациенты, регулярно принимающие витамины группы В,
- пациенты, участвующие в других клинических исследованиях.

Критерии прекращения наблюдения за пациентом:

- непереносимость препарата;
- развитие сопутствующего заболевания, которое, по мнению врача, может подвергнуть опасности пациента или повлиять на результаты наблюдения;
- отказ от приема препарата.

Методы исследования

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по визуальной ранговой шкале (ВРШ) на визите 1 и в последние дни приема нейротропных витаминов группы В на визите 2. Время визита 2 и, соответственно, продолжительность нейротропной терапии витаминами группы В устанавливались врачом самостоятельно, индивидуально для каждого пациента. Изменение симптоматики в анкете оценивалось по 4 степеням: интенсивность болевого синдрома:

Таблица 1. Структура обследования пациентов, участвовавших в клиническом наблюдении «МИНЕВРА»

Визиты	1 – до лечения	2 – после лечения
Соматическое обследование	X	X
Неврологическое обследование	X	X
ВРШ боли	X	X
Мониторинг побочных эффектов		X
Оценка эффективности лечения		X



Рисунок 1. Основные нозологии, при которых назначалась Мильгамма® (n=1203)

- снизилась более чем на 70%;
- снизилась на 30–70%;
- снизилась менее чем на 30%;
- не изменилась или усилилась.

Оценка степени выраженности дефицитарной неврологической симптоматики (чувствительных или двигательных нарушений) проводилась на визите 1 и в последние дни приема нейротропных витаминов группы В на визите 2.

Изменение дефицитарных нарушений в анкете оценивалось по 4 степеням:

- выраженность чувствительных (по интенсивности и/или по площади) или двигательных (в общепринятых баллах оценки пареза) нарушений:
- снизилась более чем на 70%;
- снизилась на 30–70%;

■ снизилась менее чем на 30%;
 ■ не изменилась или усилилась.
 Оценка побочных эффектов проводилась в последние дни приема нейротропных витаминов группы В на визите 2 (табл. 1).

Оценка удовлетворенности пациента назначенным лечением проводилась по изменению симптоматики на визите 2.

Результаты

Нейротропная терапия витаминами группы В (Мильгамма®, Мильгамма® композитум) назначается российскими врачами при целом ряде патологий, в т.ч. и не упомянутых в инструкции по применению (рис. 1).

Более чем половина случаев назначения Мильгаммы (51%) была

Таблица 2. Методики назначения Мильгаммы и Мильгаммы композитум, %

Диагноз, количество больных	Ступенчатая	Таблетированная	Инъекционная
Дорзалгия (n=619)	72	15	13
Диабетическая полинейропатия (n=424)	69	29	2
Мононевропатии (n=75)	52	48	–
Радикулопатии (n=32)	100	–	–
Постгерпетическая невралгия (n=10)	50	10	40
Алкогольные полинейропатии (n=10)	40	60	–
Различные полинейропатии (n=7)	86	14	–
Поражения ЦНС (n=17)	59	29	12
Вегетососудистая дистония (n=9)	78	22	–

Таблица 3. Оценка лечения Мильгаммой и Мильгаммой композитум, %

Диагноз, количество больных	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
Все диагнозы (n=1203)	51	45	4
Дорзалгия (n=619)	70	26	4
Диабетическая полинейропатия (n=424)	17	80	3
Мононевропатии (n=75)	72	24	4
Радикулопатии (n=32)	69	28	3
Постгерпетическая невралгия (n=10)	60	30	10
Алкогольные полинейропатии (n=10)	40	50	10
Различные полинейропатии (n=7)	28	29	43
Поражения ЦНС (n=17)	53	35	12
Вегетососудистая дистония (n=9)	100	–	–

Таблица 4. Оценка монотерапии Мильгаммой и Мильгаммой композитум, %

Диагноз, количество больных	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
Все диагнозы (n=745)	40	55	5
Дорзалгия (n=306)	65	28	7
Диабетическая полинейропатия (n=356)	11	86	3
Мононевропатии (n=44)	75	18	7
Радикулопатии (n=17)	59	35	6
Алкогольные полинейропатии (n=4)	75	25	–
Поражения ЦНС (n=7)	43	28	29

связана с дорзалгиями и другими скелетно-мышечными болевыми синдромами, каждый 10-й диагноз в этой группе пациентов (в 9 центрах из 33) включал термин «остеохондроз». На 2-м месте находились различные фенотипы ДН (35% назначений), на 3-м – мононевропатии, включая тоннельные, компрессионно-ишемические невропатии и паралич Белла (6%). 3% назначений нейротропной терапии Мильгаммой были связаны с радикулопатиями, в 1% случаев Миль-

гамма® назначалась при неврологических осложнениях алкоголизма (алкогольной полиневропатии), постгерпетической невралгии, полиневропатиях различной этиологии (демиелинизирующих и неуточненных), поражениях ЦНС (преимущественно при сосудистых заболеваниях и последствиях черепно-мозговых травм) и при вегетососудистой дистонии.

В 70% случаев врачи отдавали предпочтение ступенчатой нейротропной терапии, назначая таблетиро-

ванную форму Мильгамма® композитум после инъекций Мильгаммы в/м. В 22% случаев назначалась только таблетированная форма Мильгамма® композитум, в 8% – исключительно инъекционная форма Мильгаммы. В таблице 2 представлены методики назначения препарата по основным нозологическим группам.

Длительность терапии составила <4 нед. в 9% случаев, >4 нед. – в 91%. Хороший эффект нейротропной терапии наблюдался при продолжительности лечения <4 нед. (>70%

улучшения) у 59% больных, удовлетворительный (от 30 до 70% улучшения) – у 29%, неудовлетворительный (<30% улучшения) лечения – у 12%. Эффективность нейротропной терапии при продолжительности лечения >4 нед. составила: хороший эффект наблюдался у 50% больных, умеренный – у 47%, неудовлетворительный эффект лечения – у 3%. Таким образом, продолжительность лечения >4 нед. снижала вероятность неудовлетворенности лечением в 4 раза.

Оценка лечения в нозологических подгруппах представлена в таблице 3.

Нежелательные явления наблюдались у 4 больных, получавших инъекционную или ступенчатую терапию по поводу дорзалгии (у 2 – >4 нед., у 2 – <4 нед.): у 3 – аллергические реакции, у 1 – гиперемия. Все вышеуказанные пациенты принимали, помимо Мильгаммы, НПВП и миорелаксанты.

При назначении нейротропной терапии витаминами группы В в сочетании с другими препаратами для лечения конкретной нозологии эффективность лечения была в целом выше, чем при монотерапии (табл. 4).

Пациенты с нозологиями, представленными на рисунке 2, получали монотерапию Мильгаммой.

Как видно из таблицы 4, несоблюдение международных рекомендаций [1–5] по лечению конкретных нозологий (назначение монотерапии витаминами группы В) в большей степени сказалось на результатах лечения ДПН, дорзалгии и радикулопатии. Были зафиксированы и другие отступления от общепризнанных рекомендаций: в 4 исследовательских центрах одновременно назначали ≥2 препаратов из группы НПВП (в 6 случаях – при дорзалгии, а точнее, «остеохондрозе», в 2-х случаях – при ДПН, в 1 случае – при радикулопатии).

Кроме того, в индивидуальных анкетах об использовании витаминов группы В для нейротропной терапии в своей медицинской практике 10,5% врачей указали, что

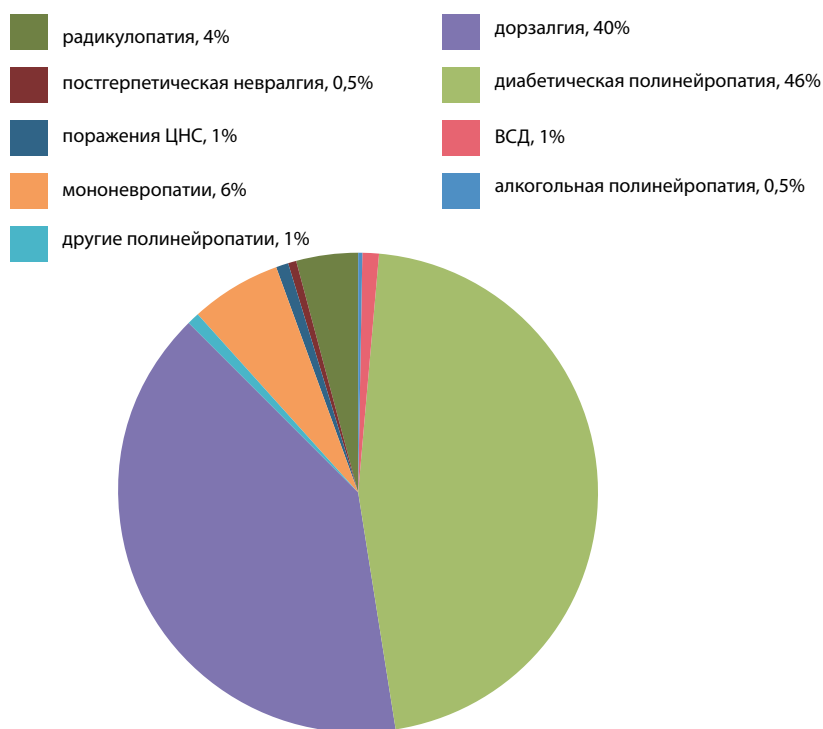


Рисунок 2. Нозологии, при которых российские врачи назначают монотерапию витаминами группы В (n=745)

используют инъекционную форму витаминов группы В для проведения локальной инъекционной терапии: паравerteбральных, эпидуральных и периневральных блокад. 70% врачей не уточняют онкоанамнез у больных перед назначением витамина В₁₂, что может быть чревато активацией метастатического процесса [6–8]. 30% врачей не обращают внимания на температурный режим хранения инъекционных витаминов группы В, что потенциально может быть чревато возникновением постинъекционных осложнений [9, 10].

Обсуждение

Питания большинства современных людей вполне достаточно, чтобы не допустить какого-либо витаминдефицита, однако до 6% популяции страдают синдромом мальабсорбции, снижающим биодоступность витаминов из пищи. С появлением синтетических витаминов человек может получить в 1 дозе препарата такое количество витаминов, которое поступает с пищей в течение 1 года. В таких фармакологических дозах витамины должны рассматриваться уже

как лекарственные препараты – их механизм действия часто отличается от физиологического воздействия «природных» витаминов, например, витамины группы В обретают анальгетические способности, поэтому с 1950 г. во многих странах их стали рассматривать как анальгетики. Доказано нейротропное действие витаминов В₁, В₆ и В₁₂, которые существенным образом влияют на процессы в нервной системе: на обмен веществ, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения. Существуют 2 группы нарушений, при которых витаминотерапия безоговорочно показана. Первая – приобретенные витаминдефицитные состояния (болезнь бери-бери, подагра, алкоголизм, синдром мальабсорбции, муковисцидоз и др.). Вторая – врожденные дефекты метаболизма витаминов. При этом обе группы витаминдефицитных состояний служат основанием лишь для очень небольшой части всех назначений витаминных препаратов.

В медицинской практике витамины группы В чаще всего назначаются как адъюванты при состояниях, не сопровождающихся

дефицитом витаминов: болевые синдромы, психозы, астения, тоннельные синдромы, полиневропатии. Очень часто при этом достигаются хорошие результаты лечения. При этом остается неясным, в каких случаях положительный эффект связан с действием витаминов, а в каких может быть случайным или обусловленным плацебо-эффектом. В настоящее время опубликовано более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами.

По данным ряда клинических исследований, длительность лечения боли в спине может быть уменьшена за счет применения комбинации витаминов В₁, В₆, В₁₂ и диклофенака, по сравнению с монотерапией диклофенаком. Кроме того, при проведении вышеуказанной комбинированной терапии может быть достигнут более выраженный анальгезирующий эффект. Для проверки этой гипотезы в 1990 г. G. Bruggemann et al. [11] было проведено сравнение клинической эффективности диклофенака (25 мг) и комбинированного препарата, в состав которого входили диклофенак (25 мг), витамины В₁ (50 мг), В₆ (50 мг) и В₁₂ (0,25 мг). В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование было включено 418 пациентов. Все больные получали по 2 капсулы 3 р./сут. не более 2 нед. В случае полного прекращения боли терапия заканчивалась через 1 нед. Данные, полученные при анализе состояния 376 пациентов, были расценены как подходящие для статистической обработки. 53 из 184 пациентов, получавших комбинированную терапию, и 48 из 192 пациентов, которые получали монотерапию диклофенаком, могли прекратить прием препарата в связи с существенным уменьшением боли после 1 нед. лечения. Различия, полученные в пользу комбинации диклофенака и витаминов группы В, были статистически значимыми у пациентов с тяжелыми болями на момент начала лечения. Различия по НЯ в сравниваемых терапевти-

ческих группах были незначительными. В результате данного клинического исследования получены доказательства большей эффективности комбинированной терапии диклофенаком + витаминами группы В, чем при использовании монотерапии диклофенаком для лечения неспецифической боли в спине.

В другом рандомизированном исследовании [12] комбинированного применения диклофенака (50 мг) и комплекса витаминов группы В (В₁ – 50 мг, В₆ – 50 мг, В₁₂ – 0,25 мг) на протяжении 2 нед. было показано, что 29 пациентов досрочно прекратили лечение в связи с полной регрессией боли. Из них 65% пациентов получали комбинированную терапию, а 35% – только диклофенак. Отмечено также, что в комбинированной группе уже через 3 дня лечения уменьшилась острота боли по субъективному отчету больных. Эти данные подтверждены в 2009 г. в исследовании DOLOR, проведенном на 372 пациентах с болью в спине [13]. Таким образом, доказана роль комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в усилении обезболивающего эффекта диклофенака. Комбинированная терапия витаминами группы В и НПВП оказалась эффективнее, чем монотерапия с точки зрения динамики регресса боли. Показано более быстрое и выраженное снижение боли в первые дни терапии, что очень важно, особенно при интенсивных болях. Вполне вероятно, что комбинированная терапия может сократить сроки лечения, а также позволит обсуждать применение более низких доз НПВП при их сочетании с витаминами группы В. Комбинация В₁, В₆ и В₁₂ с диклофенаком может быть рекомендована при очень высокой интенсивности боли в спине для ее быстрого купирования уже в первые дни лечения.

Как показало наше наблюдение, в половине случаев лечения дорзалгий врачи предпочитают обходиться без НПВП, назначая монотерапию витаминами группы В, что идет вразрез с международными рекомендациями [1–3]. Ключевым направлением в симптоматическом

и патогенетическом лечении боли в спине является применение НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Несмотря на риск развития побочных эффектов, НПВП являются средством первой линии для лечения острой неспецифической боли в спине, их следует назначать во всех случаях боли умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного обезболивающего средства при слабой или умеренно выраженной боли, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за наличия высокого риска осложнений. Для повышения эффективности и снижения риска развития побочных эффектов НПВП целесообразно использование витаминов группы В для терапии неспецифической боли в спине в комбинации с НПВП, в частности с диклофенаком. Патофизиологическим обоснованием рациональности комбинирования НПВП с витаминами группы В может служить известный фармакодинамический механизм – метаболит витамина В₁ тиаминдифосфат ингибирует гидроксилазу и диметилазу печени, замедляя биотрансформацию диклофенака, гидроксилирующегося в фенольные метаболиты, которые далее конъюгируются с сульфатом и глюкуроновой кислотой и выводятся из организма. Замедление биотрансформации диклофенака тиаминдифосфатом, вероятно, имеет значение в усилении фармакологического действия диклофенака в комбинации с Мильгаммой и Мильгаммой композитум [14].

Использование комбинации тиаминдифосфата, пиридоксина и цианокобаламина не только хорошо купирует боль, но и устраняет дефицитарную неврологическую симптоматику, связанную с поражением периферической нервной системы (ПНС), – нарушения чувствитель-

ности и периферические парезы. Указанные витамины (В₁, В₆, В₁₂) обладают нейротропным действием. Так, витамин В₁ необходим для окислительного декарбоксилирования кетокислот (пировиноградной и молочной), синтеза ацетилхолина, который участвует в углеводном обмене и связанных с ним энергетическом, жировом, белковом, водно-солевом обмене, в обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани, оказывает регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. Витамин В₆ необходим для нормального функционирования ЦНС и ПНС, участвует в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме обеспечивает процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, улучшает всасывание ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму. Витамин В₁₂ участвует в строительстве белковых и жировых структур защитного миелинового слоя, производстве метионина, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, в составе коферментов способствует репликации и росту клеток. Изучению эффективности применения входящей в состав Мильгаммы комpositum жирорастворимой формы витамина В₁ (бенфотиамин) в виде монотерапии при ДПН было посвящено исследование BENDIP (БЕНфотиамин в лечении Диабетической Полинейропатии), проведенное с целью подтверждения эффективности и безопасности применения бенфотиамин для лечения ДПН с изучением его дозозависимого эффекта в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Был установлен положительный эффект 6-недельного лечения бенфотиамином пациентов с клинически выраженной ДПН. Ис-

следование BENDIP показало, что улучшение было более выражено при более высокой дозе бенфотиамин (600 мг/сут.) по сравнению с группами, принимавшими 300 мг бенфотиамин или плацебо, причем положительный эффект терапии усиливался с течением времени [15].

Однако, как показало наше наблюдение, в 10% случаев для лечения ДН и других поражений периферических нервов российскими врачами назначаются слишком короткие курсы нейротропных витаминов (<4 нед.), а в 50% случаев назначается монотерапия витаминами группы В, при этом не используются возможности лечения антиоксидантами (тиоктовой кислотой) и антихолинэстеразными средствами (ипидакрином), не говоря уже о симптоматической терапии невропатической боли, входящей в международные рекомендации [4, 5].

Таким образом, можно выделить основные ошибки врачей, которые выявило всероссийское исследование «МИНЕРВА»:

Нерациональное применение – в 10% случаев применяли недостаточно длительные курсы нейротропной терапии витаминами группы В, использовали инъекционную форму для проведения локальной инъекционной терапии (паравертебрально, эпидурально, периневрально).

Монотерапия заболеваний, требующих комплексного лечения, встречалась почти в 50% случаев.

12% врачей назначали два и более НПВП одновременно. 10,5% врачей использовали инъекционную форму витаминов В для проведения локальной инъекционной терапии – «блокад» (паравертебрально, эпидурально, периневрально).

Неадекватная оценка причин возникновения боли в спине (диагностика «остеохондроза» в 10,5% случаев возникновения боли в спине) была характерна для 27% врачей, их стаж работы составлял более 15 лет.

Неосведомленность о проонкогенном действии В₁₂ (70%) и температурном режиме хранения инъек-

ционных форм витаминов В (30%).

Также, на наш взгляд, имела место гиподиагностика неврологических осложнений алкоголизма.

К основным задачам лечения пациентов с болевыми синдромами при поражении ПНС относятся выявление этиологического фактора и назначение этиотропной терапии с параллельным симптоматическим лечением боли («позитивной» симптоматики) и улучшение функциональных показателей периферических нервов патогенетической нейротропной терапией. Контроль эффективности лечения должен включать как оценку симптомов и клинических проявлений заболевания, приведшего к развитию болевого синдрома, так и измерение объективных параметров функций нервов – электронейромиографию, количественное сенсорное и вегетативное тестирование. При лечении невропатий рекомендуется проведение нейрофизиологических исследований через 3 мес. после начала патогенетической терапии. В случае нормализации объективных показателей функции периферических нервов и вегетативной иннервации патогенетическое нейротропное лечение невропатии можно остановить. Контроль неврологического дефицита для решения вопроса о целесообразности возобновления патогенетического лечения у таких пациентов должен проводиться не реже 1 раза в год для решения вопроса о необходимости повторного проведения нейротропной терапии. С точки зрения патогенетической терапии, направленной на восстановление функции нервов, перспективным направлением является использование нейротропных препаратов витаминов группы В (Мильгамма® и Мильгамма® комpositum) в комплексном лечении пациентов с болевыми синдромами и невропатиями различной этиологии. Уточнение показаний для применения витаминов группы В требует дальнейшего изучения, что будет способствовать созданию алгоритма стратификации терапии болевых синдромов и заболеваний ПНС. ■

Список литературы

1. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус // Медицинский совет. – 2015. – №17. – С. 3–20. [Obshhie principy lechenija skeletno-myshechnoj boli. Medzhisciplinarnyj konsensus // Medicinskij sovet. – 2015. – №17. – S. 3–20 (in Russian)].
2. Неспецифическая боль в нижней части спины: клинические рекомендации / под ред. Ш.Ф. Эрдеса. – М.: Комплект Сервис, 2008. – 70 с. [Nespecificeskaja bol' v nizhnej chasti spiny: klinicheskie rekomendacii / pod red. Sh.F. Jersesa. – М.: Komplekt Servis, 2008. – 70 s. (in Russian)].
3. Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. – М.: Издательство РАМН, 2011. – 512 с. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej) / pod red. Jahno N.N., Kukushkina M.L. – М.: Izdatel'stvo RAMN, 2011. – 512 s. (in Russian)].
4. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations // Lancet Neurol. 2015 February. – Vol. 14 (2). – P. 162–173.
5. Мурашко Н.К., Баринов А.Н., Яворский В.В. и др. Невропатическая боль при поражении периферической нервной системы: стратификация лечения // Медицинский совет. – 2013. – №4. – С. 54–62. [Murashko N.K., Barinov A.N., Javorskij V.V. i dr. Nevropaticheskaja bol' pri porazhenii perifericheskoj nervnoj sistemy: stratifikacija lechenija // Medicinskij sovet. – 2013. – №4. – S. 54–62 (in Russian)].
6. Ebbing M., Bønaa K.H., Nygård O. et al. Cancer Incidence and Mortality After Treatment With Folic Acid and Vitamin B₁₂ // JAMA. – 2009. – Vol. 302 (19). – P. 2119–2126. doi: 10.1001/jama.2009.1622.
7. Ulrich C.M., Potter J.D. Folate and cancer: timing is everything // JAMA. – 2007. – Vol. 297 (21). – P. 2408–2409.
8. Collin S.M. Folate and B₁₂ in prostate cancer // Adv Clin Chem. – 2013. – Vol. 60. – P. 1–63.
9. Nicolau S. Dermite livedoïde et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis. A propos dun cas dembolie arterielle bismuthique // Annales des maladies veneriennes. – 1925. – Vol. 20. – P. 321–339.
10. Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication // J Family Community Med. – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 52–53.
11. Double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // Klin Wochenschr. – 1990. – Vol. 68 (2). – P. 116–120.
12. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // Rheumatol. – 1988. – Vol. 47 (5). – P. 351–362.
13. Mibielli M.A., Geller M. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. – 2009. – Vol. 25 (11). – P. 589–2599.
14. Пентюк А.А. Модификация фармакокинетики ортофена и его анальгетической активности индукторами и ингибиторами активности ферментов метаболизма ксенобиотиков и тиаминдифосфатом // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 52. – №4. – С. 61–64. [Pentjuk A.A. Modifikacija farmakokinetiki ortofena i ego anal'geticheskoj aktivnosti induktorami i ingibitorami aktivnosti fermentov metabolizma ksenobiotikov i tiamindifosfatom // Farmakologija i toksikologija. – 1989. – T. 52. – №4. – S. 61–64 (in Russian)].
15. Stracke H., Gaus W., Federlin K., Achenbach U., Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp Gin Endocrinol Diabetes 2008. – Vol. 116 (10). – P. 600–605. doi: 10.1055/S-2008-106535114.

МИЛЬГАММА®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Мильгамма®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор для внутримышечных инъекций, 2 мл

Состав

2 мл препарата содержат:

активные вещества: тиамина гидрохлорид 100 мг

пиридоксина гидрохлорид 100 мг

цианокобаламин 1 мг,

вспомогательные вещества: лидокаина гидрохлорид, спирт бензиловый, натрия полифосфат, калия гексацаноферрат (III), натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный раствор красного цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Витамины. Витамин В₁ и его комбинация с витаминами В₆ и В₁₂. Комбинация витамина В₁ с витаминами В₆ и В₁₂.

Код АТХ А11DB

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Тиамина гидрохлорид

После в/м введения тиамина гидрохлорид быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 минут). В связи с отсутствием значительных запасов витамина в организме, он должен поступать в организм ежедневно пероральным способом. Примерно 1 мг тиамина разрушается ежедневно в организме. Любой избыток витамина выводится с мочой.

Пиридоксина гидрохлорид

После в/м инъекции пиридоксина гидрохлорид быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль кофактора после фосфорилирования группы СН₂ОН в 5-ом положении. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме, проходит через плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксинамидной кислоты, которая выводится с мочой в количестве 0,05–0,1 ммоль/кг веса тела в сутки, максимум через 2–5 часов после абсорбции. В человеческом организме содержится 40–150 мг витамина В₆ и его ежедневная скорость почечной экскрекции составляет около 1,7–2,6 мг, при скорости восполнения 2,2–2,4%.

Цианокобаламин

Цианокобаламин, в основном, выводится с желчью, в количестве 0,5–5 мкг в сутки, при этом около 70% подвергается реабсорбции и поступает в энтерогапатическую циркуляцию. При назначении высоких доз (около 0,1–1 мг) значительные количества цианокобаламина выводятся с почками (около 50–90% в течение 48 часов у здоровых субъектов). Цианокобаламин обладает относительно продолжительным периодом полувыведения (Т_{1/2}), составляющим 123 часа.

Фармакодинамика

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и опорно-двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы.

Витамин В₁ (тиамин) играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ.

Витамин В₆ (пиридоксин) регулирует метаболизм белков, жиров и углеводов.

Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромускульную и сердечно-сосудистую системы.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) необходим для клеточного метаболизма, нормального кровотока и функционирования нервной системы. Он катали-

зирует биологический синтез нуклеиновой кислоты и соответственно структуры ядер новых клеток. Цианокобаламин участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

Показания к применению

В составе комплексной терапии неврологических заболеваний различного происхождения:

- неврит
- невралгия
- полинейропатии (диабетические, алкогольные и др.)
- миалгии
- корешковые синдромы
- плексопатия
- ретробульбарный неврит
- опоясывающий лишай
- парез лицевого нерва

Способ применения и дозы

Инъекции выполняют глубоко внутримышечно.

В случаях выраженного болевого синдрома для быстрого достижения высокого уровня концентрации препарата в крови лечение целесообразно начинать с 2,0 мл ежедневно в течение 5–10 дней. После снятия болевого синдрома и при легких формах заболевания переходят в дальнейшем либо на терапию лекарственной формой для приема внутрь, либо на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь.

Рекомендуется осмотр врача еженедельно.

Переход на терапию лекарственной формой для приема внутрь рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок.

Максимальная разовая доза: 2,0 мл,

Максимальная суточная доза: 2,0 мл,

Кратность введения: один раз в сутки.

Побочные действия

Частота проявления неблагоприятных побочных действий приведена в соответствии с классификацией ВОЗ:

Очень часто: >1/10

Часто: >1/100, <1/10

Нечасто: >1/1000, <1/100

Редко: >1/10000, <1/1000

Очень редко: <1/10000

- реакции гиперчувствительность к компонентам препарата, в частности к спирту бензиловому

Редко

- аллергические реакции (покраснение кожи, экзантема, сыпь, зуд, затрудненное дыхание, анафилактический шок, ангионевротический отек)

Очень редко

- тахикардия

- брадикардия

- аритмия

- рвота

- обильное потоотделение, угревая сыпь, кожная реакция с зудом и крапивницей

- колики

В единичных случаях

- головокружение, спутанность сознания

- судороги

- раздражение в месте введения препарата: системные реакции возможны при быстром введении или при передозировке

Противопоказания

- индивидуальная чувствительность к компонентам препарата

- декомпенсированная сердечная недостаточность, нарушения сердечной проводимости

- беременность и период лактации

- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Витамин В₁. Тиамин полностью разрушается в растворах, содержащих сульфиды. Другие витамины инактивируются в присутствии продуктов распада витамина В₁ (низкая концентрация ионов железа может

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля медицинской

и фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения

и социального развития Республики Казахстан

от 31 марта 2015 г. №237

предотвратить эту инактивацию).

Терапевтические дозы витамина В₆ могут ослаблять эффективность леводопы. Дальнейшие взаимодействия наблюдаются с изониазидом, D-пеницилламином и циклосерином.

Тиамин несовместим с окисляющими веществами, хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, сульфатом железа, таниновой кислотой, железа аммоний-цитратом, а также фенобарбитоном натрия, рибофлавином, бензилпенициллином, глюкозой и метабисульфитом. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свое действие при увеличении значений pH (более 3).

Витамин В₆. Леводопа снижает эффект терапевтических доз витамина В₆. Может происходить взаимодействие витамина В₆ с циклосерином, D-пеницилламином, адреналином, норадреналином, сульфонидами, которые снижают эффект пиридоксина.

Витамин В₁₂. Цианокобаламин несовместим с окисляющими веществами и солями тяжелых металлов, может усиливать аллергические реакции, вызванные тиамином. Рибофлавин, особенно при воздействии света, может оказывать деструктивное действие. Никотинамид усиливает фотолитиз, в то время как антиоксиданты ингибируют этот процесс.

В случае парентерального введения лидокаина могут усиливаться побочные эффекты на сердце при одновременном применении с адреналином норадреналином, сульфонидами.

Особые указания

Мильгамма® вводится исключительно внутримышечно (в/м), и ни в коем случае не внутривенно (в/в) в кровотоке. При случайном попадании в вену больной должен наблюдаться врачом или должен быть госпитализирован, в зависимости от тяжести симптомов.

Препарат может вызвать нейропатию при применении более шести месяцев.

Мильгамма® на единицу дозы (2 мл) содержит натрий менее 1 ммоль (23 мг).

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

Информация о предостережении относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.

Передозировка

Симптомы: головокружение, аритмия, судороги.

Лечение: отмена препарата, симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 2 мл в ампулы коричневого гидролитического стекла класса I.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида (ПВХ) и по 5 или 10 ампул в картонный поддон с разделителями.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки из ПВХ или по 2 картонных поддона (по 5 ампул) или по 1 картонному поддону (по 10 ампул) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8°C, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель и упаковщик

Солюфарм Фармацайтише Эрцойгниссе ГмбХ, Германия, Мелзунген

Владелец регистрационного

удостоверения

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Кальвер штрассе, 7, 71034 Бёблинген, Германия



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

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ в Республике Казахстан и Средней Азии, 050022, Алматы, ул. Богенбай батыра 148, оф. 303
Тел./факс: +7 (727) 311-67-79, 311-67-99. E-mail: info@woerwagpharma.kz

Сосудистая деменция



А.С. Котов – д.м.н., профессор, Ю.В. Елисеев, Е.В. Мухина
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Сосудистая деменция (СД) – вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста. На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены СД. Болезнь возникает тогда, когда кровеносные сосуды, кровоснабжающие головной мозг, сужены или полностью непроходимы. Как и при болезни Альцгеймера, проявления СД часто не диагностируются на протяжении длительного времени. Некоторыми факторами риска СД можно управлять, другими, такими как пол или возраст, нет. В настоящее время не существует способов восстановить поврежденные участки головного мозга. Хотя СД потенциально тяжелое состояние, его своевременная диагностика является лучшим лекарством.

Ключевые слова: *сосудистая деменция, когнитивные нарушения, инсульт.*

Сосудистая деменция (СД) – вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста. Поскольку СД развивается постепенно и не так ярко, как болезнь Альцгеймера, большинство людей не подозревает о ее существовании до возникновения клинически выраженных признаков. Распространенность СД составляет около 1,5% в странах Европы и примерно 2,2% в азиатских странах. На сегодняшний день считается, что примерно 15–20% деменций пожилого возраста обусловлены СД. Установление причины болезни позволяет определить оптимальную тактику лечения, а изменение образа жизни во многих случаях позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, например, умеренная физическая активность является эффективным методом профилактики дальнейшего снижения когнитивных функций [1].

Когнитивные нарушения часто развиваются вследствие инсульта, таким образом, инсульты являются важной причиной заболеваемости СД [2–11]. В отличие от болезни Альцгеймера, обусловленной гибелью нейронов головного мозга, СД развивается при недостаточ-

ном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур. СД возникает тогда, когда кровеносные сосуды, кровоснабжающие головной мозг, сужены или полностью непроходимы. Инсульт возникает при внезапном прекращении кровоснабжения части головного мозга, но не у всех пациентов, перенесших ишемические инсульты, развивается СД. Деменция может развиваться постепенно по мере того, как накапливаются бессимптомные инсульты. Часто болезнь обращает на себя внимание только тогда, когда множество тихих инсультов (silent stroke) приводит к инвалидности. СД может быть вызвана как ишемическими, так и геморрагическими инсультами, затрагивающими несколько областей мозга, в т.ч. бассейн передней мозговой артерии, теменные доли или поясную извилину. В редких случаях инфаркты в гиппокампе или таламусе могут явиться причиной деменции. При макроскопическом исследовании головного мозга людей, страдающих СД, как правило, можно обнаружить умеренную дилатацию боковых желудочков, чаще всего она асимметричная. Белое вещество характеризуется

неоднородностью своей структуры. Почти всегда присутствуют одиночные лакунарные инфаркты, также могут встречаться крупные очаги ишемии в зонах смешанного кровоснабжения [12]. Профилактика и контроль факторов риска, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и гиперхолестеринемия, позволяют снизить риск возникновения и прогрессирования СД. Раннее выявление данных расстройств также помогает уменьшить тяжесть СД. Ранняя диагностика требует осторожности и, что более важно, усилий при последующем контроле факторов риска.

СД может быть вызвана церебральной амилоидной ангиопатией, развивающейся вследствие накопления бета-амилоидных бляшек в стенках артерий головного мозга, что приводит к ломкости и нарушению целостности сосудов. Так как амилоидные бляшки являются характерной чертой болезни Альцгеймера, СД может возникнуть как ее следствие. Однако церебральная амилоидная ангиопатия может появиться у людей без предварительно диагностированной деменции. Иногда бета-амилоидные

бляшки обнаруживаются у когнитивно сохранных пожилых людей.

В отличие от болезни Альцгеймера, обусловленной гибелью нейронов головного мозга, сосудистая деменция развивается при недостаточном кровоснабжении головного мозга или отдельных его структур

Редкие генетические нарушения, приводящие к сосудистым поражениям головного мозга, как правило, манифестируют в более молодом возрасте и протекают более агрессивно. В некоторых случаях различные инфекционные заболевания, такие как сифилис, могут привести к сосудистым поражениям и инсультам [13].

Симптомы СД зависят от локализации и тяжести поражения головного мозга. Как и при болезни Альцгеймера, проявления СД часто не диагностируются на протяжении длительного времени. Они могут включать в себя:

- Проблемы с кратковременной памятью.
- дезориентированность в привычной обстановке.
- Неспровоцированные смех или плач.
- Проблемы с концентрацией внимания, планированием и последующим выполнением действий.
- Сложности при денежных расчетах.
- Неспособность следовать инструкциям.
- Нарушения функции тазовых органов.
- Галлюцинации и бред.

Рекомендуемые исследования для пациента с когнитивными нарушениями включают анализы крови (для диагностики анемии, авитаминозов, тиреотоксикоза, инфекции и т.д.), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и нейровизуализацию

Неожиданно возникшие клинические проявления трактуются как инсульт. При сборе анамнеза отмечается волнообразное проявление симптомов. Для сравнения: болезнь Альцгеймера прогрессирует медленно и более линейно. Другой особенностью являются проблемы

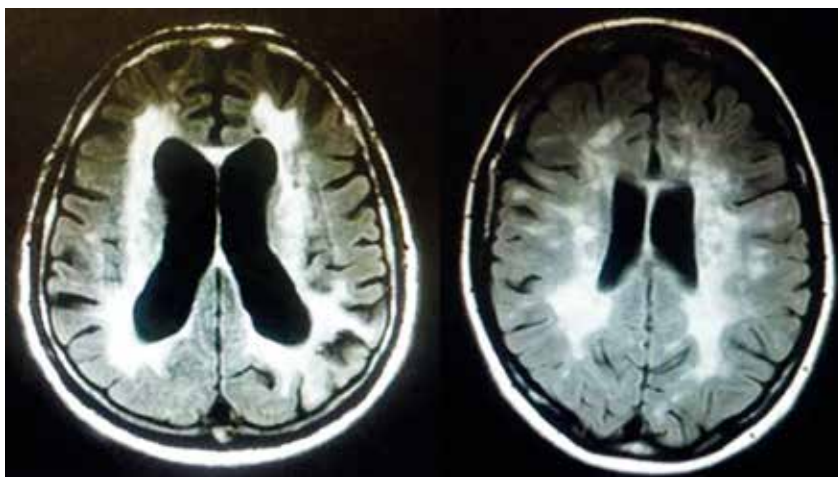


Рисунок. МРТ головного мозга, аксиальный срез в режиме FLAIR у 70-летнего больного с СД. Лейкоэнцефалопатия, атрофия и гидроцефалия

с ходьбой и равновесием. При СД они могут возникнуть рано, тогда как при болезни Альцгеймера данные симптомы проявляются в развернутой стадии заболевания.

Для диагностики СД могут быть использованы некоторые конкретные диагностические критерии [14], такие как руководство по диагностике и статистике психических расстройств, четвертое издание (DSM-IV), шкала ишемии Хачинского, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и таблицы Горбова-Шультце [15].

Рекомендуемые исследования для пациента с когнитивными нарушениями включают анализы крови (для диагностики анемии, авитаминозов, тиреотоксикоза, инфекции и т.д.), обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и нейровизуализацию. На представленном рисунке мы видим картину выраженных изменений вещества головного мозга в виде сосудистой лейкоэнцефалопатии, корковой атрофии и заместительной гидроцефалии у больного 70 лет с гипертонической болезнью и сахарным диабетом (рис.). При наличии в качестве диагностического инструмента однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) нейровизуализация в сочетании с экспертизой психического состоя-

ния может быть использована для подтверждения диагноза сосудистой деменции [16]. Смешанная деменция диагностируется, когда у больных есть данные за БА и цереброваскулярные заболевания, но отсутствуют клинические и нейровизуализационные данные ишемических поражений.

Некоторыми факторами риска СД можно управлять, другими, такими как пол или возраст, нет. Также к факторам риска относят географическое происхождение и генетическую предрасположенность [17]. Среди всех прочих факторов риска артериальная гипертония имеет наибольшее значение, СД почти никогда не развивается без нее. Очевидно, что высокий риск инсульта связан с риском развития СД. Предположительно от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{4}$ инсультов приводят к развитию когнитивных нарушений. Также способствуют развитию заболевания курение, чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет и сердечная недостаточность. СД наиболее распространена в возрасте от 60 до 75 лет, чаще у мужчин, чем у женщин. У людей, чей пол, возраст и наследственная отягощенность способствуют развитию СД, есть больше оснований для коррекции факторов риска.

В настоящее время не существует способов восстановить поврежденные участки головного мозга. В то же время правильный диагноз позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование забо-

левания. Профилактика сводится к контролю артериального давления, коррекции диеты, физической активности и медикаментозной терапии. То же самое касается и сахарного диабета. Пациентам необходимо отказаться от курения и ограничить прием алкоголя.

Среди всех факторов риска артериальная гипертензия имеет наибольшее значение. Очевидно, что высокий риск инсульта связан с риском развития сосудистой деменции. Предположительно от 1/3 до 1/4 инсультов приводят к развитию когнитивных нарушений

Препараты с плейотропными эффектами и множественными механизмами действия продемонстрировали потенциал в исследованиях, посвященных СД [18].

Хотя медицинские возможности ограничены, изменение бытовых условий может способствовать адаптации пациента. Члены семьи и друзья могут поместить подсказки и напоминания на видимых местах по всему дому с повседнев-

ными планами и инструкциями о том, как использовать основные бытовые элементы. Напоминания больному текущей даты, его местонахождения и текущих семейных событий, позволят сохранять постоянную ориентированность пациента в быту. Поведенческие и эмоциональные симптомы заслуживают особого внимания в этой группе пациентов. Эти проблемы, как правило, устойчивы к обычным психофармакологическим методам лечения и нередко приводят к госпитализации в учреждения постоянной помощи.

Ишемические изменения в головном мозге являются необратимыми, однако у пациентов с сосудистой деменцией могут наблюдаться периоды стабильности или даже легкого улучшения, но, как правило, сосудистая деменция без адекватного лечения заканчивается смертью от инсульта, кардиоваскулярной или инфекционной патологии

Если состояния, приводящие к СД, не корригируются, то прогноз не-

благоприятный. Больному может казаться, что его состояние улучшается до тех пор, пока повторный инсульт не приведет к функциональным нарушениям, снижению памяти и социальной независимости. Ишемические изменения в головном мозге являются необратимыми, однако пациент с СД может продемонстрировать периоды стабильности или даже легкого улучшения, но, как правило, СД, остающаяся без лечения, заканчивается смертью от инсульта, кардиоваскулярной или инфекционной патологии. Исследование, проведенное в Нидерландах в 2015 г., показало, что среди пациентов, госпитализированных с СД, смертность была выше, чем у пациентов, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Хотя СД потенциально тяжелое состояние, его своевременная диагностика является лучшим лекарством. Взаимодействие пациентов с врачом и членами семьи позволяет выявлять и управлять течением заболевания. ■

Список литературы

1. Baskys A., Cheng J.X. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol.* – 2012 Nov. – 47 (11): 887–91.
2. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., et al. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke.* – 1997. – 28: 785–792.
3. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Wyller T.B., et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011. – 32: 401–407.
4. Колчу И.Г., Дьячкова Е.Ю., Исакова Е.В., Котов С.В., Верещагина Е.В. Церебральный инсульт и артериальная гипертензия. Особенности клинического течения. Альманах клинической медицины. – 2011. – 24: 50–52.
5. Белова Ю.А., Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенесших инсульт. *Клиническая геронтология.* – 2014. – 20 (7–8): 6–8.
6. Исакова Е.В., Рябцева А.А., Котов С.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт. – *РМЖ.* – 2015. – 23 (12): 680–682.
7. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. (и др.). Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – 9 (2): 114–122.
8. Попова Е.Н., Шерман Л.А., Маратканова Т.В., Исакова Е.В., Вишняков М.В., Котов С.В. Оценка состояния мозговой гемодинамики у пациентов с ишемическим инсультом и врожденными аномалиями виллизиева круга. Альманах клинической медицины. – 2011. – 25: 30–36.
9. Котов С.В., Зубцов В.Н. Клинико-лабораторные изменения и применение плазмоцитозера при ишемическом инсульте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2011. – 3: 77–81.
10. Верещагина Е.В., Кель Н.В., Лобанов Д.А., Горяинов А.Д., Исакова Е.В., Котов С.В. Стратификация риска инсульта у лиц группы риска. *Клиническая геронтология.* – 2012. – 18 (5–6): 15–19.
11. Сидорова О.П., Котов С.В., Поплавская Н.М. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2012. – 112 (5): 94–97.
12. Love S. Neuropathological investigation of dementia: a guide for neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005 Dec. – 76 (Suppl 5): v8–14.
13. Елисеев Ю.В. Ишемический инсульт, вызванный менинговаскулярным сифилисом. Альманах клинической медицины. – 2015. – 39: 136–139.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №05, 2016 г., стр. 39–41.

Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Копаксон 40 в лечении рассеянного склероза



А.Ю. Куликов, Е.И. Макарова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
г. Москва

Лечение рассеянного склероза (РС) – масштабная проблема здравоохранения во всем мире. В связи с тем что РС является прогрессирующим хроническим заболеванием, пациенты, живущие с этим диагнозом, требуют пожизненного лечения. Высокая распространённость заболевания в молодом возрасте существенно сказывается на качестве жизни пациентов и увеличивает социально-экономическое бремя заболевания. Глатирамера ацетат (Копаксон) – синтетический аналог белка миелина, который способен оказывать влияние на патогенез РС, оказывая иммуномодулирующее и нейропротективное действие. Опыт безопасного непрерывного клинического применения препарата Копаксон составляет более 20 лет. В качестве основной проблемы переносимости препарата можно выделить нежелательные инъекционные реакции на фоне ежедневного подкожного введения препарата Копаксон в дозе 20 мг/мл. В связи с этим была разработана новая форма выпуска – Копаксон 40 мг/мл, которая позволяет выполнять подкожные инъекции три раза в неделю. Оба режима дозирования характеризуются сравнимой клинической эффективностью, но различной переносимостью. Применение препарата Копаксон 40 по сравнению с Копаксоном 20 сопровождалось снижением числа нежелательных инъекционных реакций на 50% [11]. В связи с этим возникла необходимость проведения фармакоэкономического исследования, целью которого явилось проведение фармакоэкономической оценки препарата Копаксон 40 в сравнении с препаратом Копаксон 20. По результатам проведенного анализа с использованием метода «минимизации затрат» установлено, что схема лечения с использованием препарата Копаксон 40 характеризуется наименьшими затратами по сравнению с использованием препарата Копаксон 20. Полученные результаты анализа «влияния на бюджет» свидетельствуют, что терапия с помощью препарата Копаксон 40 приводит к экономии бюджетных средств в размере 812 млн. рублей, при гипотетическом переключении всех пациентов в РФ, получающих Копаксон 20 за счет снижения стоимости лечения нежелательных реакций. Данная экономия обусловлена уменьшением количества инъекций при назначении препарата Копаксон 40 на 209 из расчета на одного пациента в год, а, следовательно, и снижением числа инъекционных реакций.

Ключевые слова: Копаксон, глатирамера ацетат, рассеянный склероз, анализ затрат, анализ «минимизации затрат», анализ «влияния на бюджет», фармакоэкономика, прямые затраты.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – одно из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) в мире. Сегодня более 2,3 млн. человек на Земле [2] живут с диагнозом РС. По оценкам Международной ассоциации рассеянного склероза, только в 2013 г. в России на каждые 100 000 человек приходилось от 20 до 60 боль-

ных, страдающих РС [2]. Средний возраст пациентов РС составляет около 30 лет [2]. Это хроническое дизимунно-нейродегенеративное прогрессирующее заболевание, характеризующееся различными клиническими проявлениями [3]. К наиболее типичным признакам РС относятся спастические парезы мышц конечностей, стволовые и мозжечковые симптомы (дипло-

пия, головокружение, тошнота, шаткость походки), расстройства чувствительности, нарушение функций тазовых органов и т.д. [4]. Эти и другие симптомы могут нарастать по мере прогрессирования заболевания. Люди, страдающие рассеянным склерозом, первоначально могут не испытывать проблем, в то время как через несколько лет многие из них уже не смогут

обходиться без посторонней помощи в повседневной жизни [2]. Принимая во внимание тот факт, что это заболевание чаще всего встречается у молодых людей, ведущих активную трудовую и социальную деятельность, следует отметить, что РС оказывает существенное негативное влияние не только на качество жизни отдельного пациента, но и на его семью, друзей, общество в целом.

В связи с тем что РС входит в группу заболеваний, лечение которых требует высоких затрат, в большинстве стран затраты на его лечение субсидируются [2]; в число этих стран входит и Россия. В соответствии с Федеральным законом от 01.12.2014 N 384-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [5], а также с Распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. N 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (приложение №3) [6], затраты на лекарственную терапию РС финансируются за счет средств федерального бюджета РФ.

В перечень централизованно закупаемых ЛП для больных, страдающим рассеянным склерозом помимо интерферона-бета, входит глатирамера ацетат (ГА). ГА – синтетический аналог белка миелина, который, как полагают, участвует в патогенезе РС, оказывая иммуномодулирующее и нейропротективное действие [7; 8].

Копаксон относится к препаратам «первой линии» в лечении РС и применяется инъекционно. Опыт безопасного непрерывного клинического применения препарата Копаксон во многих странах превышает 20 лет [9]. В качестве основной проблемы переносимости можно выделить нежелательные инъекционные реакции на фоне ежедневного подкожного введения

препарата Копаксон в дозе 20 мг/мл [9]. В связи с этим была разработана новая форма выпуска препарата Копаксон 40 в дозировке 40 мг/мл для подкожного введения 3 раза в неделю. В ходе проведенных международных рандомизированных исследований была установлена клиническая эффективность и хорошая переносимость ГА при режиме дозирования 40 мг/мл три раза в неделю (Копаксон 40) [8; 10; 11]. На фоне применения препарата Копаксон 40 общая частота нежелательных инъекционных реакций (таких как эритема, крапивница, отек, боль, а также покраснение и раздражение в месте инъекции) снизилась на 50% по сравнению с применением препарата Копаксон 20 [7; 10; 11; 13]. Применение новой формы препарата привело к снижению количества инъекций на 209 в год, что не только существенно уменьшило количество нежелательных реакций, но и благоприятно отразилось на приверженности и удовлетворенности пациентов лечением [7; 11].

С учетом наличия различных форм выпуска ГА и ограниченности ресурсов бюджета системы здравоохранения возникает необходимость в проведении фармакоэкономического исследования для принятия научно-обоснованного решения по выбору конкретного препарата.

Целью данного исследования явилось определение с точки зрения фармакоэкономического анализа преимуществ препарата Копаксон 40, используемого в лечении пациентов, страдающих РС, в сравнении с ЛС Копаксон 20. Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Определение современных подходов к лечению пациентов, страдающих рассеянным склерозом.
2. Проведение информационного поиска результатов рандомизированных клинических исследований об эффективности методов лечения РС.

3. Поиск ранее проведенных фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения РС.
4. Расчет стоимости терапии РС с использованием Копаксон 20 и Копаксон 40.
5. Проведение анализов «минимизации затрат» и «влияния на бюджет» для сравнимых лекарственных средств.

Сравнимые альтернативы и источники данных

В качестве сравнимых альтернатив выступали препараты Копаксон 20 и Копаксон 40. Необходимо отметить, что во время проведения анализа литературных источников было обнаружено, что в период 2007–2013 гг. появились сообщения о разработке новых препаратов из группы глатирамидов – «генериков» Копаксона в разных странах, в том числе и РФ [8]. В апреле 2016 года на территории Российской Федерации было зарегистрировано два генерических препарата глатирамера ацетата. Прямых сравнительных исследований клинической эффективности Копаксона и его генерических копий на момент проведения настоящего исследования обнаружено не было. Важно подчеркнуть, что существующий технологический процесс производства препарата Копаксон обладает рядом жестких условий, поэтому даже незначительные изменения на любой стадии производства могут привести к получению готового продукта с отличными от оригинала фармакологическими свойствами, а следовательно – и с иными показателями клинической эффективности и переносимости, что, по-видимому, потребует проведения полноценной программы клинических исследований в отношении этого нового ЛС [8].

Принимая во внимание данные клинических исследований (КИ) [10; 11] и рекомендации инструкций по применению [12], нами был проанализирован временной

горизонт используемых ЛС – 365 дней, а также определен режим дозирования: Копаксон в дозировке 20 мг/мл вводился один раз каждый день, а Копаксон 40 мг/мл вводился подкожно три раза в неделю.

Целевая популяция: пациенты старше 18 лет, у которых частота обострений РС составляла более одного раза за 12 мес. или более 2-х раз за 24 мес., а балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) был от 0 до 5,5

В качестве источников данных об эффективности использовались результаты информационного поиска рандомизированных КИ в специализированных библиотеках и базах данных (БД): Pubmed, Medlink и ScienceOpen, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU.

В качестве источников данных о затратах были использованы: тарифы оказания медицинской помощи ФОМС г. Москвы, стандарты оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи, а также зарегистрированные цены на ЛС по г. Москве, входящие в перечень ЖНВ/ЛП, данные о стоимости ЛС, не вошедших в перечень ЖНВ/ЛП, в розничных аптечных сетях (www.aptechka.ru по состоянию на 14.09.2015). Стоимость препаратов Копаксон 20 мг/мл и 40 мг/мл была рассчитана согласно ценам аукциона [23].

Выбор и обоснование методов исследования

Учитывая, что Копаксон в форме выпуска 40 мг/мл на фармацевтическом рынке появился совсем недавно, результаты КИ по изучению эффективности и безопасности Копаксона 40 опубликованы в небольшом количестве работ [7; 8;

	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
Копаксон 20 мг/мл							
Копаксон 40 мг/мл							

Рисунок 1. Еженедельный режим дозирования ЛС двух форм глатирамера ацетата

10; 11; 13; 14]. Все проведенные клинические исследования препарата Копаксон 40 свидетельствуют, что эффективность его сопоставима с эффективностью препарата Копаксон 20 как по результатам прямых, так и косвенных сравнений [7; 13]. Основное же различие двух ЛС заключается в частоте нежелательных инъекционных реакций, возникающих на фоне их применения [7; 10; 11]. Реакции, ассоциированные с введением препарата (injection-related adverse events (IRAEs)), принято подразделять на два типа. Первый – общие реакции, которые развиваются немедленно после инъекции, такие как: одышка, учащенное сердцебиение, головная боль и др. И второй тип – местные реакции – injection site reaction (ISRs), такие как зуд, боль, покраснения в месте введения и др. [7; 11]. Согласно данным исследований, при инъекциях глатирамера ацетата наиболее часто возникают местные инъекционные реакции (ISRs) [7; 11]. При этом нежелательных реакций, относящихся как к первой группе, так и ко второй, было достоверно ниже у пациентов, принимающих Копаксон 40 [11], что обусловлено, прежде всего, различным режимом дозирования. Необходимо отметить, что из шести найденных исследований прямое сравнение ЛС Копаксон 20 и Копаксон 40 проводилось только в двух исследованиях [10; 11], в остальных ЛС сравнивалось с пла-

цебо. Для проведения фармакоэкономической оценки нами было выбрано исследование GLACIER, т.к. данная работа содержит наиболее полную информацию о характере и частоте возникновения нежелательных реакций в месте введения [11].

При проведении ФЭК анализа использован метод «минимизации затрат», так как данный вид анализа используется при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии при их сравнимой эффективности [15].

Анализ затрат

Анализ затрат был проведен на основании расчета прямых затрат, а именно: стоимости основной фармакотерапии, компенсации затрат на лечение обострений РС, нежелательных реакций на введение глатирамера ацетата, оказания амбулаторно-поликлинической помощи, а также данных о продолжительности лечения пациентов в сравниваемых группах лечения (рис. 3).

На первом этапе была проведена оценка затрат на фармакотерапию с применением ЛС Копаксон 20 в сравнении с Копаксон 40. Все расчеты были осуществлены с учетом режима дозирования, описанного выше, стоимость упаковки ЛП указана в аукционных ценах (табл. 1). Стоимость введения ЛС не была учтена, так как препараты выпуска-

Таблица 1. Форма выпуска и режим дозирования

Режим дозирования		Стоимость упаковки	Стоимость разовой дозы	Стоимость 1 месяца	Стоимость 1 мг
Форма выпуска	Инъекций в неделю				
Копаксон 20 мг/мл					
пред. шприцы №28	7	21 611 руб.	772 руб.	23 154 руб.	38,59 руб.
Копаксон 40 мг/мл					
пред. шприцы №12	3	18 523 руб.	1 544 руб.	19 846 руб.	38,59 руб.

ются в виде предварительно заполненных шприцев, что позволяет пациенту самостоятельно проводить процедуру осуществления инъекции.

Несмотря на различия в стоимости упаковки, стоимость 1 мг для двух сравниваемых альтернатив одинакова и равна 38,59 руб.

На момент проведения исследования на территории Российской Федерации действовал Приказ Министерства здравоохранения России от 24.12.2012 N 1542н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии» [16], а также Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1534н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе (диагностика)» [17]. Согласно нормативным документам, для расчета стоимости амбулаторно-поликлинического лечения были использованы данные перечней услуг для диагностики и лечения РС, без учета фармакотерапии пациентов в амбулаторных условиях, продолжительностью 365 дней. Стоимость лечения составила – 48 203 руб., как для Копаксона 20, так и Копаксона 40.

Компенсация нежелательных реакций была рассчитана с учетом частоты их проявления, содержащейся в работе [11]. Были использованы данные о частоте возникновения реакций, связанных с инъекционным введением (IRAEs и ISRs), которые приведены на рисунке 2.

Таким образом, общая сумма прямых затрат составила: 323 460 руб. для лечения РС с помощью ЛС Копаксон в дозировке 40 мг/мл и 386 683 руб. для лечения РС с помощью ЛС Копаксон в дозировке 20 мг/мл (рис. 3).

Анализ «минимизации затрат»

В связи с тем что клиническая эффективность препаратов Копаксон 20 и Копаксон 40 сопоставима, следующим этапом фармакоэкономического исследования был анализ «минимизация затрат». Пока-

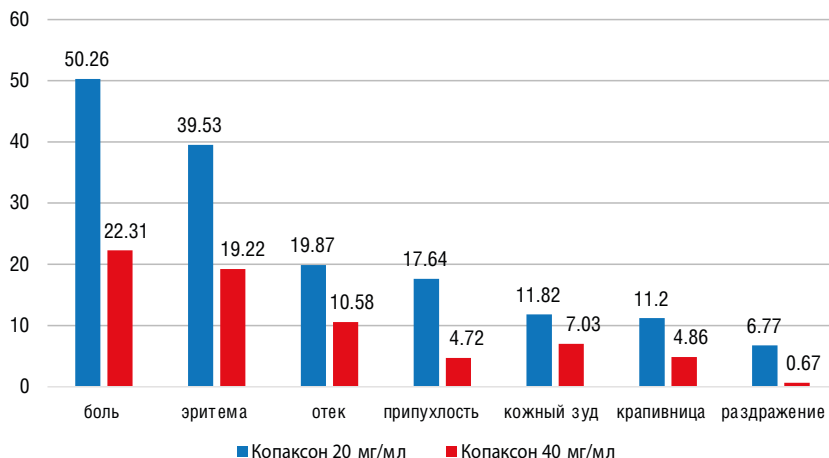


Рисунок 2. Наиболее частые местные инъекционные реакции (ISR) из расчета на одного пациента в год

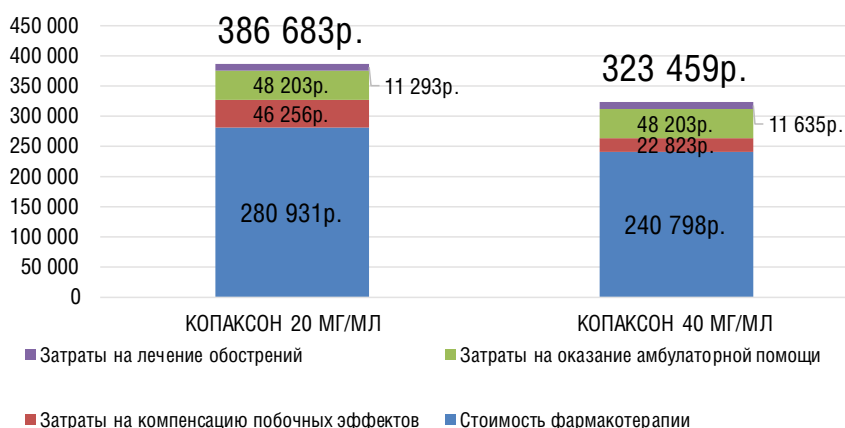


Рисунок 3. Структура затрат при лечении рассеянного склероза глатираме-ра ацетатом

затель разницы затрат был получен по формуле:

$$CMA = DC1 - DC2 = 386\ 683\ \text{руб.} - 323\ 459\ \text{руб.} = 63\ 224\ \text{руб.} \quad (1)$$

где CMA – показатель разницы затрат,

DC1 – прямые затраты при применении ЛС Копаксон 20,

DC2 – прямые затраты при применении ЛС Копаксон 40.

Анализ показал, как изменяются затраты при переводе одного пациента с рассеянным склерозом с терапии ЛС Копаксон 20 на Копаксон 40. Была установлена сумма дополнительных затрат на одного пациента, страдающего РС, при использовании ГА 20 мг/мл ежедневно, которая составила 63 224 руб. (рис. 4). Это обусловлено тем, что частота возникновения инъекционных реакций при при-

менении Копаксона 20 превышает таковую при назначении Копаксона 40 более чем в два раза (рис. 2). Сэкономленная сумма представляется достаточно весомой даже из расчета на одного пациента, а при экстраполяции на большее число пациентов ее значение становится еще более ощутимым.

Анализ «влияния на бюджет»

Далее на основании выполненного анализа «минимизации затрат» для оценки экономического эффекта на бюджет системы здравоохранения был проведен анализ «влияния на бюджет». В нем были учтены данные о продолжительности лечения пациентов (365 дней), число больных, принимающих ежедневно Копаксон 20 мг/мл в

Российской Федерации (12 850 человек), а также аукционные цены на препараты глатирамера ацетата. Использование аукционных цен предоставило возможность соотносить выделенный на лечение РС бюджет с полученными в ходе расчетов результатами. Данный расчет позволяет оценить влияние на бюджет с учетом изменения долевого соотношения изучаемых альтернатив между текущей и моделируемой ситуациями. При проведении сравнения была рассмотрена гипотетическая ситуация переключения всех пациентов, использующих в качестве фармакотерапии Копаксон 20, на Копаксон 40 (табл. 2).

Разница в затратах была получена по формуле:

$$\begin{aligned} BIA &= Cost_1 - Cost_2 = \\ &= 4\,968\,878\,964 \text{ руб.} - \\ &- 4\,156\,452\,571 \text{ руб.} = \\ &= 812\,426\,393 \text{ руб.} \quad (2) \end{aligned}$$

где $Cost_1$ – общая стоимость лечения РС с использованием всеми пациентами ЛС Копаксон 20 (текущий вариант), руб.;

$Cost_2$ – общая стоимость лечения РС с использованием всеми пациентами ЛС Копаксон 40 (моделируемый вариант), руб.;

BIA (Budget Impact Analysis) – результат анализа «влияния на бюджет», руб. [18; 19].

Было выявлено, что назначение Копаксона 40 мг/мл три раза в неделю в течение одного года 12 850 пациентам приведет к экономии бюджетных денежных средств в размере 812 426 393 руб. по сравнению с применением Копаксона 20 мг/мл ежедневно в течение такого же периода (рис. 5), за счет снижения стоимости лечения нежелательных реакций. Данная экономия обусловлена уменьшением количества инъекций при назначении препарата Копаксон 40 на 209 из расчета на одного пациента в год, а, следовательно, и числа инъекционных реакций.

Нельзя не отметить, что снижение количества инъекций также отражается и на приверженности больного к терапии. Так, по данным наблюдений в реальной клинической практике в Европе

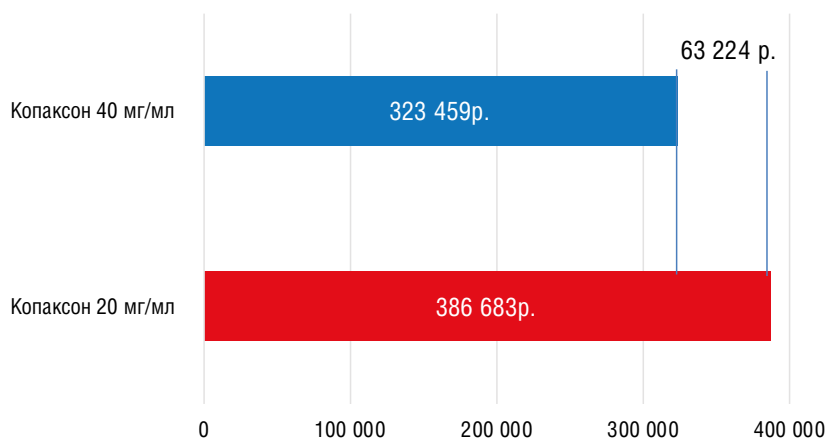


Рисунок 4. Результаты анализа «минимизации затрат»

Таблица 2. Анализ «влияния на бюджет»

Наименование	Количество пациентов (текущий вариант)	Количество пациентов (моделируемый вариант)
Копаксон 20 мг/мл	100%	0%
Копаксон 40 мг/мл	0%	100%
Сумма затрат	4 968 878 964 руб.	4 156 452 571 руб.

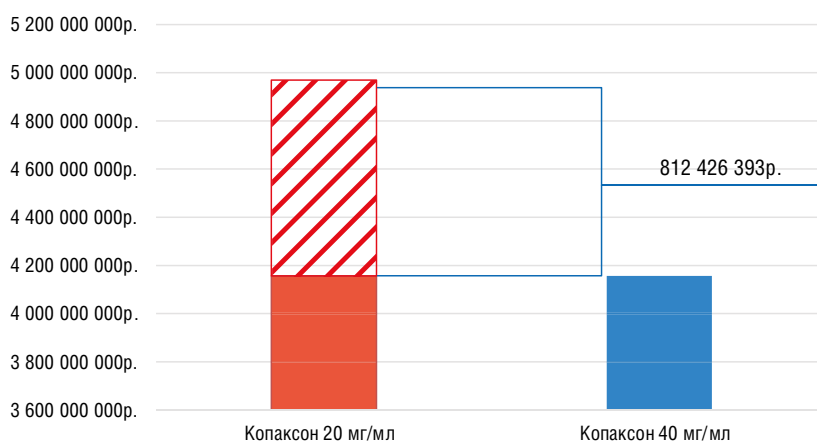


Рисунок 5. Результаты анализа «влияния на бюджет»

и в США отмечена более высокая приверженность пациентов к препарату Копаксон 40 не только по сравнению с Копаксоном 20, но и с пероральными препаратами для лечения РС [21; 22].

Обсуждение

Анализ данных КИ подтвердил сравнимую клиническую эффективность по основному показателю – снижению количества обострений РС в год на фоне применения препаратов Копаксон в дозировках 20 мг/мл и 40 мг/мл. При проведении фармакоэкономического ис-

следования использованы методы «минимизация затрат» и «влияние на бюджет». С помощью последнего было установлено, что меньшая частота инъекций, а, следовательно, меньшее число нежелательных реакций способствуют экономии бюджетных средств.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного фармакоэкономического анализа применения ЛС Копаксон 20 и Копаксон 40 в лечении рассеянного склероза было установлено:

1. Согласно результатам

анализа «минимизации затрат» терапия препаратом Копаксон 40 является доминантной, относительно терапии с использованием Копаксона 20, и позволяет снизить сумму прямых затрат лечения одного па-

циента, страдающего рассеянным склерозом, более 60 тыс. рублей.

2. Проведенный анализ «влияния на бюджет» показал, что использование в терапии РС Копаксона 40 мг/мл три раза в неделю

приводит к экономии бюджетных средств в размере 812 млн. рублей, по сравнению с использованием Копаксона 20 мг/мл ежедневно, пациентами РФ в количестве 12 850 человек. ■

Список литературы

1. Multiple Sclerosis International Federation. What is MS? [Электронный ресурс]. URL: <http://www.msif.org/> (дата обращения: 28.10.2015).
2. MSIF. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World // Mult. Scler. Int. Fed. – 2013. – P. 1–28.
3. Бельская Г.Н., Лукашевич И.Г. К.Н.В. Использование шкалы оценки тяжести состояния больных рассеянным склерозом по Kurtzke в клинической практике. Челябинск: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Кафедра неврологии, МАНУ, 2008. – 21 с.
4. Баранова М.А. и др. Клинико-неврологические проявления рассеянного склероза. – С. 107–110.
5. Федеральный закон от 01.12.2014 N 384-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О федеральном бюджете на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 03.11.2015).
6. Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. N 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента» [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 18.09.2015).
7. McKeage K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review // CNS Drugs. – 2015. – V. 29. – I. 5. – P. 425–432.
8. Шварц Г.Я., Раменская Г.В. Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – №4. – С. 3–10.
9. Ford C. et al. Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20 mg daily: long-term clinical results of the US open-label extension study. Copenhagen: 2013.
10. Comi G. et al. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2011. – V. 69. – I. 1. – P. 75–82.
11. Wolinsky J.S. et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Mult. Scler. Relat. Disord. – 2015. – V. 4. – I. 4. – P. 370–376.
12. Министерство Здравоохранения РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата Копаксон 40 для медицинского применения [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/imginstr.aspx?foider=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls\461096\IP&idReg=1046580&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 (дата обращения: 04.11.2015).
13. Boster A.L. et al. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. // Expert Rev. Neurother. – 2015. – V. 15. – I. 6. – P. 575–86.
14. Khan O. et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // Ann. Neurol. – 2013. – V. 73. – P. 705–713.
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. – 2011. – №3. – С. 3–6.
16. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1542н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии» (Зарегистрировано в Минюсте России 13.03.2013 N 27644) [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 18.09.2015).
17. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1534н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе (диагностика)» (Зарегистрировано в Минюсте России 19.03.2013 N 27774) [Электронный ресурс]. URL: www.consultant.ru (дата обращения: 18.09.2015).
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияние на бюджет» // Фармакоэкономика. – 2011. – №2. – С. 9–12.
19. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» – создание «3D» фармакоэкономической модели // Фармакоэкономика. – 2014. – Т. 2. – №3. – С. 4–8.
20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3. – №3. – С. 5–9.
21. Zuurbier et al. Dutch online survey Patient Reported Outcomes (PROs) MS: Improvement medication Adherence after switch of daily glatiramer acetate 20 mg/mL to 3x per week 40 mg/mL 2nd Congress of the European Academy of Neurology. – P. 31164.
22. Halpern et al. Adherence to Glatiramer Acetate 40 mg Versus Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis 2nd Congress of the European Academy of Neurology. – P. 31169.
23. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок [Электронный ресурс]. URL: www.zakupki.gov.ru/epz/order/notice/ea44/view/supplier-results.html?regNumber=019510000216000070 (дата обращения 24.06.2016).

Впервые опубликовано в журнале «Фармакоэкономика: Теория и практика», Том 4, №3, 2016 г., стр. 11–15. Публикация статьи финансово поддержана компанией «Тева» Россия/СНГ.

Правообладатель: журнал «Фармакоэкономика: теория и практика». Права на распространение на территории РК переданы журналу «Человек и Лекарство – Казахстан». Лицензионное соглашение от 24 января 2017 г.

Этапы диагностики вертиго: характер, уровень поражения, форма – в подборе оптимальной терапии



Т.В. Каймак

Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ГМУ, г. Семей

Ирония судьбы заключается в том, что многие препараты, предназначенные для лечения головокружений, имеют головокружение в списке побочных эффектов.

Терпаи Desmond A.L., 2004

Современный мир фармакотерапии представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями, чем их предшественники. Данные препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав в оптимальном соотношении, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты друг друга. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Ее лечение само по себе является непростой задачей. А когда речь идет о такой широко распространенной и актуальной проблеме, как головокружение, вовлекающей терапевтов, невропатологов, нейрохирургов, ЛОР-врачей, эндокринологов, окулистов, ВОП, инфекционистов, травматологов, сосудистых хирургов, кардиологов – становится понятным, почему так непроста эта задача.

Что же такое головокружение? Это субъективное ощущение, на которое жалуются от 5 до 30% пациентов, пришедших на прием к врачу [1, 4], и которое описывается ими как ощущение движений самого человека или окружающих предметов вокруг него. Говоря о масштабности и серьезности проблемы, следует подчеркнуть, что по литературным данным на головокружения жалуется более 20% населения земного шара; это вторая по частоте жалоба после головной боли и третья по частоте причина обращений больных к врачу в США. Частота головокружения увеличивается с возрастом и, по литературным данным, заставляет страдать примерно 40% всех людей старше 40 лет [2, 3]. **Головокружение представляет собой синдром и никогда не является болезнью. В ряде случаев этот синдром по выраженности клинических проявлений может**

быть тяжелее, чем сама болезнь. Головокружение имеет различную клиническую характеристику при поражении различных нервных структур, обеспечивающих пространственную ориентацию и равновесие. Именно поэтому клиницисты не очень «любят» данный синдром, так как для определения диагностической и терапевтической тактики необходимо разбираться в многообразии причин и клинических особенностях головокружения при различных уровнях поражения, что бывает достаточно сложно. Иногда головокружение может вызвать стойкую утрату трудоспособности либо стать причиной инвалидности. В связи с этим проблема лечения больных, страдающих данной патологией, актуальна не только в медицинском, но и в социальном аспекте. W. Osterveld (1985 г.) описал около 80 заболеваний, имеющих в качестве синдрома голово-

кружение, причем в 40% случаев установить причину было трудно, так как головокружение может быть синдромом самых различных заболеваний, передозировки лекарств и/или отравлений, а в 20% случаев, как правило, результатом сочетания нескольких причин.

Говоря о **нейроанатомии головокружения**, нужно помнить, что в норме равновесие обеспечивается совокупностью сигналов от периферической вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем, поступающих через вестибулоспинальные, вестибуло-мозжечковые связи ствола мозга, медиальный продольный пучок, мозжечок, в вестибулярные ядра на границе моста и продолговатого мозга, затем в кору головного мозга: внутритеменную борозду и задние отделы верхней височной извилины. Исходящие из коры импульсы, достигающие скелетных и глазных мышц, обеспечивают оп-

Таблица 1. Определение характера головокружения и его основные причины

		Головокружение		
Вестибулярное (системное)			Нарушение равновесия невестибулярного происхождения	Психогенные причины
Периферический отдел (ПВС)	Центральный отдел (ЦВС)	Липотимия, обмороки		
Лабиринтит	Травмы головы и шеи (в частности, «хлыстовая» травма)	ССЗ (стеноз аорты, аритмии, атеросклероз, васкулиты)	Органическое поражение ЦНС	Неврозы
Вестибулярный нейронит	Инсульт ствола или мозжечка	Сахарный диабет, гипо- и гипергликемия	Заболевания органа зрения	Тревожно-фобические расстройства
Осложнения хронического гнойного отита	Вертебробазилярная недостаточность	Болезни крови (анемия), гиперкоагуляция	Шейные аномалии	Панические атаки, ВСД
Доброкачественное позиционное головокружение	Остеохондроз шейного отдела позвоночника	Синдром гиперчувствительности каротидного синуса (ГКС)	Полинейропатии с нарушением глубокой чувствительности	Гипервентиляционный синдром
Невринома VIII черепного нерва	Опухоли ствола	Ортостатическая гипотензия ВСД	Сирингобульбия, сирингомиелия	Стрессы
Побочные действия ЛС	Височная эпилепсия	Гиповолемия	Нарушения афферентации	
Интоксикация	Энцефалиты	Метроррагии	Атрофия мозжечка	
Болезнь Меньера	Атеросклероз		Болезнь движения	
Баротравма	Сифилис мозга		Глазодвигательные расстройства	
Перилимфатическая фистула	Базилярная мигрень		Болезнь Педжета	
Миофасциальная дисфункция шейно-грудной локализации	Туберкулезный менингит (менингоэнцефалит)		Болезнь Паркинсона	

тимальную устойчивую позу и нормальное положение глазных яблок.

При патологическом потоке импульсов от вестибулярных структур (или к ним) в кору височной и теменной долей возникает иллюзорное восприятие движений окружающих предметов или собственного тела. Но так как нарушение может происходить на любом уровне вышеперечисленных систем, то соответственно выделяют и различные типы головокружений.

Для успешной терапии очень важно определять по возможности и тип, и причину головокружения, что представлено в таблице 1.

Алгоритм выбора препарата для лечения головокружения на-

чинается с диагностики типа головокружения – вестибулярное (системное) или несистемное.

Если головокружение системное, то следующим этапом диагностики является определение уровня поражения вестибулярного анализатора, в зависимости от которого выделяют периферический (ПВС) и центральный (ЦВС) вестибулярные синдромы.

Головокружение, обусловленное патологией периферического отдела вестибулярного анализатора, как правило, развивается внезапно, имеет выраженный вращательный характер, часто сопровождается тошнотой, рвотой и другими вегетативными расстройствами. Продолжительность приступа обычно не превышает 24 ч. После острого



Рисунок 1. Нейроанатомия головокружения

приступа вертиго сохраняется остаточная вестибулярная дисфункция, но за счет включения центральных компенсаторных механизмов ее продолжительность по времени невелика – несколько часов, максимум – несколько дней. В межприступный период вестибулярных расстройств не отмечается. При ПВС головокружение, как правило, сопровождается слуховыми расстройствами (асимметричное снижение слуха, шум в ухе). В определении уровня поражения также играет роль оценка характера нистагма, который сам по себе является постоянным симптомом истинного системного головокружения. При ПВС спонтанный нистагм по направлению может быть только горизонтальным либо горизонтально-ротаторным. Вертикальный, диагональный, конвергирующий спонтанный нистагм при ПВС никогда не встречаются. Характерными особенностями периферического спонтанного нистагма являются его изолированный характер (присутствие только в одном направлении взора), бинокулярность (одинаковое участие в нистагме обоих глаз), равномерность по амплитуде и ритму, сочетание с гармоничным (в сторону, противоположную нистагму) отклонением рук и туловища.

При поражении центрального отдела вестибулярного анализатора головокружение выражено не так ярко, но более продолжительно по времени (несколько дней, недель). Компенсаторные возможности при ЦВС выражены меньше, поэтому остаточная вестибулярная дисфункция может присутствовать еще в течение достаточно длительного времени (месяцы и годы). Для ЦВС слуховые расстройства не характерны, за исключением ядерного поражения (боковые отделы моста) и нарушений в среднем мозге, но в последнем случае поражение сопровождается двусторонним снижением слуха. При ЦВС может наблюдаться любой тип нистагма: как горизонтальный или

горизонтально-ротаторный, так и вертикальный, диагональный, конвергирующий спонтанный нистагм. Центральный нистагм, как правило, множественный (наблюдается в нескольких направлениях), монокулярный (один глаз нистагирует больше), неравномерный по ритму и амплитуде, сопровождается дисгармоничным (в сторону нистагма или остаются на месте) отклонением рук и туловища. Если системное головокружение сопровождается очаговой неврологической симптоматикой и проводниковыми расстройствами, речь идет о центральном вестибулярном синдроме! Топическая диагностика в этом случае определяется наличием сопутствующих неврологических синдромов.

Третьим шагом в алгоритме диагностики является сопоставление всей выявленной симптоматики с отдельными нозологическими единицами вестибулярных расстройств. Если симптоматика укладывается в рамки конкретной нозологической формы, то это находит отражение в диагнозе. Если нет, то ограничиваются указанием уровня поражения вестибулярного анализатора. Таким образом, основной диагностический поиск при жалобах больного на головокружение сводится к трем основным этапам:

- I. Определение характера головокружений.
- II. Определение уровня поражения вестибулярного анализатора.
- III. Определение нозологической формы.

Терапия головокружения включает четыре направления [19]:

1. Купирование приступа (симптоматическая терапия).
2. Воздействие на причину (этиологическая терапия).
3. Коррекция механизмов головокружения (патогенетическая терапия).
4. Обеспечение вестибулярной компенсации (воздействие на процессы

нейропластичности) и реабилитации (процедура Эплея при положительном тесте Дикса-Холлпайка, что указывает на ДППГ; гимнастика Брандта-Дароффа и др.).

Фармакологическое лечение проводится препаратами, оказывающими седативное действие на вестибулярную активность (вестибулолитические средства), исходя из нейромедиаторного обеспечения вестибулярной функции. В проведении нервного импульса вестибулоокулярного рефлекса принимают участие несколько медиаторов. Основным возбуждающим медиатором считают глутамат. ГАМК и глицин – тормозные медиаторы, участвующие в передаче нервного импульса между вторыми вестибулярными нейронами и нейронами глазодвигательных ядер. Стимуляция обоих подтипов ГАМК-рецепторов (ГАМК-А и ГАМК-В) оказывает сходное (т.е. тормозное) воздействие на вестибулярную систему.

Наиболее важным медиатором вестибулярной системы является гистамин.

Различают три типа гистаминовых рецепторов: H_1 , H_2 (постсинаптические), H_3 (пресинаптические). Активация H_1 -рецепторов приводит к расширению капилляров, снижение активности – к вазоспазму и, соответственно, ухудшению кохлеарного и вестибулярного кровотока, т.е. в областях с наибольшей плотностью расположения указанных рецепторов.

H_3 -рецепторы локализируются на пресинаптических мембранах синапсов и регулируют высвобождение гистамина и других нейромедиаторов, в том числе серотонина. Серотонин, как известно, снижает активность вестибулярных ядер. H_3 -рецепторы по механизму отрицательной обратной связи регулируют синтез и секрецию гистамина, тормозят передачу возбуждения на уровне окончаний симпатических сосудосуживающих волокон, вызывают вазодилатацию сосу-

дов головного мозга. Блокада H_3 -рецепторов вызывает ингибирование импульсной активации ампулярных клеток внутреннего уха и вестибулярных ядер ствола мозга. Кроме того, увеличение концентрации гистамина, отмечающееся при блокаде H_3 -рецепторов, также приводит к вазодилатации. Плотность гистаминовых рецепторов зависит от их локализации (она особенно высока в области сосудистой полоски внутреннего уха, задней части гипоталамуса) [14].

Считается, что патогенез вестибулярной дисфункции связан с активацией гистаминовых рецепторов, находящихся в головном мозге, преимущественно в гипоталамической области, лабиринте, мозжечке и стволе, а также с ухудшением кровотока во внутреннем ухе и в области вестибулярных ядер.

Существует теория, согласно которой в основе процессов статической и динамической вестибулярной компенсации лежат разные механизмы. В основе статической вестибулярной компенсации лежит восстановление сбалансированной электрической активности между ядрами вестибулярного комплекса с обеих сторон, что реализуется с помощью как пресинаптических, так и постсинаптических механизмов, из которых наибольшее значение придается белковому синтезу, реэкспрессии генов раннего реагирования и нейтрофилов, модификации свойств мембраны вестибулярного ядерного комплекса, а также роли глюкокортикоидов и ряда нейротрансмиттеров (ГАМК, ацетилхолин, гистамин и т.д.) [14].

В основе компенсации динамических расстройств лежит механизм сенсорного замещения функции, когда при

нарушении функций от одного из вестибулярных периферических анализаторов включаются остальные сенсорные системы.

То есть вестибулярная компенсация неоднородна и должна задействовать большой спектр восстановительных механизмов, возможности вестибулоокулярной, вестибулоспинальной и вестибулорентальной систем, что учитывается при подборе препарата и всей реабилитационной программы.

При отсутствии четко установленной причины головокружения проводят симптоматическую терапию, заключающуюся в приеме препаратов, улучшающих перфузию и микроциркуляцию в головном мозге, устраняющих тошноту, рвоту, другие выраженные вегетативные симптомы и подавленность состояния, вызванную тяжестью головокружения.

Часто используют следующие группы препаратов [4, 13, 14]:

1. Антигистаминные препараты, которые подавляют активность лабиринта: H_1 -гистаминоблокатор дименгидринат – по 50 мг 1–3 раза в день; меклозин по 25–100 мг/сут. в виде таблеток для разжевывания или прометазин по 25 мг 2–3 раза в день либо 2 мл внутримышечно, дифенгидрамин 25–50 мг внутрь 3–4 раза в сутки или 10–50 мг внутримышечно. Головокружение уменьшают лишь те H_1 -блокаторы, которые обладают центральным антихолинергическим действием и проникают через гематоэнцефалический барьер.

Основной побочный эффект H_1 -блокаторов – седативный и снотворный. При остром приступе головокружения это действие бывает желательным. H_1 -блокаторы

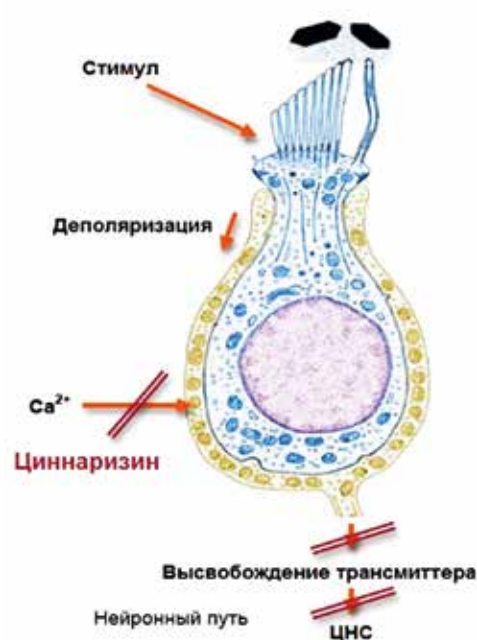


Рисунок 2. Действие циннаризина на волосковые клетки

могут иногда вызвать такие антихолинергические эффекты, как сухость во рту или нарушение аккомодации.

2. Антагонисты кальциевых каналов (блокаторы медленных кальциевых каналов – циннаризин, назначаемый по 25 мг 3 раза в день в течение длительного времени, или флунаризин по 5 мг 3–4 раза в день). Циннаризин эффективно уменьшает вестибулярную активность, а также обладает вазодилатирующим действием, преимущественно на сосуды головного мозга, и умеренной антигистаминной активностью. Он улучшает мозговое и периферическое кровообращение, ингибируя действие ряда эндогенных вазоконстрикторов и ток ионов кальция в клетки посредством блокады «медленных» вольтаж-зависимых кальциевых каналов (рис. 2).

Циннаризин не оказывает существенного влияния на АД, повышает эластичность мембран эритроцитов, их способность к деформации, снижает вязкость крови, повышает устойчивость мышц к гипоксии. Проявляет умеренную антигистаминную активность, уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, понижает тонус симпатической нервной системы. Назначается курсами по 1–2 мес. при хроническом головокружении.

3. Аналоги гистамина: бетагистина дигидрохлорид – антагонист H_3 -рецепторов гистамина. При остром приступе головокружения рекомендуется прием 16–24 мг

препарата, который выпускается в трех дозировочных вариациях – в таблетках по 8 мг, 16 мг и 24 мг. В остальных случаях – по 16 мг 3 раза в день.

4. Антихолинергические препараты: скополамин, атропин, платифиллин – тормозят активность центральных вестибулярных структур. Побочные эффекты антихолинергических средств обусловлены, главным образом, блокированием М-холинорецепторов, поэтому их применение ограничивается купированием острых приступов головокружения или профилактикой болезни движения. Однако из-за их способности замедлять вестибулярную компенсацию или вызывать срыв компенсации в том случае, если она уже наступила, антихолинергические средства в настоящее время не являются препаратами выбора при вестибулярных расстройствах.

5. Противорвотные средства центрального действия: тиэтилперазин – по 6,5 мг 3 раза в день, метапроклamid либо церукал по 2,0 мл в/м.

6. Антипсихотические и другие психотерапевтические препараты: бензодиазепины даже в небольших дозах значительно уменьшают головокружение и связанную с ним тошноту и рвоту. Их эффект при головокружении объясняется усилением тормозных влияний ГАМК на вестибулярную систему, но использование ограничивает риск формирования лекарственной зависимости, побочные эффекты (сонливость, увеличение риска падений, снижение памяти), а также замедление вестибулярной компенсации. Применяют лоразепам, который в низких дозах (например, 0,5 мг 2 раза в сутки) редко вызывает лекарственную зависимость и может использоваться сублингвально (в дозе 1 мг) при остром приступе головокружения.

7. Барбитураты: алкалоиды белладонны в комбинации с эрготамином и барбитуратами можно назначать для лечения головокружения у больных, страдающих мигренью – имеют выраженные

побочные действия и вызывают привыкание.

8. Кортикостероиды и диуретики: при вестибулярном нейроните для купирования головокружения в первые трое суток заболевания используется метилпреднизолон (в начальной дозе 100 мг с последующим снижением дозы на 20 мг каждые трое суток). Фуросемид 40 мг при остром приступе, спиронолактон 50 мг 2–3 раза в день на весь курс гормонотерапии.

9. Вазоактивные и улучшающие гемореологические свойства средства: пентоксифилин, трентал, винпоцетин, гинко билоба и другие.

Вышеприведенный обзор вестибулолитических средств однозначно свидетельствует, что применение подавляющего большинства препаратов ограничивается имеющимися у них побочными эффектами. Поэтому их применение возможно только для купирования приступа острой вестибулярной дисфункции или ситуационно, например, при укачивании.

Поэтому стало так актуальным применение препаратов мульти-модального действия, которые следует выделить в отдельную группу.

8. Комбинированные препараты – препаратом с доказанным в мультицентровых рандомизированных исследованиях вестибулолитическим эффектом является препарат Арлеверт, содержащий активные вещества: циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг, появившийся в Казахстане в январе 2014 года. Данный препарат широко известен более 25 лет за рубежом и является препаратом №1 от головокружения в Германии. Это единственный препарат против головокружения, содержащий два компонента: циннаризин и дименгидринат. Рассматривая фармакодинамику препарата, необходимо подчеркнуть, что Дименгидринат – хлортеофилиновая соль дифенгидрамина – действует как антигистаминное средство с антихолинергической

(М-холиноблокирующей) активностью, оказывая парасимпатолитическое действие и угнетая ЦНС. Воздействуя на хеморецепторную триггерную зону в области 4-го желудочка, данный препарат подавляет рвоту и головокружение, действуя, таким образом, преимущественно на центральную вестибулярную систему. Циннаризин же, благодаря своей способности блокировать кальциевые каналы, подавляет поступление кальция в вестибулярные сенсорные клетки, тем самым действуя как вестибулолитическое средство с преимущественным воздействием на периферическую вестибулярную систему (рис. 2). И циннаризин, и дименгидринат сами по себе являются известными средствами для лечения головокружения. По результатам клинических исследований комбинированное средство по своей эффективности превосходит каждый из этих препаратов по отдельности. Препарат может применяться при головокружении любого генеза (центральное, периферийное, комбинированное) за счет мульти-модальных эффектов, обусловленных каждым из компонентов, в отличие от других препаратов. Два компонента оказывают синергический эффект, сочетая выраженный эффект против головокружения и дополнительный противорвотный эффект, уменьшая вегетативные сопутствующие симптомы и показывая отличную переносимость, что освещено в многочисленных контролируемых исследованиях [18–21] с оценкой эффективности и переносимости этого комбинированного препарата при лечении центрального, периферийного или комбинированного центрально-периферийного вестибулярного головокружения (рис. 3).

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации низких доз циннаризина и дименгидрината в лечении головокружения была неоднократно подтверждена в многочисленных двойных слепых контролируемых мультицентровых исследованиях:

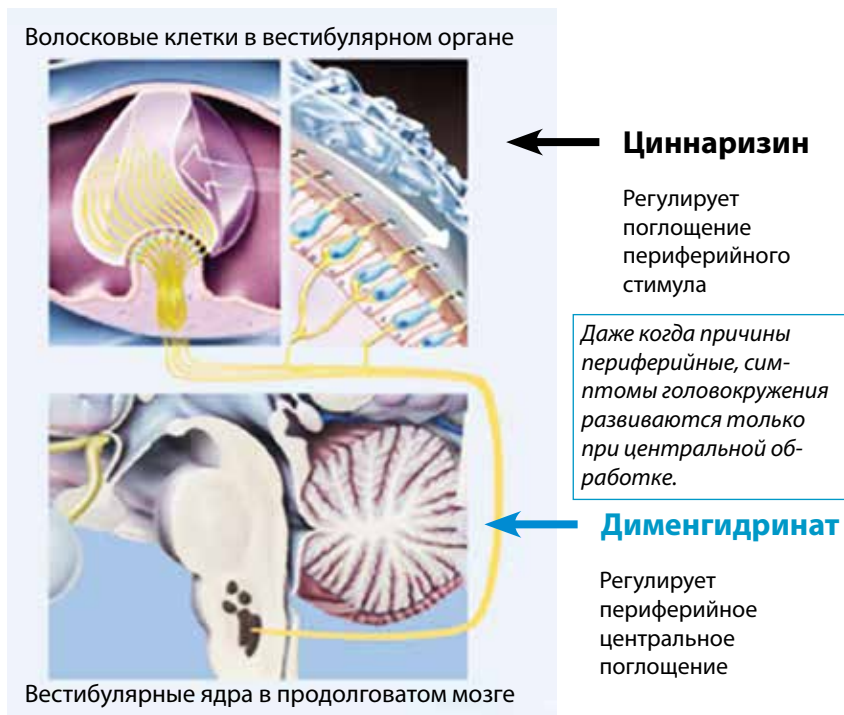


Рисунок 3. Место действия циннаризина (периферийное) и дименгидрината (центральное)

Rytel J. с соавт. в 2007 г. (246 пациентов); Hahn A. с соавт. в 2011 г. (182 пациента); Cirek Z. и соавт. в 2005 г. (61 пациент). Ранее эффективность и переносимость фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината при лечении различных типов головокружения была подтверждена в пяти рандомизированных, двойных слепых активно и плацебо-контролируемых мультицентровых исследованиях, проведенных Schremmer D. и соавт. в 1999 г. в девяти крупных европейских клиниках на 635 больных с различными типами головокружения. Девять крупных европейских клиник принимали участие в данной работе. В исследовании было задействовано 635 больных с головокружением (периферическим, центральным или комбинированным), которые получали терапию на протяжении 4-х недель. Все пациенты были разделены на 6 контрольных групп и одну плацебо группу. Одна контрольная группа получала комбинированный препарат, содержащий циннаризин и дименгидринат, три раза в день (n=196), две контрольных группы получали циннаризин три раза в день

в дозировках 20 мг (n=60) и 50 мг соответственно (n=98), две группы получали только дименгидринат три раза в день, 40 мг (n=59) и 100 мг (n=97), еще одна контрольная группа получала бетагистин в суточной дозе 36 мг, по 12 мг три раза в сутки (n=40) и плацебо группа, пациенты которой получали плацебо-таблетки трижды в день (n=51). После 4 недель лечения комбинированный препарат, содержащий циннаризин и дименгидринат, привел к лучшим статистически значимым улучшениям в виде уменьшения и отсутствия симптомов головокружения, чем монотерапия его активными компонентами в той же дозировке (p=0,021 в случае с циннаризином 20 мг и p=0,018 в случае с дименгидринатом), или в дозировке в 2,5 раза выше (p<0,001 для циннаризина 50 мг и дименгидрината 100 мг). Комбинированный препарат, содержащий циннаризин и дименгидринат, также был значительно эффективнее бетагистина и плацебо (p<0,001 и p≤0,001). Переносимость комбинированного препарата, содержащего циннаризин и дименгидринат, была оценена как «хорошая» или «очень

хорошая» 90,3% пациентами. Анализ показал, что фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг, принимаемая три раза в день, эффективна и хорошо переносится при центральном, периферийном и при комбинированном центрально-периферийном головокружении.

В 2012 г. в оригинальной научной статье Arne-Wulf Scholtz, Raluca Steindl, Nicole Burchardi, Irene Bogner-Steinberg and Wolfgang «Сравнение терапевтической эффективности фиксированной низкодозированной комбинации циннаризина и дименгидрината с бетагистином при вестибулярном неврите» были опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого исследования отсутствия меньшей эффективности, проведенного в университетских клиниках Инсбурга и Вены. Шестьдесят два пациента были рандомизированы либо для получения 20 мг циннаризина/40 мг дименгидрината, в виде фиксированной комбинации, либо для получения 12 мг бетагистина, три раза в день, ежедневно в течение 4 недель. Головокружение и сопутствующие симптомы, активность в повседневной жизни (АПЖ), постурография и батарея вестибулоокулярных тестов, регистрируемая электронистагмографией, включая спонтанный нистагм, двойная калорическая и вращательная проба в числе прочих, оценивались в начале (t₀), через 1 неделю (t_{1н}) и через 4 недели (t_{4н}). Первичной конечной точкой был Средний Балл Головокружения (СБГ) при t_{1н}, совокупность 12 индивидуальных баллов для неспровоцированного и спровоцированного головокружения каждого оцениваемого с помощью 10 см визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). В результате анализа полученных данных было выявлено, что фиксированная комбинация приводила к значительно большим улучшениям в СБГ, чем бетагистин, как в t_{1н} (первичная конечная точка), так и в t_{4н} (95% ДИ для разницы в скорректиро-

Циннаризина 20 мг
Дименгидрината 40 мг [®]

Арлеверт[®]

Торговое название
Арлеверт[®]

Состав

Одна таблетка содержит
активные вещества: циннаризина 20 мг, дименгидрината 40 мг

Показания к применению

- симптоматическое лечение головокружения различного генеза.

Способ применения и дозы

Взрослые: по одной таблетке 3 раза в сутки, принимать после еды, запивая небольшим количеством жидкости, не разжевывая.

В целом, продолжительность применения препарата не должна превышать 4 недель. Решение о более длительном лечении должен принимать врач.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет: у детей и подростков младше 18 лет Арлеверт[®] применять не рекомендуется, поскольку данные по применению препарата Арлеверт[®] в данной возрастной группе отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста: применяется та же доза, что и для взрослых.

При дисфункции почек:

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести Арлеверт[®] следует применять с осторожностью. У пациентов с клиренсом креатинина ≤ 25 мл/мин (тяжелые нарушения функции почек) Арлеверт[®] применять не следует.

При нарушении функции печени:

У пациентов с нарушениями функции печени исследования эффективности и безопасности Арлеверта[®] не проводились. При нарушениях функции печени тяжелой степени Арлеверт[®] применять не следует.

Побочные действия

К числу наиболее частых побочных действий относятся спутанность сознания (включая сонливость, ощущение усталости, утомляемость, оглушенность), которая отмечалась примерно у 8% участников клинических испытаний, и сухость во рту, которая отмечалась, приблизительно, у 5% участников. Обычно эти реакции протекают в легкой форме и прекращаются в течение нескольких дней даже на фоне продолжающегося лечения. Данные по частоте побочных действий, возникших на фоне применения препарата Арлеверт[®] в клинических испытаниях и в последующих спонтанных сообщениях, приведены ниже:

Часто $>1/100, <1/10$

- сонливость, головная боль
- сухость во рту, боль в животе

Иногда $>1/1000, <1/100$

- парестезия, амнезия, шум в ушах, тремор, нервозность, судороги
- диспепсия, тошнота, диарея
- потливость, сыпь

Противопоказания

- нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 25 мл/мин)
- нарушениями функции печени тяжелой степени
- повышенная чувствительность к активным веществам, дифенгидрамину или другим антигистаминным средствам сходной структуры, либо на любой из вспомогательных компонентов препарата
- пациенты с закрытоугольной глаукомой, судорогами, подозрением на повышенное



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

внутричерепное давление, а также пациенты, страдающие алкоголизмом и задержкой мочи, вызванной нарушениями со стороны мочеиспускательного канала и простаты.

Лекарственные взаимодействия

Как и другие антигистаминные средства, Арлеверт® может усиливать седативную эффективность препаратов, угнетающих ЦНС, в частности алкоголя, барбитуратов, наркотических анальгетиков и транквилизаторов. Пациентов следует предупреждать о том, чтобы они в период лечения Арлевертом® не употребляли алкогольных напитков. Арлеверт® также может усиливать воздействие гипотензивных средств, эфедрина и антихолинергических средств, в частности атропина и трициклических антидепрессантов. Арлеверт® может маскировать проявления ототоксического действия антибиотиков-аминогликозидов и реакцию кожи на кожные аллергические пробы.

Особые указания

Дети и подростки в возрасте до 18 лет: у детей и подростков младше 18 лет Арлеверт® применять не рекомендуется.

Применение в период беременности и лактации. Беременность: Степень безопасности препарата Арлеверт® у беременных женщин не установлена. Для оценки влияния препарата на беременность, развитие эмбриона и плода, а также постнатальное развитие, одних только испытаний на животных недостаточно. Риск тератогенного действия каждого из компонентов в отдельности (дименгидрината/ дифенгидрамина и циннаризина) невелик. В испытаниях на животных тератогенного действия выявлено не было. Дименгидринат может оказывать стимулирующий эффект на мускулатуру матки и сокращать продолжительность родов. По этой причине Арлеверт® не следует применять во время беременности. Лактация: Дименгидринат и циннаризин переходят в молоко матери. По этой причине Арлеверт® не следует применять у женщин, кормящих грудью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами. Арлеверт® может вызывать сонливость, особенно на начальном этапе лечения. В подобных случаях пациенты не должны управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед применением и назначением необходимо внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Производитель: Хенниг Арцнаймиттель ГмБХ & Ко КГ 65438 Флёрсхайм-на-Майне, Германия.

Владелец регистрационного удостоверения

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А. 1611 Люксембург.

Уполномоченный представитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП) 12489 Берлин, Германия.

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

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185; Номер факса: +7 727 2446180

Адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com

РК-ЛС-5N019714 от 19.02.2013г. до 19.02.2018г.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ванных средних по исходному значению: -0,95, -0,64 в $t_{1н}$, -0,77, -0,44 в $t_{4н}$; $p < 0,001$). Вегетативные симптомы и АПЖ также более значимо улучшились при фиксированной комбинации, чем при бетагистине в $t_{1н}$ ($p < 0,001$, каждый параметр) и $t_{4н}$ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно), обе группы продемонстрировали почти полную ремиссию в $t_{4н}$ (рис. 4).

Патологические параметры постурографии и электронистамографии нормализовались в течение 4-недельного лечения. Группа фиксированной комбинации показала более раннее исчезновение спонтанного нистагма, чем группа бетагистина ($t_{1н}$, $p < 0,001$). Ни один пациент не сообщил о нежелательных побочных явлениях. Результаты данного исследования показали, что фиксированная низкодозированная комбинация циннаризина и дименгидрината является эффективным и хорошо переносимым вариантом симптоматического лечения при одностороннем ВН. Фиксированная комбинация привела к значительным улучшениям в показателях головокружения и АПЖ в течение первой недели, и почти к полному восстановлению через 4 недели. Неврологические тесты не выявили никаких признаков возможного вредного влияния 4-недельного лечения фиксированной комбинацией по сравнению с бетагистином в отношении восстановления калорической реакции и уменьшения нистагма, вызванного вращением.

Таким образом, из-за значительно большей эффективности по сравнению с бетагистином или активными компонентами, принимаемыми по отдельности, а также по сравнению со стандартными курсами монотерапии с применением циннаризина 50, дименгидрината 100 и бетагистина, комбинированный препарат, содержащий циннаризин и дименгидринат в фиксированной комбинации, можно рассматривать как наиболее удачное лечение симптоматического головокружения,

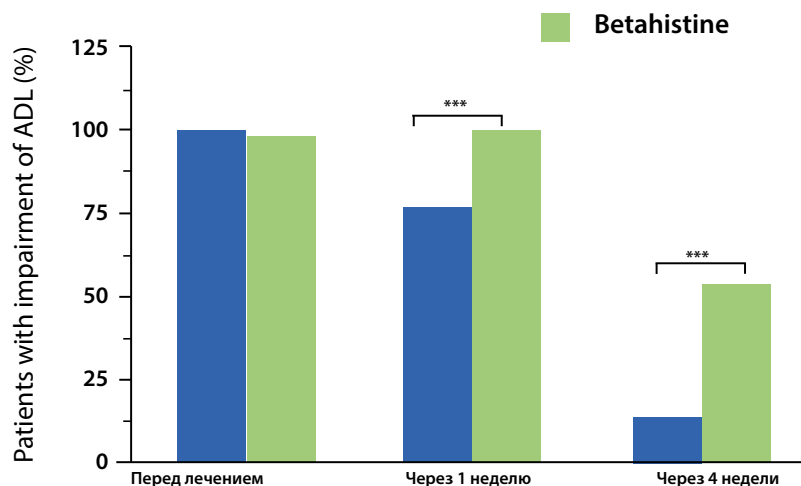


Рисунок 4. Ухудшение АПЖ в ходе исследования

Примечание: Рисунок показывает процент пациентов в каждой группе лечения, сообщающих о незначительном или сильном ухудшении АПЖ перед лечением, через 1 неделю и через 4 недели лечения фиксированной комбинацией циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг ($n=30$) или бетагистином 12 мг ($n=31$), три раза в сутки. АПЖ = активность в повседневной жизни. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – фиксированная комбинация vs бетагистин; точный критерий Фишера.

жения, с очень хорошей переносимостью, с низкой частотой нежелательных явлений.

Исходя из инструкции препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке 3 раза в день после еды, запивая небольшим количеством жидкости, не разжевывая, на протяжении 4 недель. При необходимости врачом может быть принято решение о более длительном лечении головокружения данным препаратом. Поскольку у детей и подростков младше 18 лет данные по применению препарата, содержащего циннаризин и дименгидринат, отсутствуют, то в РК не рекомендуется применять его в возрасте до 18 лет. Также не рекомендуется применять препарат при тяжелых нарушениях функции печени и почек. Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется, что является очень удобным при расчете дозы. Побочные действия препарата в виде сонливости, ощущения усталости, сухости во рту, нервозности, аллергических реакций, согласно литературным данным и инструкции, протекают в легкой форме и прекращаются в течение нескольких дней даже на фоне продолжающегося лечения,

не требуя отмены препарата. Не рекомендуется назначать при беременности и лактации.

Абсолютным противопоказанием к назначению препарата, содержащего циннаризин и дименгидринат, являются: закрытоугольная глаукома, судороги, повышенное внутричерепное давление, алкоголизм, задержка мочи, вызванная нарушениями со стороны мочеиспускательного канала и простаты.

Однако даже при данных ограничениях на сегодняшний день, учитывая двойной механизм действия препарата, содержащего циннаризин и дименгидринат: на уровне периферического органа – уменьшение импульсов за счет блокады кальциевых каналов за счет циннаризина; на уровне центрального органа (вестибулярных ядер) – действуя как антигистаминный препарат и подавляя передачу импульсов за счет дименгидрината, также уменьшая спазм сосудов и, кроме того, за счет циннаризина улучшая кровоток как на уровне центральных ядер, так и на уровне периферии – данный препарат может быть наиболее успешным в лечении симптоматического головокружения. ■

Список литературы

1. Горбачева Ф.Е. Головокружение. Алгоритм диагностики и лечения головокружения. Медицинская энциклопедия. <http://medmore.ru/medical.php?id=2571>.
2. Тринус К.Ф., Клауссен К.Ф. Руководство по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации. *Neurotology Newsletter*, 2012. – Vol. 9. – №1. – ISSN 1023-6422.
3. Desmond A.L. Vestibular function: evaluation and treatment. Thieme, New York, Stuttgart, 2004. – 228 p.
4. Алгоритмы диагностики и лечения головокружения /О.В. Веселаго // Русский медицинский журнал, 2012. – №10. – С. 489–492.
5. The Merk Manuel of Diagnosis and Therapy. Berkow R. (Ed.-in-Chief). – New York: Merk & Co. Inc. Rahway, 1992. – 2844 p.
6. Claussen C.-F. Der Schwindelkranke Patient. Grundlagen der Neurootologie und Äquilibrimetrie. Hamburg. Medicin + pharmacie. Dr. Werner Rudat & Co., 1992. – 143 Z.
7. Kehaiov A. Raum, Zeit, Bewegung-Vestibular-, Seh- und Gehör-Wahrnehmungen. Claussen C.-F. Statistische Standards bezüglich des Symptomes Schwindel in der Bundesrepublik Deutschland aus der Sicht der Neurootologie. In: Differential diagnosis of vertigo. Claussen C.-F. (ed.). Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York, 1980. – P. 481–520.
8. Claussen C.F., Bergmann J.M., Bertora G.O. Equilibriometría y Tinnitusología Práctica. 4-G-FORSCHUNG E.V. D-97688 Bad Kissingen, Alemania, 2009. – 206 p.
9. Whitney S.L., Jacob Rolf G., Sparto B.G. «Acrophobia and pathological height vertigo: indications for vestibular physical therapy?» *Physical Therapy* 2005. – 85. – 5: 443–458. ISSN 15842192. PMID 15842192.
10. Claussen C.F. Schwindel, symptomatik, diagnostik, therapie. – Hamburg, Edition m+p. Dr. Werner Rudat und Co, 1983. – 225 p.
11. Garcia F.V., Garcia C. Vertigo, dizziness and imbalance: the concepts. Basics on vertigo, dizziness and imbalance. Garcia C., Garcia F.V., Coelho H., Pimentel J. (Eds.). Ass. Portuguesa Otoneurol., 1999. – P. 15–17.
12. Toupet M., Codognola S. Dictionnaire du vertige. – Paris: Lab. Janssen Ed., 1988. – 115 p.
13. Головокружение у неврологических больных: современные аспекты диагностики, лечения и вестибулярной тренировки / С.А. Лихачев, В.В. Войтов, И.Л. Лицкевич // «Медицинские новости», 2006. – №1. – С. 38–47.
14. Вейн А.М. Неврология для врачей общей практики. «Эйдос Медиа». – М., 2001. – С. 453–473.
15. Тупе М. Основные диагнозы при головокружении и расстройствах равновесия. – М., «Медиа», 2002.
16. Головокружение. Ред. М.Р. Дикс, Дж.Д. Худ. – М., Медицина, 1989. – 478 с.
17. Морозова О.Г. Синдром головокружения: механизмы развития, диагностика и терапевтическая стратегия // Симпозиум №95. Харьковская медицинская академия последипломного образования. <http://www.mif-ua.com/education/symposium/sindrom-golovokruzheniya-mehanizmy-razvitiya-diagnostika-i-terapevticheskaya-strategiya>.
18. Клиническое исследование лекарственного препарата. 1999 Ноябрь; 18 (5): 355–368; 1173-2563/99/0011-0355/S07.00/0 ©Adis International Limited. // Эффективность и переносимость фиксированной комбинации Циннаризина и Дименгидрината при лечении головокружений. // Анализ по пяти рандомизированным, клиническим исследованиям двойного слепого метода. // Дитер Шреммер, Ирен Богнар-Штайнберг, Волфганг Бауманн, Йозеф Пютель (GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Munich, Germany; Hennig Arzneimittel, Florsheim am Main, Germany; ENT Department, University Medical School Pecs, Hungary). For a list of investigators see Acknowledgements, page 368.
19. 1173-2563/11/2/0006-0387/\$4995/0 Adis © 2012 Springer International Publishing AG. All rights reserved. // Сравнение терапевтической эффективности фиксированной низкодозированной комбинации циннаризина и дименгидрината с бетагистином при вестибулярном неврите. // Рандомизированное, двойное слепое исследование отсутствия меньшей эффективности. // Arne-Wulf Scholtz, Raluca Steind, Nicole Burchardi, Irene Bogнар-Steinberg, Wolfgang Baumann (Department of Otorhinolaryngology, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ENT Department, District Teaching Hospital of University of Innsbruck, Kufstein, Austria; Medical Department, Hennig Arzneimittel, Florsheim am Main, Germany).
20. Фиксированная Комбинация Циннаризина/Дименгидрината для лечения пациентов с острым головокружением, вследствие вестибулярных нарушений. Рандомизированное, сравнительное, клиническое исследование. Ales Hahn, Ivan Sejna, Bohdana Stefflova, Mario Schwarz, Wolfgang Baumann (Университет Чарльза в Праге, третий медицинский факультет и больница при факультете «Kr' alovsk 'e Vinohrady», ЛОР-отделение, Прага, Чешская Республика; Отделение уха, горла, носа, региональная больница, Будеевице, Чешская Республика; Отдел клинических исследований, Hennig Arzneimittel, Флерсхайм-на-Майне, Германия).
21. Клиническое исследование лекарственного препарата 2011; 31 (6): 371–383. 1173-2563/11/0006-0371/S49.95/0 © 2011 Adis Data Information BV. Все права защищены. // Сопоставление фиксированной комбинации циннаризин/дименгидринат с соответствующими монотерапиями при головокружениях различного происхождения. // Рандомизированное, двойное слепое активно контролируемое многоцентровое исследование. // Алес Хан, Мирослав Новотны, Пенко М. Шотеков, Зденек Цирек, Ирен Богнар-Штейнберг, Вольфганг Бауманн (ЛОР-отделение, Карлов университет в Праге, третий медицинский факультет и больница факультета в Винограды, г. Прага, Чешская Республика; ЛОР-клиника, Масариков Университет, г. Брно, Чешская Республика; Первая неврологическая клиника, Медицинская академия, г. София, Болгария; ЛОР-клиника, Карлов Университет, г. Пльзень, Чешская Республика; Отделение клинических исследований, «Хенниг Ацнаймиттель», г. Флерсхайм-на-Майне, Германия).

Милдронат® в неврологии.

Обзор литературы



Виктория Кения – доцент, Инара Логина – профессор
Рижский университет Страдыня, кафедра неврологии и
нейрохирургии, г. Рига

Милдронат® (мельдоний – структурный аналог гамма-бутиробетаина, предшественника карнитина в цепи метаболизма жирных кислот) является препаратом, чей механизм действия основывается на регуляции энергетического метаболизма клетки, путём снижения уровня карнитина. Главной индикацией для применения Милдроната® в клинической практике являются состояние ишемии и гипоксии, где основа патологии – повышение транспорта жирных кислот через клеточную мембрану. Сердечные заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), ишемические нарушения кровоснабжения головного мозга, невротии и мышечные патологии могут быть патогенетически обоснованными показаниями для назначения препарата. Кроме этого, Милдронат® влияет на способность клетки выживать, изменяя концентрацию протеинов, вовлечённых в процесс нейрогенеза, оказывает стимулирующее воздействие на ацетилхолинергические пути, улучшая когнитивную функцию у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Введение

Милдронат® относится к частичным ингибиторам окисления жирных кислот и является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, благодаря чему снижает уровень карнитина в организме [1]. Снижение концентрации карнитина влияет на метаболические процессы в тканях. Милдронат® имеет также доказанные некарнитиновые эффекты, которые имеют важное значение при выборе медикамента для лечения, например, нейродегенеративных заболеваний [2]. Чтобы лучше понять уникальное действие препарата, вспомним основные пути получения энергии тканями и механизмы нейрогенеза.

Энергетический метаболизм тканей и нейрогенез

Пути получения энергии главным образом зависят от нагрузки на мышцу и наличие кислорода в тканях. При умеренной мышечной активности энергия образуется преимущественно путем окислительного фосфорилирования, и в

течение первых 5–10 минут главным ресурсом для этого служит гликоген [3]. Затем доминирующими становятся источники энергии, доставляемые кровью – глюкоза и жирные кислоты. При длительной нагрузке преобладает утилизация жирных кислот, а глюкоза расходуется меньше. Надо заметить, что утилизация гликогена может происходить даже в анаэробных условиях, в то время как для метаболизма жирных кислот необходим кислород [4]. Гликолиз помогает производить много энергии в течение короткого времени, требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в условиях гипоксии. Использование жирных кислот обеспечивает поставку энергии на более длительное время, но не обеспечивает такой мощности, как при гликолизе.

Как известно, ишемия и гипоксия являются патофизиологической основой развития многих неврологических патологий. В клетках тканей, страдающих от гипоксии, накапливаются активированные формы длинноцепочечных жирных кислот, которые

катализируют собственный захват и блокируют альтернативный путь производства энергии за счет окисления глюкозы и других субстратов [5]. Карнитин – основной компонент в метаболизме жирных кислот. Снижение концентрации карнитина и переключение метаболизма на утилизацию гликогена в условиях гипоксии способствует более экономному потреблению кислорода и улучшает адаптационные возможности тканей.

Нейрональные метаболические процессы в головном мозге в большей степени зависят от функциональных способностей астроцитов. При интенсивной нагрузке на центральную нервную систему гликоген астроцитов превращается в лактат, часть которого транспортируется в нейроны, что является важным адаптационным механизмом головного мозга к ишемии и влияет на мозговую активность [6]. Процессы гликогенеза также тесным образом связаны с глутаматергическим и холинергическим транспортом в центральной нервной системе. Транспорт ацетилхолина и глутамата является одним из самых

важных процессов, связанных с нейропластичностью. Увеличение количества нейротрансмиттера (в особенности ацетилхолина), активация рецепторов и нормализация функций ионных насосов позитивно влияют на когнитивных функции и определяют адаптационные способности мозга. При нейродегенеративных заболеваниях основной проблемой является гибель нервных клеток. Главными механизмами нейродегенерации, ведущими к гибели клетки, являются нарушение ионного гомеостаза с чрезмерным поступлением ионов кальция в клетку, накопление патологических протеинов, а также свободные радикалы и оксидативный стресс [7]. Противодействие этим процессам лежит в основе современной нейропротекции.

Другим важным аспектом, влияющим на нейрогенез, является регуляция метаболизма и транспорта глюкозы. Повышение и понижение уровня глюкозы негативно сказывается на метаболизме тканей, приводя к дисфункции целых систем. Глюкоза очень важна для биосинтеза нейротрансмиттеров, играя важную роль в формировании краткосрочной и долгосрочной памяти. Именно поэтому, гипогликемические состояния имеют выраженное негативное влияние на когнитивные функции. Гипергликемия в свою очередь является наиболее значимым фактором риска для сосудистых заболеваний и атеросклероза, негативным прогностическим фактором при ишемии. Связано это главным образом с тем, что нейроны и эндотелиальные клетки принадлежат к классу структур, не способных эффективно контролировать внутриклеточный уровень глюкозы и её количество во внутриклеточном пространстве напрямую будет зависеть от уровня глюкозы в крови [8]. Таким образом можно сделать вывод, что регуляция метаболизма и транспорта глюкозы имеет важную роль в вазо- и нейропротекции.

Милдронат® в неврологии

Как уже говорилось ранее, Милдронат® блокирует биосинтез карнитина, снижает концентрацию его метаболитов (длинноцепочный ацетилкарнитин) и стимулирует переключение энергетического метаболизма клеток на гликолитический путь, который является более экономным и эффективным в условиях гипоксии. Этот уникальный механизм даёт возможность использования препарата при ишемических повреждениях тканей нервной системы, таких как ишемический инсульт, диабетическая невропатия и др.

Как известно, патофизиологической основой развития инсульта является повышение транспорта жирных кислот через нейрональную мембрану, увеличение содержания свободного карнитина и активация карнитин-зависимого окисления жирных кислот, вследствие чего активируется свободнорадикальное окисление, приводящее к повреждению митохондриальных клеточных мембран [9]. Именно поэтому Милдронат®, который ограничивает окисление жирных кислот и переводит энергообеспечение клеток на окисление глюкозы, может рассматриваться как патогенетический при ишемическом инсульте.

Повышенная продукция свободных радикалов является токсичной и приводит к структурно-функциональным изменениям нейронов, а также влияет на реологические свойства крови. Милдронат® активирует естественную антиоксидантную систему организма (ферменты супероксиддисмутазы, каталазы), ингибирует свободно-радикальное окисление липидов, стимулирование образования оксида азота. Это доказывает способность Милдроната® эффективно противостоять токсическому воздействию свободных радикалов на организм.

При диабетической невропатии применение Милдроната® вместе с противодиабетической терапией также имеет доказанный позитивный клинический эффект [10]. Из-

вестно, что в развитии невропатии важную роль играет не только прямое негативное воздействие повышенного уровня глюкозы, но и нарушение кровоснабжения периферических нервов вследствие патологических изменений в мелких сосудах. Доказано, что применение Милдроната® позитивно влияет на уровень глюкозы в крови, а также проявления микро- и макроангиопатий, из чего можно сделать вывод, что улучшение функций периферических нервов является закономерным [11]. Оптимизация потребления кислорода, снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активизации ферментов, защищающих от радикалов – главные механизмы действия Милдроната® при повреждении периферических нервов. Противовоспалительное действие Милдроната® основано на снижении экспрессии нуклеарного фактора (NF-κappaBp65), а также лимфоцитарной инфильтрации в повреждённых тканях, что имеет большое значение при диабетической невропатии и других состояниях с воспалительным компонентом [12].

Нельзя не отметить также другие некарнитиновые механизмы влияния Милдроната® на нервную систему. Милдронат® повышает экспрессию нейротропного фактора в структурах головного мозга. Нейротропный фактор очень важен для регенеративных процессов в нервной системе, осуществления нейротрансмиссии и формирования новых рецепторов и синапсов. При процессах нейродегенерации концентрация нейротропного фактора существенно падает, снижая адаптационные способности тканей головного мозга. Похожие изменения наблюдаются также при депрессии, сахарном диабете, системных заболеваниях и других соматических патологиях. Именно поэтому медикаменты, которые стимулируют выработку нейротропного фактора, могут быть дополнительным фактором, улучшающим когнитивные функции пациента и адаптационные способ-

ности нейронов. Милдронат® является именно таким медикаментом, назначение которого способствует вышеуказанным процессам.

Другим важным фактом является способность Милдроната® воздействовать на глутаматергические и холинергические рецепторы в тканях головного мозга, которые имеют важное значение в процессах формирования памяти [13, 14]. Милдронат® усиливает действие глутамата в здоровых тканях, ингибируя превращение стимулирующего нейротрансмиттера в гамма-аминомасляную кислоту. Милдронат® также стимулирует холинергическую активность гиппокампуса, по средствам понижения числа нервных волокон, чувствительных к ацетилхолинэстеразе, увеличивая количество ацетилхолина, а соответственно и ацетилхолиновых рецепторов, улучшая работу синапсов [15]. Таким об-

разом Милдронат®, воздействуя на два главных нейротрансмиттера, связанных со способностью усваивать новую информацию, и является одним из препаратов выбора для улучшения памяти.

Надо также отметить доказанное нейропротективное действие Милдроната®, которое основано на регуляции интенсивности экспрессии протеинов. Милдронат® нормализует повышенный уровень каспазы-3, снижает продукцию глиального фибриллярного кислотного белка, нормализует изменения цитохрома с-оксидазы [16]. Молекулы Милдроната® также имеют способность связываться с митохондриями, регулируя продукцию различных сигнальных молекул, что улучшает адаптационные возможности клеток. Именно поэтому назначение препарата при нейродегенеративных заболеваниях является оправданным.

Заключение

Милдронат® является перспективным и уникальным терапевтическим средством с позитивным влиянием на метаболические процессы в организме человека. Его нейропротективное и нейромодулирующее действие даёт возможность применения Милдроната® при нейродегенеративных заболеваниях, сосудистой патологии и в гериатрии. Способность улучшать циркуляцию и реологические свойства крови позволяет применять препарат не только при повреждении центральной нервной системы, но и периферических нервов, например, при диабетической невропатии. Выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие делает возможным назначение Милдроната®, как эффективного средства для комплексного подхода в лечении неврологического пациента. ■

Список литературы

1. Sjakste N., Kalvins I. – 2006. Pharmacologyonline. – 1: 1–18.
2. V. Klusa et al. Mildronate and its Neuroregulatory Mechanisms: Targeting the Mitochondria, Neuroinflammation, and Protein Expression *Medicina* (Kaunas). – 2013. – 49 (7).
3. Griner T. Muscle Metabolism: Aerobic vs. Anaerobic Dynamic Chiropractic – March 20, 2000. – Vol. 18. – Issue 07.
4. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – V. 268. – P. 1876–1887.
5. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // *Фарматека.* – 2005. – №13. – С. 99–103.
6. Mireille Bélanger, Igor Allaman, Pierre J. Magistretti Brain Energy Metabolism: Focus on Astrocyte-Neuron Metabolic Cooperation *Cell Metabolism.* – Volume 14. – Issue 6. – 7 December 2011. – P. 724–738.
7. Сьяксте Н.И., Логина И.П., Калвинш И.Я. – 2012. Милдронат в неврологии.
8. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism *Disclosures Diabetes.* – 2005. – 54 (6): 1615–1625.
9. Mergenthaler P. et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function *Trends Neurosci.* – 2013 October. – 36 (10): 587–597.
10. Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсорной невропатией. – *Врач.* – 2008. – (4):77–78.
11. Statsenko M.E., Poletaeva L.V., Turkina S.V., Apukhtin A.F., Dudchenko G.P. Mildronate effects on oxidant stress in type 2 diabetic patients with diabetic peripheral (sensomotor) neuropathy. *Ter Arkh.* – 2008. – 80 (10): 27–30.
12. V. Klusa, J. Pupure, S. Isajevs, J. Rumaks, V. Gordjushina, A. Kratovska, I. Taivans, S. Svirskis, L. Viksna, I. Kalvinsh. Protection of azidothymidine-induced cardiopathology in mice by mildronate, a mitochondria-targeted drug. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 99. – 2006. – P. 323–328.
13. Mattson M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – 144: 97–112.
14. Drever B.D., Riedel G., Platt B. The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behav Brain Res.* – 2011. – 10: 505–14.
15. V. Klusa et al. / *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* – 106. – 2013. – P. 68–76.
16. Pupure J., Isajevs S., Skapare E., Rumaks J., Svirskis S., Svirina D., et al. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule. *Neurosci Lett.* – 2010. – 2347: 100–5.

УДК 616.833-056.76-053.2

Клинический случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии: наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления



В.И. Марулина¹ – к.м.н., доцент,

О.В. Князева¹ – к.м.н., ассистент, Т.А. Большакова² – врач-невролог

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань

² ГАУЗ «Детская городская больница №8 им. А.Ю. Ратнера», г. Казань

Реферат. Наследственные невропатии относятся к числу достаточно распространенных заболеваний периферической нервной системы, в большинстве случаев, имеющих неуклонно прогрессирующее течение, что обуславливает актуальность данной темы. Одним из заболеваний, входящих в эту группу, является наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления. Трудности в диагностике и клинические проявления, характеризующиеся частыми рецидивирующими мононевропатиями, обусловленные повышенной чувствительностью нервов к сдавлению, приводят к необходимости более глубокого исследования данного заболевания. Цель – проанализировать особенности наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления на примере клинического случая. Материал и методы. Представлены варианты наследственных нейропатий, клинические особенности, методы диагностики по данным литературы, а также подробно изложен случай особой формы демиелинизирующей полиневропатии. Результаты и их обсуждение. Результаты собственных исследований позволяют подтвердить более высокую распространенность наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. Заключение. Результаты исследования указывают на варианты исследуемого заболевания и маски, под которыми оно может скрываться.

Ключевые слова: дети, нервные болезни, параличи от сдавления, наследственные заболевания.

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).97-100

V.I. Marulina¹ – С.Мед.Сci., associate professor, O.V. Knyazeva¹ – С.Мед.Сci., assistant of professor, T.A. Bolshakova² – neurologist

¹ Kazan State Medical Academy, Russia, Kazan

² Children's City Hospital №8, Russia, Kazan

Clinical case of special form of demyelinating polyneuropathy: hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression

Abstract. Hereditary neuropathies are widespread diseases of peripheral nervous system. In majority of cases they are characterized by steady progression. One of such diseases is hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression. Difficulties in diagnostics and clinical manifestations characterized by frequent relapsing mononeuropathies caused by hypersensitivity to compression require the depth study of this disease. **Aim** – to analyze the features of hereditary neuropathy with predisposition to paralysis from compression on clinical case. **Material and methods.** Forms of hereditary neuropathy with predisposition of paralysis, clinical features and diagnostics methods according to the literature and case report of a special form of demyelinating polyneuropathy were presented. **Results and discussion.** Our results confirm higher prevalence of such neuropathies. **Conclusion.** The results demonstrate different forms of the disease and possible «masks».

Keywords: children, nervous diseases, paralysis from a neurothlipsia, hereditary diseases.

Наследственные невропатии относятся к числу достаточно распространенных заболеваний периферической нервной системы и встречаются в общей популяции с частотой 1:2500. Большинство наследственных невропатий характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. В то же время имеются формы, фенотипически представленные рецидивирующими мононевропатиями с острым и подострым началом. Одним из заболеваний, входящих в эту группу, является так называемая наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННПС) [1].

Впервые она была выделена как самостоятельное заболевание в 1899 г. Детальный нейрофизиологический анализ больных с ННПС выявил снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам как в пораженных, так и в клинически интактных нервах. Наследственный анамнез подтверждался семейным анамнезом и наличием сходных электрофизиологических изменений у ближайших родственников. Морфологические изменения периферических нервов представлены утолщением миелиновой оболочки (томакула), а само заболевание получило название томакулярная невропатия [2]. Стертые и асимптомные формы болезни, внутрисемейный клинический полиморфизм обуславливают существенные трудности в дифференциальной диагностике ННПС. Примерно 70–80% случаев ННПС не диагностируют или диагностируют неправильно [3].

Критериями клинической диагностики ННПС в настоящее время являются: семейный анамнез болезни; наличие рецидивирующих параличей периферических нервов; электрофизиологические изменения как пораженных, так и клинически интактных нервов; морфологические изменения периферических нервов с наличием томакул [4].

Возможно поражение любого периферического нерва, но чаще всего сдавлению подвергаются срединный нерв (90% больных) на уровне лучезапястного сустава, общий малоберцовый нерв (35%) на уровне головки малоберцовой кости, лучевой нерв (9%) на уровне плечемышечного (спирально-го) канала, локтевой нерв (20%) на уровне локтя, плечевое сплетение (11%). Некоторые авторы отмечают более высокий процент вовлечения плечевого сплетения при ННПС у женщин, связывая это с анатомическими особенностями (с более частой встречаемостью добавочного нерва). Вовлечение черепных нервов при ННПС встречается достаточно редко:

например, параличи лицевой мускулатуры описаны у 3% больных. Болевой синдром не характерен (исключение составляют пациенты с плекситом). Слабость сохраняется в течение нескольких дней или недель, а затем постепенно регрессирует. Количество эпизодов острых параличей у больных с ННПС может варьировать от 1–2 до 10 на протяжении жизни. Первоначально восстановление полное, но оно происходит более медленно, чем при обычной компрессионной невропатии. В 10% случаев развития параличей происходит практически полное восстановление в течение первых суток. Однако для большинства больных более характерно отсроченное выздоровление – на протяжении нескольких недель и даже месяцев. Возможно неполное исчезновение симптоматики, резидуальный неврологический дефицит остается тяжелым примерно в 9% случаев. В результате повторяющихся эпизодов компрессионных невропатий может накапливаться резидуальный дефект. У многих больных помимо невропатии можно выявить признаки дистальной сенсомоторной полиневропатии (снижение чувствительности по типу носков и перчаток, выпадение ахилловых рефлексов), полую стопу с молоткообразной деформацией пальцев, которые со временем медленно нарастают и все более напоминают картину, характерную для болезни Шарко-Мари-Тута. Грубых трофических и вазомоторных нарушений обычно не бывает. Иногда присоединяется постурально-кинетический тремор, напоминающий эссенциальный [5].

Ядром классической клинической картины ННПС служат рецидивирующие мононевропатии, обусловленные повышенной чувствительностью нервов к сдавлению. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления – заболевание, начинающееся, как правило, на 2–3-м десятилетии жизни. Однако опи-

сано более раннее начало – в 4 года. Факторами, способствующими развитию параличей, служат кратковременные сдавления нервов: работа за письменным столом, при сидении нога на ногу, на корточках, при ношении тяжелого рюкзака, игре на скрипке, во сне на одном боку, при проведении наркоза, использовании компьютерной «мыши». В ряде случаев у новорожденных парезы от сдавления в качестве первого проявления ННПС расцениваются как «акушерские параличи» [6].

Самой важной и порой трудной диагностической проблемой является установление наследственной природы ННПС. У некоторых пациентов симптомы могут быть выражены настолько слабо, что они их просто игнорируют даже после получения положительных результатов анализа ДНК.

В настоящее время известны следующие фенотипические варианты ННПС:

1. Классический вариант с типичными эпизодами рецидивирующих мононевропатий.

2. Медленно прогрессирующая сенсомоторная невропатия, напоминающая хроническую приобретенную демиелинизирующую полинейропатию. Некоторые авторы отмечали на фоне генерализованной невропатии преимущественное вовлечение перонеальных нервов. Этот вариант можно дифференцировать с приобретенными демиелинизирующими невропатиями только на основании исследования биоптата нервов и ДНК-диагностики.

3. Прогрессирующая сенсорная невропатия. Описано несколько ее разновидностей: а) наличие транзиторных симптомов онемения и парестезий; б) наличие хронического синдрома карпального канала с вовлечением только чувствительных волокон; в) по типу прогрессирующей сенсорной невропатии.

4. Множественная мононевропатия. Данную форму ННПС необходимо дифференцировать с

мультифокальной моторной (аутоиммунной) невропатией, характеризующейся сочетанным поражением периферических нервов и ядер нервных клеток. Для мультифокальной моторной невропатии характерно наличие множественных блоков проведения, выявляемых при электромиографии.

5. Олигосимптомный вариант. Может имитировать любой вид туннельной невропатии, радикулопатию, паралич Белла.

6. Асимптомный вариант. Примерно у 40% и более больных с ННПС.

Учитывая многообразие фенотипических масок ННПС, основным методом диагностики, позволяющим провести скрининг больных по данному заболеванию, является анализ электронейромиографических (ЭНМГ) изменений с целью выявления субклинического и/или асимптомного поражения нервов. На ЭНМГ выявляется замедление или блокада проведения в одной или нескольких зонах компрессии, но нередко имеются и более распространенные изменения, выявляемые при исследовании интактных нервов [7].

Клинический случай

Пациент К., 13 лет, в апреле 2007 г. обратился в клинику с жалобами на остро развившуюся слабость в левой руке: ограничение активного разгибания в левом лучезапястном суставе и неловкость при выполнении движений, требующих мелкой моторики (застегивание пуговиц, надевание носков и т.д.). Жалобы появились после непродолжительного (30–40 мин.) вынужденного пребывания в позе с упором спинки стула в область левой подмышечной впадины. Данная симптоматика сохранялась в течение 2 нед. Также этого пациента беспокоили периодически неприятные ощущения в виде онемения в конечностях.

При сборе наследственного анамнеза выяснилось, что подобные нарушения возникали у родственников по мужской линии

(дед, отец и дядя ребенка), однако они за консультацией не обращались и не обследовались по причине самостоятельного купирования жалоб в течение нескольких часов или суток.

На момент осмотра отец ребенка предъявлял жалобы на частые онемения четвертого, пятого пальцев левой руки, зябкость пальцев рук и ног. При сдавлении тыла стопы возникала резкая боль с иррадиацией в коленный сустав (в связи с этим затруднено ношение коньков и лыжных ботинок). В неврологическом статусе – снижение силы в левой руке на 3–4 балла, грубее в дистальных отделах, сухожильные рефлексы живые, равные. Зона гипестезии по наружной поверхности плеча, предплечья и левой кисти, зона гипестезии на правой руке с уровня нижней трети предплечья, первого-третьего пальцев тыльной поверхности кисти, гипестезии медиальной поверхности голени с обеих сторон.

В неврологическом статусе нашего пациента – легкая гипоплазия левой половины лица, укорочение левой ноги на 0,7 см. Ограничение активных движений в левой кисти, снижение силы в разгибателях кисти слева до 1 балла, поза – «свисающая» кисть. Зона гипестезии болевой чувствительности по полоско-продольному типу по наружной поверхности плеча и предплечья, тыльной поверхности левой кисти первого и второго пальцев (зона иннервации лучевого нерва). Снижены карпорадиальный и разгибательно-локтевой рефлексы слева. Диффузная мышечная гипотония с преобладанием в левой руке.

При проведении стимуляционной ЭМГ (электромиографии) по моторным волокнам нервов верхних и нижних конечностей снижены амплитуды М-ответа при стимуляции левого лучевого и обоих большеберцовых нервов. Замедлена СРВ по правому срединному нерву на участке локтевого сгиба – запястья; правому локтевому

нерву на участке точки Эрба – латерального надмыщелка плеча; левому локтевому нерву на участке латерального надмыщелка плеча – запястья; обоим малоберцовым нервам на участке головки малоберцовой кости – голеностопного сустава; обоим большеберцовым нервам на участке подколенной ямки – медиальной лодыжки. Регистрируются выпадение F-волн при стимуляции левого срединного, правого локтевого и обоих малоберцовых нервов. Увеличена резидуальная и дистальная латентность М-ответа при стимуляции обоих срединных нервов. Левому локтевому нерву и обоим малоберцовым нервам. Повышен порог регистрации М-ответа при стимуляции большинства нервов.

При исследовании по сенсорным волокнам нервов верхних и нижних конечностей снижена амплитуда ответа с правого срединного, обоих локтевых, малоберцовых и икроножных нервов, замедлена СРВ по всем исследованным нервам, за исключением левого икроножного (по этому нерву на нижней границе нормы).

Данные проведенной стимуляционной ЭМГ свидетельствуют о генерализованном асимметричном поражении аксонов и миелина сенсорных и моторных волокон нервов верхних и нижних конечностей.

В клинике проведено лечение: витамины группы В, никотиновая кислота, прозерин, глиатилин, метионин, ноотропил, курс избирательного массажа, парафино-озокеритовые аппликации, электростимуляция разгибателей кисти, иглорефлексотерапия.

На фоне проводимого лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде нарастания силы в дистальной группе мышц левой руки, однако чувствительные нарушения сохранялись до момента выписки.

Катамнез (осмотр пациента К., 13 лет, в клинике через один год). Эпизодов острой слабости в конечностях и парестезии за время наблюдения не отмечалось

при сохранении обычного режима жизни. В неврологическом статусе пациента наблюдалось снижение силы в разгибателях кисти слева до 3–4 баллов, гипотрофия мышц левого предплечья на 1 см. Зона гипестезии болевой чувствительности отмечалась по полоско-продольному типу по наружной поверхности плеча и предплечья, тыльной поверхности левой кисти первого и второго пальцев (зона иннервации лучевого нерва). Снижены карпорадиальный и разгибательно-локтевой рефлекс слева. Представленный клинический случай иллюстрирует наследственную невропатию со склонностью к параличам от сдавления с

преимущественным поражением левого лучевого нерва в форме вялого пареза левой руки.

Таким образом, приведенный клинический случай, побудивший к изучению литературы по данной тематике, расширит диагностические рамки причин острых вялых параличей (ОВП) у детей. Это важно для практикующих врачей и для семьи ребенка с учетом его будущего. Переосмысление истинной патологии ОВП у ранее встречаемых пациентов позволяет усомниться в редкости этого заболевания в детском возрасте.

В медицине не предложены эффективные методы лечения наследственных невропатий. В данном

случае рекомендованы коррекция стиля жизни, ограничение физических нагрузок и профессиональная ориентация.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. ■

Список литературы

1. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство / О.С. Левин. – М.: МИА, 2005. – 495 с.
2. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects / F. Behse, F. Buchtal, F. Carlsen [et al.] // Brain. – 1972. – Vol. 95. – P. 777–794.
3. Трудности дифференциального диагноза наследственной невропатии у детей / Г.И. Золотарева, А.М. Хелимский, Т.Н. Проскокова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 65–67.
4. Chance P.P. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct genetic disorders / P.P. Chance // Neurology. – 1994. – Vol. 44. – P. 2253–2257.
5. Гончарова С.И. Наследственная невропатия Шарко-Мари-Тута: возможности нефармакологического лечения / С.И. Гончарова, Н.А. Шнайдер // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – №6. – С. 13–19.
6. Наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления: генетические основы, клинические проявления, диагностика / Н.В. Румянцева, Т.В. Осадчук, И.В. Наумчик [и др.] // Неврология и нейрохирургия Восточной Европы. – 2015. – №1 (25). – С. 49–61.
7. Куанова Л.Б. Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления / Л.Б. Куанова, Г.У. Ауэзова, Б.С. Алтаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – №1. – С. 95–96.

УДК 616.8-002.6-036.1

Особенности течения нейросифилиса на современном этапе. Описание клинического случая



В.А. Охлопков¹, Ю.А. Новиков^{1,2}, Ю.Т. Игнатиев³, М.Б. Кидалов³, Е.Н. Кравченко¹

¹ ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Омск

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск

В статье описывается клинический случай прогрессирующего паралича у женщины 45 лет. Дано подробное описание клинической картины заболевания, приведены результаты лабораторных исследований. Рассмотрены вопросы тактики ведения больных нейросифилисом.

Ключевые слова: нейросифилис, прогрессирующий паралич, нервная система, МРТ.

Features of the course of neurosyphilis at the present stage: clinical case.

V.A. Ohlopkov, Y.A. Novikov, Y.T. Ignatiev, M.B. Kidalov, E.N. Kravchenko

The article describes a medical case of progressive paralysis in 45 year-old women. The detailed description of clinical picture of disease and the results of laboratory studies are given. Questions of tactics of medical examination patients with neurosyphilis are discussed.

Keywords: neurosyphilis, progressive paralysis, nervous system, MRI.

Проблема сифилиса нервной системы является междисциплинарной и остается одной из важных в здравоохранении. Поражение центральной нервной системы при сифилисе часто имеет необратимый характер, влечет за собой потерю трудоспособности и наносит вред не только семьям больных, но и обществу в целом.

В прошлом больные нейросифилисом (НС) составляли 2/3 контингента неврологических стационаров [1]. С началом эры антибиотикотерапии случаи НС стали встречаться значительно реже, следствием чего было угасание интереса к этой проблеме. Однако с 90-х годов XX века, на фоне роста общей заболеваемости сифилисом, НС вновь заявил о себе. Опре-

деляющими причинами стали увеличение количества ВИЧ-инфицированных [2], применение дюранных препаратов пенициллина, не проникающих через гематоэнцефалических барьер [3]. В Российской Федерации это явилось прежде всего результатом эпидемии сифилиса в середине 90-х годов (заболеваемость сифилисом в 1997 г. составила 277,3 человека на 100 тыс. населения) [4], произошедшей на фоне дестабилизации социально-экономических условий. В настоящее время признаки инвазии *T. pallidum* в ЦНС отмечаются у 33–73% пациентов с ранними и поздними формами сифилиса [4]. Статистические данные по заболеваемости НС в Омской области в 2008–2014 гг. представлены на рис. 1.

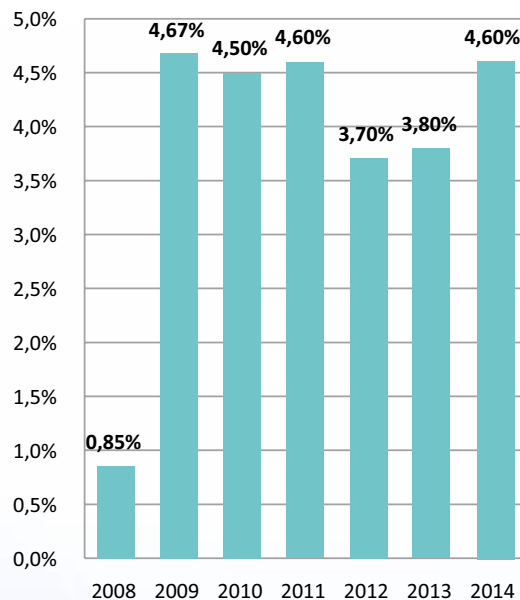


Рисунок 1. Заболеваемость нейросифилисом в Омской области (2008–2014 гг.)

По-разному оценивается в последние десятилетия и характер поражения ЦНС при сифилисе. По мнению некоторых авторов [3], поражение нервной системы при сифилисе протекает со сла-

бовыраженными клиническими проявлениями или асимптомно и может быть идентифицировано только в результате исследования ликвора. Другие не находят отличий от его течения в доантибиотическую эру с развитием гемипарезов, параличей, эпилептиформных припадков, нарушений речи. Указывается также и на преобладание у больных НС поражения органов зрения и слуха [4].

Согласно современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), НС рассматривается в следующих вариантах: клинически манифестный НС (A52.1), асимптомный (A52.2), НС неуточненный (A52.3). Эта классификация не адаптирована к существующей в нашей стране клинической классификации НС, учитывающей давность сифилитической инфекции, характер патоморфоза, ведущие клинические проявления изменений в нервной системе и подразделяющей НС на ранние и поздние формы [5].

В основе этих форм лежит единый динамический процесс с преобладанием тех или иных воспалительно-дистрофических явлений. При раннем НС поражается мезенхима мозговых оболочек и сосудов, а при позднем – паренхима – поражения нервных клеток, нервных волокон и глии. К ранним формам относятся случаи развития сифилиса нервной системы до 5 лет от начала заболевания, а к поздним – более давние. При этом известны случаи развития ранних форм НС через 5 лет с момента заболевания, а спинной сухотки и прогрессивного паралича – в относительно раннем периоде [6].

Прогрессивный паралич представляет собой хронический прогрессирующий менингоэнцефалит, развивающийся постепенно с пиком заболеваемости в 10–20 лет после инфицирования у 3–5% больных сифилисом. Чаще всего заболевают мужчины в возрасте 30–45 лет.

В основе прогрессивного пара-

лича лежит поражение вещества головного мозга, чаще в области передней коры, возникающее на почве воспалительных изменений мелких сосудов, главным образом капилляров головного мозга, а также мозжечка и центрального серого ядра. В результате дегенеративные изменения приводят к атрофии клеток, целых клеточных слоев, преимущественно в коре головного мозга, что проявляется в истончении извилин [7].

Клиническая картина прогрессивного паралича складывается из нарушений психики, различных неврологических симптомов и данных лабораторного исследования.

В начальной стадии наблюдаются расстройства психики, которые почти всегда сопровождаются положительными стандартными серологическими реакциями крови (95–98% случаев) и ликвора (100% случаев); неврологические симптомы могут появиться позже.

К ранним психическим симптомам относятся: изменение личности, нарушение памяти, счета, письма, речи. В начальной стадии прогрессивного паралича психические нарушения выражены нерезко и могут напоминать клинику алкогольной энцефалопатии.

К неврологическим симптомам относятся зрачковые расстройства, симптом Аргайла-Робертсона, нарушение чувствительности и двигательной сферы, эпилептиформные припадки, анизорефлексия.

В манифестирующем периоде заболевания отмечаются полный распад личности, деградация, резко выраженное прогрессирующее слабоумие, различные формы бреда, галлюцинации, кахексия [7, 8].

В заключительной стадии развития различают четыре формы прогрессивного паралича: дементную, экспансивную, ажитированную и депрессивную.

Дементная форма клинически проявляется апатией, снижением интеллекта, а затем прогрессирующей деменцией. Экспансивная

форма характеризуется эйфорией, бредом величия, психомоторной активностью с постепенным распадом психики, а ажитированная форма близка к экспансивной, но выражается склонностью к разрушительным поступкам. Для депрессивной формы характерны подавленность, тревога и ипохондрический бред.

Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение и заканчивается летально без лечения через 3–5 лет [7, 8].

Далее представлен клинический случай прогрессивного паралича у молодой женщины, находившейся на лечении в венерологическом отделении БУЗОО «ККВД».

Пациентка С., 45 лет находилась на стационарном лечении в венерологическом отделении БУЗОО «ККВД» с диагнозом: Нейросифилис с симптомами. Прогрессивный паралич (A52.1), с 15.01.16. по 08.02.16. (I курс лечения) и с 24.02.16 по 09.03.16 (II курс лечения).

Жалобы при поступлении: на снижение памяти, лабильность настроения, раздражительность, плаксивость.

Anamnesis morbi: Считает себя больной около 4–5 месяцев, когда впервые стала отмечать снижение настроения, плаксивость, раздражительность, в связи с чем обратилась к неврологу по месту жительства. Впервые больная была выявлена по положительному результату крови на сифилис при обследовании неврологом поликлиники МСЧ №9 для плановой госпитализации в стационар. Консультирована дерматовенерологом п/о №5 БУЗОО «ККВД». Направлена в венерологическое отделение БУЗОО «ККВД» для обследования и лечения.

Anamnesis vitae: Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Хронические соматические заболевания: не обследована. Травмы: ЗЧМТ в 1989 г. Операций, гемотрансфузий не было. Аллергологический анамнез не знает. Менопауза 5 месяцев.

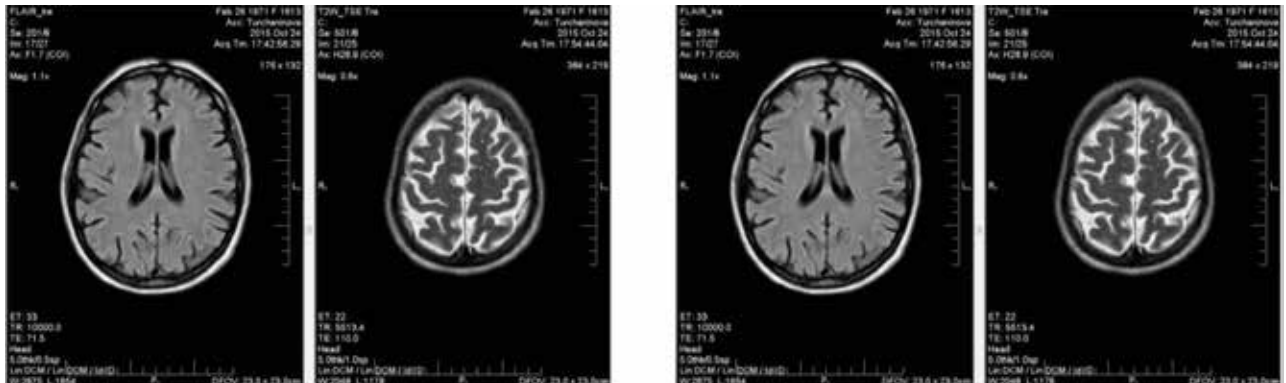


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациентки с нейросифилисом. Проявление сосудистой энцефалопатии. T2-взвешенные изображения в аксиальной и коронарной проекциях. Расширены боковые желудочки. Расширены субарахноидальные пространства полушарий головного мозга, расширены латеральные борозды. Признаки церебральной субатрофии

Беременность 1, выкидыш 1. Образование средне-специальное. Не замужем. Не судима. Не донор. Курит. Алкоголем не злоупотребляет. Употребление наркотиков отрицает.

Status praesens: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное. Питание достаточное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 68 уд. в мин. АД 125/85 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезёнка не пальпируется. Периферических отеков нет. Следов от внутривенных инъекций нет. Перианальная область без особенностей.

Status specialis: Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, свободны от специфических высыпаний.

Status genitalis: Наружные половые органы сформированы правильно. Оволосение по женскому типу. Большие и малые половые губы, уретра, бартолиниевы железы не воспалены, свободных выделений нет. Слизистая влагалища, шейки матки без воспалительных явлений, выделения в сводах белеватые, умеренные. Придатки не пальпируются.

Осмотр специалистов

Невролог. Неврологический статус: объективно сознание ясное, контактна. Плохо ориентируется в окружающем пространстве и времени. Менингеальные сим-

птомы отсутствуют. Мышечный тонус понижен. Зрачки: D=S. При исследовании реакции зрачков на свет отмечается симптом Аргайла-Робертсона. Черепные нервы без патологии. Глубокие рефлексы на руках D>S средней живности. Коленные D>S оживленные. Ахилловы D>S средней живности. Чувствительность: четких расстройств поверхностной и болевой чувствительности не выявлено. В позе Ромберга неустойчива, сенситивная атаксия. Диагноз: Нейросифилис с множественными симптомами. Прогрессивный паралич.

Терапевт. Специфической патологии не выявлено. **Окулист.** Специфической патологии не выявлено.

Данные лабораторных исследований:

Общеклинические методы исследования патологии не выявили.

ИФА на сифилис (суммарные антитела) от 04.01.16. положит.

ИФА IgM отриц., ИФА IgG + (1:5120) от 04.01.16.

РМП от 04.01.16. 3+ (1:8)

РИФ от 11.01.16. 3+ (1:400)

РПГА от 18.01.16. 4+ (1:10240)

Ликвор от 21.01.16: уд. вес 1009, прозр., бесцв., рН 7,3, белок 0,3 г/л, цитоз 17 в мм³, р-ия Нонне-Апельта +, РМП 1+ (1:2), ИФА IgM отриц., IgG + (1:256), РИФц 4+, РПГА 4+ (1:1024).

Данные инструментальных исследований

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 31.10.2015 г. – рисунок 2.

Больной было назначено специфическое лечение: пенициллина натриевая соль по 12 млн. ЕД в 400 мл физ. р-ра капельно через 12 часов в течение 14 дней и через 2 недели повторный курс в той же дозировке. Для превенции обострения психотической симптоматики на фоне специфического лечения в начале терапии пациентка получал дексаметазон по 0,008 в/м 1 раз в день №3. Пациентка находится на клинико-серологическом контроле.

Заключение

В настоящее время в связи с увеличением частоты поздних форм сифилиса и тенденций к нарастанию уровня заболеваемости нейросифилисом внимания требует соблюдение алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов дерматовенерологических, неврологических, психиатрических стационаров при наличии у них нарушений функции центральной и периферической нервной системы, органов зрения и слуха, независимо от давности предполагаемого заражения. Поскольку нейросифилис является междисциплинарной проблемой, необходимо комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов с участием врачей разного профиля: дерматовенерологов, неврологов, психиатров, наркологов, офтальмологов и т.д. ■

Список литературы находится в редакции



Полувековой опыт использования нейролептиков–бензамидов в психиатрии и соматической медицине (на примере сульпирида)



Д.С. Данилов

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва
Научно-образовательный клинический центр «Психическое здоровье» ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Аналитический обзор литературы посвящен описанию возможностей использования нейролептиков–бензамидов (на примере сульпирида) в практике психиатра и интерниста. Приводится историческая справка о появлении сульпирида и других нейролептиков–бензамидов и общая характеристика этой группы лекарственных средств. Обсуждается механизм действия сульпирида и его отличия от механизма действия других нейролептиков. Проводится критический анализ эффективности применения сульпирида (в качестве монотерапии и комбинированной терапии) при различных заболеваниях. Делается вывод о рациональности использования сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств, психосоматических заболеваний и болезней зависимости. Представленные данные вызовут интерес у врачей различных специальностей.

Одним из значимых событий для медицины XX века стало создание психотропных препаратов, а среди них антипсихотических средств (нейролептиков). Значение «нейролептической эры» трудно переоценить. Появление нейролептиков позволило кардинально изменить судьбу больных, традиционно находящихся под патронажем психиатров (шизофрения, аффективные психозы, органические психозы и др.), и пациентов, лечение которых проводят врачи различных специальностей (невроты, психосоматические заболевания). История нейролептиков наполнена целым рядом переломных событий (создание первых нейролептиков, появление высокопотентных антипсихотических средств, введение их пролонгированных форм, синтез клозапина и «клозапиноподобных» соединений и др.). Одним из этих событий стало появление нейролептиков группы производных

бензамида. Механизм действия и профиль клинической активности некоторых их представителей (сульпирид) столь уникальны, что привлекают большое внимание исследователей до сих пор и заслуживают повторного описания на современном этапе развития психофармакологии и психофармакотерапии.

Первое упоминание о сульпириде появилось в 1967 году во Франции в статье Justin-Besançon L. и соавт. «Химическое строение и биологические возможности сульпирида» на страницах «Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences». Двумя годами позже в журнале «Semaine des Hôpitaux» Borenstein P. и соавт. описали психотропные эффекты этого нейролептика, а Cornet A. и соавт. представили данные о его эффективности при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта (пептической язве).

В последующие десятилетия число исследований, посвященных применению сульпирида в медицине, стремительно увеличивалось. В базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США представлено около 1050 исследований, в которых изучались химические, нейробиологические или клинические характеристики сульпирида. Интерес к этому нейролептику не ослабевает и в настоящее время. Это находит отражение в регулярной публикации данных оригинальных исследований, обобщающих или аналитических обзоров [6, 10, 14, 21, 26, 27, 45, 71, 81, 83]. За последнее десятилетие в российской периодической печати было опубликовано более 30 работ, посвященных применению сульпирида в клинической практике при лечении психических и соматических заболеваний.

Таблица 1. Фармакологические группы производных бензамида и их представители¹

Антипсихотические средства ²	Прокинетики/противорвотные средства
Амисульприд	Метоклопрамид
Сульприд	Итоприд
Тиаприд	Цизаприд
Вералиприд ^{3,4}	Ализаприд
Левосульприд	Бромоприд
Немонаприд	Триметобензамид
Раклоприд	Цинитаприд
Ремоксиприд ⁵	
Сультоприд	

Примечание. ¹ – разделение бензамидов на антипсихотические и прокинетики несколько условно. Например, нейролептики сульприд или левосульприд обладают выраженным прокинети́ческим действием и используются в гастроэнтерологии, а некоторые прокинети́ческие средства (метоклопрамид) обладают слабой психотропной активностью.

² – нейролептики сульприд и левосульприд имеют одинаковую химическую структуру, но различную оптическую изомерию. Сульприд состоит из рацемической смеси D- (правовращающийся) и L- (левовращающийся) стереоизомеров. Левосульприд представляет собой L-изомер сульприда и обладает большей психотропной активностью. Другие нейролептики – производные бензамида имеют различное химическое строение.

³ – курсивом выделены международные названия нейролептиков, не зарегистрированных в России.

⁴ – вералиприд широко использовался в некоторых европейских странах для лечения вазомоторных нарушений, возникающих в период менопаузы. В 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало снять этот нейролептик с производства из-за невысокой эффективности и ряда побочных эффектов (неврологические расстройства, гиперпролактинемия и замедление сердечной проводимости). Несмотря на это, вералиприд до сих пор успешно применяется в Мексике [54].

⁵ – ремоксиприд использовался для лечения шизофрении в ряде европейских стран в 90 гг. XX в. и был снят с производства из-за описания редких случаев (1/10000) развития апластической анемии [50].

Создание сульприда стало заметным этапом в развитии психофармакологии и психофармакотерапии. Уже первые исследования показали его выгодные отличия от нейролептиков, доступных для применения в 60 гг. XX века (фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены). Было высказано мнение, что сульприд обладает двойным механизмом действия (активирующий эффект в низких дозах и антипсихотический эффект в высоких дозах) и тимоаналептической активностью (антидепрессивный и психостимулирующий эффекты). Эти свойства позволили выделить сульприд среди других антипсихотических средств и обозначить его как средство «биполярного действия» и «тимонейролептик». Столь же примечательным отличием от нейролептиков, известных в 60 гг. XX в., стало отсутствие у сульприда выраженного влияния на неврологическую сферу. Поэтому вскоре сульприд был отнесен к группе атипичных антипсихотических средств¹ (наряду с

клозапином и тиоридазином²). Перечисленные особенности позволили сульприду выдержать испытание временем. Он до сих пор широко используется в Европе, Японии и ЮАР³ при лечении различных психических расстройств и некоторых соматических заболеваний, тогда как многие нейролептики – «ровесники» сульприда – стали применяться ограниченно или полностью перестали использоваться.

Появление сульприда стало одним из первых шагов в создании лекарственных средств – производных бензамида. Хотя некоторые авторы называют сульприд «первым бензамидом» [19, 21], история введения в клиническую практику этой группы препаратов началась несколькими годами ранее. В 1964 году появился метоклопрамид, который стал применяться в общей медицине в качестве прокинети́че-

ского⁴ и противорвотного средства. В наши дни группа бензамидов многочисленна и представлена различными нейролептиками и прокинети́ческими/противорвотными средствами (табл. 1). Некоторые соединения, структурно сходные с бензамидами, обладают выраженным анальгезирующим эффектом (салициламид, этензамид) или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов (энтинонат). Российскими психиатрами накоплен большой опыт применения нейролептиков-бензамидов: сульприда, тиаприда и сультоприда⁵. В 2004 г. на отечественном рынке появился новый нейролептик амисульприд (применяется в Европе с 1987 г.), схожий по клиническому и нейрoхимическому действию с родоначальником всей группы – сульпридом. За рубежом для применения доступен левосульприд, представляющий собой L- (левовращающийся) стереоизомер сульприда, и немонаприд (в Японии).

Механизм действия сульприда, подобно нейрoхимической ак-

¹ В настоящее время «атипичность» сульприда является предметом дискуссии из-за отсутствия неопровержимых доказательств его влияния на дефицитарную симптоматику при шизофрении [19]. Однако известно, что эти доказательства отсутствуют в отношении многих других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.).

² В 60–70 гг. XX в. также тиоридазин причислялся к атипичным нейролептикам из-за редких неврологических нарушений, появляющихся при его применении.

³ Сульприд не был разрешен для применения в странах Северной Америки. Таким образом, он разделит судьбу некоторых других психотропных средств, созданных преимущественно во Франции (амисульприда, тианептина, флувоксамина).

⁴ Прокинети́ческое действие – способность координировать моторику желудочно-кишечного тракта.

⁵ В настоящее время в России не используется.



тивности других нейролептиков, связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Однако считается, что сульпириду присущи некоторые выдающиеся отличия: 1) избирательное сродство к рецепторам дофамина и отсутствие влияния на рецепторы других нейромедиаторных систем (серотонинергической, холинергической, адренергической и др.); 2) стимуляция дофаминергической передачи при использовании низких доз и ее подавление при применении высоких доз (двухкомпонентный механизм действия); 3) сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте. Эти особенности определяют уникальность психотропной и соматотропной активности сульпирида.

Сродство сульпирида к дофаминовым рецепторам (D-рецепторам) головного мозга зависит от величины применяемой дозы. В высоких дозах (выше 600–800 мг/сут.) сульпирид блокирует постсинаптические D₂Long-рецепторы и снижает активность дофаминергической системы. Это явление и последующие нейрохимические адаптационные перестройки клинически проявляются ослаблением продуктивной психопатологической симптоматики. По силе аффинитета к D₂Long-рецепторам сульпирид приближается к мощным инцизивным нейролептикам (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), что косвенно свидетельствует о его высокой антипсихотической активности. Применение сульпирида в низких и средних дозах (ниже 600–800 мг/сут.⁶) приводит к преимущественной блокаде пресинаптических D-ауторецепторов⁷ (D₂Short- и D₃-рецепторы [51]), усилению вы-

броса дофамина в синаптическую щель и активации дофаминергической передачи. Клинически это проявляется антинегативным и дезингибирующим (ослабление тяжести негативной симптоматики у больных шизофренией), стимулирующим (активизация больных с астенией и депрессией) и антидепрессивным [58, 84] действием. Наличие этих эффектов приближает сульпирид к другим дезингибирующим нейролептикам (пимозид, пипотиазин), за тем исключением, что последние не обладают антидепрессивной активностью.

Наряду с представленными данными необходимо отметить, что механизм действия сульпирида изучен недостаточно. Например, до конца не ясна причина столь редкого развития при его приеме неврологических расстройств (около 13%⁸ [47]), несмотря на высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам (схожий с галоперидолом) и отсутствие холинолитической активности⁹. Низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на структуры мозга (незначительное влияние на дофаминергическую систему нигростриального тракта [88]), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов, и плохим проникновением сульпирида через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на распространенное мнение об избирательном влиянии сульпирида на структуры мозга (сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте), причина подобной селективности действия неясна. До конца не изучено значение блокады сульпиридом

D₄-рецепторов [53], его влияния на γ-гидроксibuтиратные рецепторы (GHB-рецепторы) [70, 80] и модулирующего действия на ГАМКергическую систему (за счет блокады пресинаптических D-рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах) [63]. Возможно, эти нейрохимические эффекты вносят вклад в антипсихотическое или антинегативное действие терапии.

Одновременно с центральным дофаминергическим действием большое значение в развитии клинических эффектов имеет способность сульпирида блокировать дофаминовые D₂-рецепторы вегетативной нервной системы (преимущественно в желудочно-кишечном тракте). Такое периферическое нейрохимическое действие проявляется нормализацией моторики желудка, кишечника и желчного пузыря (прокинетический эффект). Прокинетический эффект сульпирида выгодно дополняется его центральным противорвотным действием (вследствие блокады дофаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра головного мозга) и протективным влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Эти свойства позволяют применять сульпирид в гастроэнтерологии.

В отличие от многих нейролептиков сульпирид не взаимодействует с центральными и периферическими серотониновыми (HT)¹⁰, мускариновыми (M), гистаминовыми (H) и адренергическими (α) рецепторами. Эта особенность объясняет редкость возникновения при приеме сульпирида некоторых побочных эффектов, столь характерных для терапии другими нейролептиками (ортостатическая гипотензия, аритмии, сухость слизистых, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации

⁶ Реже в качестве «проговой» дозы сульпирида, разделяющей стимулирующее и антипсихотическое действие, называется доза величиной 150 мг/сут. [21] или 300 мг/сут. [16].

⁷ В высоких дозах (выше 800 мг/сут.) сульпирид также блокирует D-ауторецепторы, однако стимуляция дофаминергической системы в этом случае полностью компенсируется блокадой постсинаптических D2-рецепторов.

⁸ При повышении дозы сульпирида до 2000 мг/сут. и выше или при наличии органического поражения головного мозга частота неврологических нарушений резко увеличивается.

⁹ Холинолитическая активность некоторых нейролептиков, например, хлорпромазина, корректирует дефицит дофамина в нигростриальном тракте и ослабляет нейролептические неврологические нарушения.

¹⁰ В отличие от сульпирида производные бензамиды с избирательным прокинетическим действием (метоклопрамид, цизаприд) обладают периферической серотонинергической активностью. Метоклопрамид отличается смешанным действием, блокируя дофаминовые и стимулируя серотониновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Цизаприд обладает избирательным серотонинергическим действием, стимулируя 5HT3- и 5HT4-рецепторы желудка и кишечника.

ции, усиление аппетита и др.). По этой же причине сульпирид лишен седативного и снотворного действия, что, однако, ограничивает его применение при возбуждении и выраженной тревоге у психических больных.

Большой интерес представляет сопоставление профилей нейрохимической активности сульпирида и одного из последних нейролептиков из группы бензамидов – амисульприда. Оно свидетельствует об идентичном влиянии обоих средств на различные нейромедиаторные системы головного мозга (табл. 2). Этот факт косвенно доказывает схожесть спектров и силы их клинических эффектов (т.е. их взаимозаменяемость). Вероятно, поэтому, некоторые авторы при планировании исследований клинической активности различных нейролептиков объединяют больных, принимающих сульпирид и амисульприд в одну группу [56, 60]. Справедливости ради необходимо отметить, что психиатры-практики иногда высказывают мнение о большей антипсихотической активности амисульприда (по сравнению с сульпиридом). Однако эта точка зрения пока не имеет доказательного подкрепления из-за отсутствия данных клинических исследований сравнения сульпирида и амисульприда (в т.ч. проведенных с учетом принципов доказательной медицины). Сложившаяся ситуация парадоксальна с учетом наличия множества сравнительных исследований амисульприда и других нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). Нельзя исключить, что отсутствие сравнительных исследований терапевтических эффектов амисульприда и сульпирида объясняется проблемой конфликта интересов в фармацевтической отрасли. Таким образом, остается актуальным мнение, высказанное почти 10 лет назад: «материалов сравнительных исследований сульпирида и амисульприда в литературе обнаружить не удалось, а реальные различия между ними (кроме 8-кратной разницы в

Таблица 2. Сравнение нейрохимической активности сульпирида и амисульприда (обобщение данных [12, 91–93])

Рецептор	Препарат	
	Сульпирид	Амисульприд
D ₁	–	–
D ₂	+++	+++
D ₃	++	+++
D ₄	++	++
D ₅	–	–
5-HT	–	–
M ₁	–	–
α	–	–
H ₁	–	–

Примечание. «–» – очень низкая активность или ее отсутствие; «+» – низкая активность; «++» – умеренная активность; «+++» – высокая активность.

стоимости курсового лечения средними терапевтическими дозами¹¹) представляются минимальными» [39]. С момента опубликования этих данных было проведено лишь несколько сравнительных исследований эффективности сульпирида и амисульприда. Результаты одного из них свидетельствуют о неопределенности различия эффективности обоих нейролептиков при лечении синдрома Жиль де ля Туретта [74]. Данные, полученные в другом исследовании, показывают равенство эффективности и переносимости комбинированной терапии амисульпридом (400 мг/сут.) и сульпиридом (800 мг/сут.) и монотерапии амисульпридом (800 мг/сут.) у больных шизофренией в период острых приступов [68].

Сочетание в спектре клинической активности сульпирида антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов определяет возможность его применения для лечения широкого круга психических заболеваний (шизофрения, аффективная патология, неврозы, болезни зависимости, тики и пр.). «Мягкость»

психотропного действия и благоприятное соматотропное влияние (хорошая переносимость, лечебное воздействие на некоторые соматические функции, отсутствие печеночного метаболизма) позволяют использовать сульпирид в общесоматической сети (гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, дерматология, неврология) для лечения психосоматических расстройств и психопатологической симптоматики, возникающей вследствие соматической патологии.

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при лечении шизофрении. Терапия высокими дозами сульпирида (выше 1000 мг/сут.) сопровождается развитием выраженного антипсихотического действия (сопоставимого с силой инцизивного действия при применении трифлуоперазина, галоперидола и зуклопентиксола [55, 59, 61, 69, 75]). Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие при лечении высокими дозами сульпирида направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [2, 45, 55, 73]. Эти свойства определяют возможность применения сульпирида при шизофрении, проявляющейся

¹¹ В настоящее время эта «разница» характеризуется другими величинами, поскольку в последнее десятилетие стали доступны несколько генериков амисульприда и многие генерики сульпирида.



расстройствами психотического уровня (шубообразная и рекуррентная формы, типичная форма непрерывной параноидной шизофрении). С другой стороны, слабая выраженность седативного, антикататонического и антигепбренического эффектов не позволяют широко использовать препарат при непрерывной шизофрении с выраженным прогрессивным течением и в случаях резкого психомоторного возбуждения. Также приходится признать недостаточность силы инцизивного действия сульпирида при лечении этих форм шизофрении.

В низких (менее 400 мг/сут.) и средних (400–800 мг/сут.) дозах сульпирид эффективен при лечении продуктивной симптоматики невротического регистра и негативных расстройств. Такой спектр психотропной активности определяет возможность применения сульпирида при вялотекущей и простой шизофрении, в период ремиссий шизофрении, протекающей приступообразно. При лечении этих форм заболевания сульпирид значительно ослабляет тяжесть obsessions и фобий, небредовой ипохондрии, соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (в сочетании с антидепрессантами) и псевдоастенической симптоматики [12, 20, 34, 77]. Применение сульпирида также приводит к ослаблению тревоги в рамках различных симптомокомплексов в структуре шизофрении [34, 73], хотя с этим мнением соглашаются не все авторы. Некоторые расценивают «анксиолитический» эффект сульпирида как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы [45].

Особого обсуждения требует способность сульпирида ослаблять проявления депрессии у больных шизофренией. Наличие у сульпирида тимоаналептического действия было отмечено сразу после его введения в клиническую практику. В этой связи он выделяется в отдельную группу антипсихотических средств, обозначаемых как «тимонейролептики». Среди

показаний к применению сульпирида называются депрессивно-параноидный синдром при приступообразных формах шизофрении и субдепрессия при вялотекущей шизофрении [2]. В этих случаях терапия приводит к гармоничному ослаблению аффективной и иной продуктивной симптоматики. Однако наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. Точилон В.А. и соавт. (1998) указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома, т.е. является вторичным эффектом. Также предполагается возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

Многие исследования демонстрируют высокую эффективность сульпирида при лечении негативных расстройств в структуре шизофрении. Особенно это относится к симптомам эмоционально-волевого снижения (пассивность, эмоциональная отгороженность). Показано, что терапия сульпиридом приводит к большему их ослаблению, чем лечение типичными нейролептиками [48, 62], а низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз [48, 79, 87]. Однако до сих пор не ясно, эффективен ли сульпирид в отношении первичных негативных (дефицитарных) расстройств, или активизация больных связана с ослаблением тяжести вторичной негативной симптоматики (ослабление депрессии или неврологических расстройств, вызванных предшествующим приемом других нейролептиков).

Сульпирид применяется для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией. Общеизвестно, что традиционно для этого используется нейролептик клозапин, однако, его эффективность небеспредельна. Наблюдаются случаи, при которых даже длительная терапия высоки-

ми дозами клозапина не приносит ожидаемого эффекта. В ряде исследований показано, что применение у таких пациентов комбинации клозапина и производных бензамидов (сульпирид или амисульприд) более эффективно, чем монотерапия клозапином [49, 85, 90]. Высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что слабое влияние на дофаминовую систему клозапина восполняется мощной антидофаминергической активностью сульпирида [66]. Одновременно сочетание сульпирида (или амисульприда) и клозапина ослабляет гиперсаливацию, вызванную приемом клозапина.

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности сульпирида при лечении шизофрении, необходимо остановиться на спорности некоторых вопросов. Важно отметить немногочисленность слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности сульпирида. Omori I. и соавт. (2009) обнаружили всего 2 строго спланированных исследования [78]. Обобщение их результатов не позволяет определенно судить о превосходстве сульпирида над плацебо. Данные систематического Кокрейновского обзора, проведенного с учетом принципов доказательной медицины, свидетельствуют об отсутствии неоспоримых доказательств различия эффективности сульпирида и других нейролептиков при лечении продуктивных и негативных расстройств [86]. Часть исследований демонстрируют равное ослабление продуктивных расстройств при применении сульпирида и высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин) [55, 59, 61, 75]. В других исследованиях, напротив, показана равная эффективность сульпирида и низкопотентных типичных антипсихотических средств (хлорпромазин) [48, 62, 92].

Наличие у сульпирида тимоаналептического эффекта определяет возможность его использования для лечения аффективных расстройств. Сочетание в спектре



активности сульпирида тимоаналептических и антипсихотических свойств позволяет одновременно ослабить проявления классической депрессивной триады и «дополнительных» продуктивных расстройств, сопровождающих пониженное настроение (навязчивость, ипохондрия, деперсонализация, тревога и др.).

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при терапии эндогенных и реактивных депрессий. Отмечается даже, что его эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Однако более широко распространено мнение, что антидепрессивный эффект сульпирида не столь выражен. Его применение наиболее полезно при депрессиях легкой и средней тяжести: маскированных депрессиях, субдепрессиях при биполярном расстройстве, дистимиях, инволюционных и сосудистых субдепрессиях [10, 45, 82]. Сульпирид малоэффективен при тяжелых депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза (биполярное аффективное расстройство). В этих случаях ослабление психопатологических расстройств наблюдается в меньшей степени, чем при лечении amitриптилином [89], хотя комбинация антидепрессантов с сульпиридом может способствовать преодолению терапевтической резистентности [45].

Накопленные данные свидетельствуют о различии эффективности сульпирида при различных вариантах депрессивного синдрома. Наибольшее улучшение состояния наблюдается у больных с апатическими, астеническими и тревожными депрессиями [26, 45]. В этих случаях эффективность терапии определяется выгодным сочетанием в спектре действия сульпирида антидепрессивного, активирующего и анксиолитического эффектов. По мнению Смугевича А.Б. (2001), сульпирид эффективен при депрессии с идеаторным возбуждением (в комбинации с антидепрессантами) [32,

33]. Двухкомпонентность действия сульпирида имеет значение при дифференцированной терапии апатических (адинамических, астенических) или тревожных депрессий.

Традиции отечественной психиатрии не предполагают применение сульпирида в качестве монотерапии депрессий. Обычно он используется в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности. По некоторым данным, комбинация селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин) и сульпирида способствует более быстрому наступлению терапевтического эффекта, гармонизации антидепрессивного и усилению вегетостабилизирующего действия, уменьшению тяжести «серотониновых» побочных эффектов, предотвращению развития терапевтической резистентности [42, 93]. Есть сообщения о пользе сочетания тианептина и сульпирида при лечении легких эндогенных депрессий, субдепрессий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, соматизированной депрессии [30, 36]. Смугевич А.Б. (2001) рекомендует использовать комбинацию антидепрессантов и сульпирида при депрессии с ипохондрическими идеями, бредом ревности. Сульпирид также применяется для коррекции патохарактерологических нарушений, развивающихся при длительном течении некоторых реактивных депрессий (сверхценные образования в виде идеализации объекта утраты, «одержимости скорбью», «борьбы за справедливое наказание виновников несчастья») [11].

Уже вскоре после введения сульпирида в клиническую практику появились данные об эффективности его применения при пограничных психических расстройствах. В наши дни сульпирид широко используется для лечения психосоматических заболеваний и психических расстройств невротического регистра, сопровождающих соматическую патологию.

По мнению Снедкова Е.В. (2006), «безошибочными предикторами высокой эффективности» сульпирида и других замещенных бензамидов являются «астенический фон, анергическая депрессия, адинамия, картины растерянности и астенической спутанности, бледность лица, «мраморные» ладони, тенденция к брадикардии, аритмии и гипотонии». Несмотря на то что представленное описание довольно размыто, лишено нозологической принадлежности и неполно, оно подчеркивает направленность действия сульпирида на расстройства невротического уровня и связанные с ними вегетативные нарушения. Некоторые авторы называют сульпирид «непревзойденным препаратом» при лечении патологии этого круга [41]. Показано, что эффективность сульпирида у таких больных сопоставима или даже превосходит эффективность транквилизаторов и некоторых других нейролептиков [72, 76, 91].

Механизм действия сульпирида при лечении различных психосоматических заболеваний является предметом дискуссии. Вероятно, такая терапия влияет на патогенез этих расстройств благодаря психотропной активности (ослабление тревоги, улучшение настроения, снижение восприимчивости к стрессам) и лечебным периферическим эффектам на внутренние органы. Также высказано мнение, что эффективность сульпирида связана с улучшением взаимодействия между полушариями головного мозга и ослаблением алекситимии¹² [19].

Наиболее часто сульпирид применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции желудочно-кишечного тракта. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ис-

¹² Некоторые авторы рассматривают алекситимию в качестве фактора риска развития психосоматических заболеваний. Одна из гипотез формирования алекситимии предполагает наличие у алекситимиков «функциональной комиссуротомии», т.е. нарушения взаимосвязи между полушариями головного мозга [65]. Другие исследователи называют это предположение «спекулятивным» [4].



пользуется выгодное сочетание психотропных и прокинетических свойств препарата. Центральным механизмом действия сульпирида считается ослабление восприимчивости к внешним стрессовым факторам [8], играющим важную роль в развитии язвенной болезни. Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на желудочно-кишечный тракт. Терапия способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет явление гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов [44, 95, 96]. Высказано предположение (нуждающееся, однако, в подтверждении), что эффективность сульпирида при язвенной болезни связана с усилением выработки соматотропного гормона в гипофизе, который усиливает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие анаболических свойств [41]. Эффективность сульпирида при язвенной болезни подтверждена в целом ряде открытых и слепых исследований (обычно в комплексной терапии с антацидами, блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов и другими средствами).

Сульпирид широко используется для лечения синдрома раздраженной толстой кишки. По оценкам психиатров, его эффективность высока и превосходит эффективность стандартной терапии, назначаемой интернистами. Благодаря психотропному, прокинетическому и противорвотному эффектам применение сульпирида снижает тяжесть психопатологической симптоматики, являющейся причиной или следствием соматической дисфункции (неврозы, расстройства личности, в т.ч. ипохондрическое развитие, депрессия, вялотекущая шизофрения), улучшает функцию желудочно-кишечного тракта, ослабляет болевые ощущения [13, 17, 37]. Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных (без дополни-

тельного назначения лекарственных средств) [18]. Гастроэнтерологи, придающие большое значение в развитии синдрома раздраженной толстой кишки соматическим и бактериальным факторам, активно используют сульпирид в составе комплексной терапии (в сочетании со спазмолитиками, анальгетиками, антибактериальными средствами, пробиотиками и другими препаратами) [7, 23].

Сульпирид используется для лечения психических расстройств невротического регистра, развивающихся вследствие соматических заболеваний. Продемонстрирована его высокая эффективность (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и депрессии у больных ишемической болезнью сердца (в т.ч. инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, кожными¹³ заболеваниями [1, 9, 22, 35, 38, 43, 57]. В неврологии сульпирид используется для коррекции психических расстройств невротического уровня коморбидных неврологическим заболеваниям. Вейном А.М. и соавт. показана эффективность сульпирида при лечении мигрени, сочетающейся с тревогой и депрессией [5]. Сульпирид эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохондрия), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у больных, перенесших операцию на сердце [31]. Неоспоримым преимуществом сульпирида у таких больных является отсутствие влияния на уровень артериального давления и сердечную проводимость.

При классических формах неврозов сульпирид применяется не столь часто, как при психосоматической патологии, поскольку в этих случаях используются методы большей патогенетической направленности (психотерапия,

¹³ В литературе есть единичные наблюдения эффективности сульпирида при дерматозной форме [67].

транквилизаторы, серотонинергические антидепрессанты). Обычно сульпирид применяется для ослабления тревоги, например, при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [46]. Однако, по мнению Точилова В.А. и соавт. (1998), сульпирид эффективен лишь при тревоге в структуре астенического симптомокомплекса и малоэффективен при тревожно-обсессивных расстройствах. «Тропность» сульпирида к астеническому симптомокомплексу позволяет применять его в низких дозах при астенической психопатии [26]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [94] и некоторых форм импотенции у мужчин, сопровождающихся «неврозом ожидания» [26].

Особый интерес вызывает эффективность сульпирида при лечении детей с синдромом Жиль де ля Туретта и хроническими моторными или голосовыми тиками [64]. Некоторые авторы относят сульпирид (наряду с метоклопрамидом, тиапридом, пимозидом и пипотиразином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения этих расстройств [28]. Монотерапия сульпиридом приводит к ослаблению тиков примерно в 50% случаев. К преимуществам сульпирида при применении у детей относится низкий риск развития побочных эффектов.

Широкий спектр психотропной активности и хорошая переносимость сульпирида позволяют применять его при болезнях зависимости. Сульпирид назначается в период абстиненции при алкоголизме и опийной наркомании (в сочетании с другими лекарственными средствами) [3, 16]. В этом случае используется его способность ослаблять патологическое влечение к психоактивному веществу, поведенческие, аффективные, вегетативные и болевые проявления синдрома отмены. Активирующее и антидепрессивное действие определяет возможность применения сульпирида при апатических депрес-

Таблица 3. Наиболее значимые периоды истории антипсихотических средств

Дата	Событие
700 г. до н.э. – начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной (<i>Rauwolfia Serpentina</i>) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств индийскими психиатрами G. Sen и K.C. Bose в 1931 г.
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра A. Bernthsen в Европе.
1930–1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диэтазин) средств.
1940–1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки P. Guiraud, G. Daumezon и L. Cassan использования прометазина для ослабления возбуждения у психически больных во Франции.
1950–1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции P. Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах во Франции J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl, в Канаде H.E. Lehman, G. Hanrahan, в США N.W. Winkelman и в СССР М.Д. Машковским, А.С. Тигановым, М.Я. Серейским, Е.А. Поповым, Т.А. Невзоровой и другим исследователями.
1955 г.	Использование термина «нейролептик» J. Delay и P. Deniker применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США используется термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства».
1958–1960 гг.	Создание галоперидола в Бельгии P. Janssen в лаборатории компании «Janssen Pharmaceutica» и введение в практику бутирофенонов – нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность в сочетании с выраженными острыми неврологическими расстройствами) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновыми шоками» и «электрошоковой терапией»).
1960 г.	Проведенное J.F. Casey, I.F. Bennett, C.J. Lindley и соавт. в США первое двойное слепое сравнительное исследование доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазином, фенобарбиталом и плацебо).
1962–1963 гг.	Установление влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина A. Carlsson и M. Lindqvist в Швеции и зарождение дофаминергической теории шизофрении.
Начало 60 гг. XX в.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные – антигаллюцинаторные – дезингибирующие; седативные – инцизивные).
Вторая половина 60 гг. XX в.	Разработка и введение в практику первых представителей парентеральных пролонгированных форм нейролептиков с целью оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканоат, флуфеназин-энантат, перфеназин-энантат, флупентиксол-деканоат, флуспирилен).
1966–1970 гг.	Первые описания использования клозапина для лечения психических заболеваний в Австрии H. Gross и E. Langner в Германии Bente D. и соавт. Выявление отсутствия в спектре действия клозапина влияния на неврологическую сферу. Разрушение представления об обязательном наличии в профиле активности нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых их представителей. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином).
1967–1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введение в практику сульпирида во Франции (лаборатория «Delagrang»). Первые описания L. Justin-Besançon, P. Borenstein, A. Cornet его психотропной и соматотропной активности. Появление представления о двухфазном действии (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких дозах) сульпирида и некоторых других нейролептиков (пимозид, пипотиазин).
1971–1975 г.	Использование термина атипичный нейролептик применительно к клозапину J. Angst и A. Hippus и последующее объединение в группу атипичных нейролептиков клозапина, сульпирида и тиоридазина в работах B. Costall и других авторов.
1975 г.	Ограничение широкого применения клозапина из-за описания J. Idanpaan-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии).
1988 г.	Публикация J. Kane в США данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 90 гг.
Конец 80 гг. XX в. – настоящее время	Поиск «клозапиноподобных» атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона в 1988–1993 гг., оланзапина в 1992–1996 гг., кветиапина в 1992–1997 гг., сертиндола в 1990–1997 гг., zipрасидона в 1993–2000 гг., аzenапина в 2006–2009 гг. и других атипичных нейролептиков. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более осторожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости).
2002–2015 гг.	Введение в практику частичных агонистов дофаминовых рецепторов (арипипразол, карипразин).



сиях в структуре абстинентного синдрома эфедрон-первотиновой наркомании [15, 29]. Сульпирид используется для ослабления тревоги и дисфории в постабстинентном периоде и в период ремиссии опийной наркомании и наркомании, вызванной сочетанным злоупотреблением опиатов и психостимуляторов [15, 40]. Важными свойствами сульпирида при лечении болезней зависимости является отсутствие холинолитического и адренолитического действия (низкий риск декомпенсации сердечно-сосудистой патологии и развития фармакогенных психозов) и незначительное влияние на печеночный метаболизм (безопасность применения при патологии печени).

Представленные данные свидетельствуют об уникальности нейрохимической и клинической активности сульпирида, его зна-

чительных преимуществах перед большинством других антипсихотических средств. Отличия сульпирида от других нейролептиков заключаются в особом профиле нейрохимического действия, широком спектре психотропных эффектов и благоприятной соматотропной активности. Перечисленные особенности определяют возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств психотического и невротического регистров (шизофрения, эндогенные и реактивные депрессии, психосоматические заболевания, неврозы, расстройства личности, психические расстройства при соматических заболеваниях, болезни зависимости, тики) и некоторых соматических заболеваний (прежде всего, желудочно-кишечного тракта). Безусловно, терапию сульпири-

дом нельзя воспринимать как панацею при лечении психической или соматической патологии. Его назначение должно проводиться строго дифференцированно с учетом клинических особенностей состояния больного. Важная роль сульпирида в терапии психической и психосоматической патологии доказывается его полувекровым использованием в клинической практике психиатрами, неврологами, гастроэнтерологами, дерматологами и стремлением фармакологов и фармацевтов к созданию новых средств с «сульпиридоподобной» нейрохимической и терапевтической активностью (амисульприд). Представленный аналитический обзор свидетельствует, что создание сульпирида можно отнести к одному из важных этапов развития психофармакологии и психофармакотерапии (табл. 3). ■

Список литературы

1. Абсеитова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 4: 26–29.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина. 1988, 528 с.
3. Агишев В.Г., Шаламайко Г.М., Кондратьева Н.А. и др. Клиническая эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) при лечении психических расстройств. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (5): 284–286.
4. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Краткий учебник. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 1999, 376 с.
5. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина. 1997, 280 с.
6. Вельтищев Д.Ю. Многоликий эглонил. Русский медицинский журнал. 2001; 9 (25): 1197–1201.
7. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Синдром раздраженной кишки, ассоциированный с дисбактериозом. Consilium Medicum. 2000; 2 (7): 305–307.
8. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др. Эффективность применения сульпирида в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения (обзор литературы и собственные исследования). Сучасна гастроентерология. 2002; 3: 69–76.
9. Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Терапия тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической клинике: опыт применения эглека (сульпирид). Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (3): 152–154.
10. Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (4): 173–179.
11. Дубницкая Э.Б. К вопросу адекватной терапии затяжных реактивных депрессий (введение в проблему). Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (4): 102–104.
12. Дубницкая Э.Б., Андрющенко А.В. Психотропная активность эглонила при терапии вялотекущей ипохондрической шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (ред. Смулевича А.Б.). М.: МЗ РФ – НЦПЗ РАМН. 1999: 261–263.
13. Есаулов В.И. О пограничных психических расстройствах у больных с синдромом раздраженной толстой кишки и методах их лечения. Современные клинические проблемы в неврологии и психоневрологии (сборник научных трудов). Ставрополь: СГМА. 2007: 148–152.
14. Завьялова Н.Е. Возможности сульпирида в лечении шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 15 (2): 26–29.
15. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Рохлина М.Л. Терапия зависимости от опиоидов. В кн.: Руководство по наркологии (ред. Иванец Н.Н.). М.: Медицинское информационное агентство. 2008: 557–566.
16. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И. и др. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (3): 91–93.

17. Иванов С.В. Лечение органических неврозов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4 (5): 24–27.
18. Иванов С.В. Синдром раздраженной толстой кишки. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (2): 45–49.
19. Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (6): 207–209.
20. Коллюцкая Е.В., Стась С.Ю. Отчет о клиническом исследовании препарата Эглек (сульпирид) в комплексной терапии обсессивно-компульсивных расстройств. В кн.: Эглек (сульпирид). М.: Мастерлек. 2005: 1–4.
21. Костюкова Е.Г. Сульпирид (эглонил) в лечении острых и хронических психозов. Социальная и клиническая психиатрия. 2001; 11 (2): 97–101.
22. Львов А.Н. Особенности психосоматического статуса у больных атопическим дерматитом и пути их комплексной коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2001, 25 с.
23. Маев И.В., Черемушкин С.В. Психосоциальные факторы в развитии синдрома раздраженного кишечника: возможности терапии. Consilium Medicum. 2006; 8 (7): 34–42.
24. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей (ред. русскояз. издания Мосолов С.Н.). London, New York.: Taylor & Francis. 2004: 14–49.
25. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место эглонила при терапии острых и хронических психозов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (3) (Приложение): 3–6.
26. Овсянников С.А. Сульпирид – атипичный нейролептик широкого спектра действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (2): 72–73.
27. Парпара М.А., Бобров А.Е. Шизотипическое расстройство с сенесто-ипохондрическим синдромом (место сульпирида в терапии). Медицинский совет. 2014; 5: 64–69.
28. Пушков В.В., Кравченко И.В. Клиническая динамика и терапия болезни Туретта у детей. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2007; 3: 17–18.
29. Пятницкая И.П. Наркомании. М.: Медицина. 1994, 544 с.
30. Ромасенко Л.В., Артюхова М.Г., Абрамова И.В. и др. Применение Коаксила при лечении депрессивных расстройств в общей медицинской практике. Российский психиатрический журнал. 2008; 4: 85–89.
31. Самушия М.А., Вечерина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия). Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (4): 214–217.
32. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство. 2001, 256 с.
33. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3 (3) (Приложение): 3–7.
34. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М. Медицина. 1987, 240 с.
35. Смулевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике. Психические расстройства в общей медицине. 2006; 1 (1): 4–9.
36. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Коаксил (тианептин) в терапии непсихотических депрессий у пациентов психиатрического стационара. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (3): 10–15.
37. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида). Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 2 (3): 112–114.
38. Смулевич А.Б., Ильина Н.А., Батурич К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата «Просульпин». Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (3): 128–130.
39. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4): 45–50.
40. Стрелец Н.В. Клиника и лечение полинаркомании. В кн.: Лекции по наркологии (ред. Иванец Н.Н.). М.: Нолидж. 2000: 271–282.
41. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астафуров Л.А. Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии. Нейронауки (международный научно-практический журнал). 2005; 1 (1): 12–16.
42. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. Сульпирид как адьювантное средство в лечении больных с депрессией. Архив психіатрії. 2003; 9 (3): 89–92.
43. Терентьева М.А., Фрагина А.В. Психопатологические аспекты патомимии (на модели невротических экскораций). Психиатрия и психофармакотерапия. 2002; 4 (4): 160–162.
44. Тополянский В.Д. Дуоденальная язва: психосоматическая природа и психофармакотерапия. Независимый психиатрический журнал. 1998; IV: 44–48.
45. Точилев В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные бензамидов в психиатрической практике. Социальная и клиническая психиатрия. 1998; 8 (3): 137–145.
46. Ястребов Д.В., Чеберда О.А., Костычева Е.А. Эффективность препарата «Эглек» (сульпирид) в качестве средства заместительной терапии у больных, длительно принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (4): 200–206.
47. Alberts J., François F., Josserand F. Study of side-effects reported in patients under Dogmatil (article in French). Semaine des Hopitaux. 1985; 85: 1351–1357.
48. Alfredsson G., Härnryd C., Wiesel F.A. Effects of sulphiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. Psychopharmacology (Berl). 1985; 85 (1): 8–13.

Полный список литературы находится в редакции

Современный триптан – препарат выбора в лечении мигрени



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент,
М.В. Луныков, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Слово «мигрень» французского происхождения и представляет собой искаженный греческий термин «гемикрания». Классическая концепция мигрени определяет ее как пароксизмальное нарушение функции мозга, связанное с односторонней головной болью и рвотой.

В 1 веке н.э. Аретей из Каппадокии писал: «А в определенных случаях болит вся голова, но иногда боль ограничивается правой, а иногда левой половиной головы, в некоторых случаях она помещается в области лба или в темени и перемещается с одного места в другое в течение одного дня. Эта болезнь называется гетерокранией, и нельзя ни в коем случае считать ее легкой... Она проявляется неприятными и устрашающими симптомами... тошнотой; рвотой желчью; обмороком больного... Он впадает в оцепенение, испытывает тяжесть в голове и тревогу; жизнь становится в тягость. Эти больные избегают света, ибо темнота облегчает страдание; больным противно смотреть на что-либо приятное или слушать приятные слова... Больные тягостятся жизнью и желают умереть».

Мигрень – это генетически обусловленное, очень распространенное нарушение, которое характеризуется периодически возникающими приступами головной боли. Часто приступы возникают в результате воздействия определенных факторов (эмоциональных, климатических, пищевых) либо самопроизвольно [2].

Мигренью страдает 12–15% популяции. Она является вторым по частоте видом первичной головной боли после головной боли напряжения (ГБН). Данное заболевание, как правило, не сопровождается никакими осложнениями, не представляет угрозы для жизни и не ведет к устойчивой инвалидности. Тем не менее, она является серьезной врачебной и социальной проблемой. Это вытекает из распространенности заболевания, а также из того обстоятельства, что приступы мигрени с сильными болевыми ощущениями приносят много страданий, лишают радости повседневной жизни и одновременно снижают работоспособность. Жизнь человека,

страдающего частыми приступами мигрени – полоса сплошных мучений [4].

Факторы, провоцирующие мигрень

К наиболее важным относятся психогенные факторы: эмоциональный стресс, разрядка после положительных или отрицательных эмоций. Замечено, что мигренью страдают люди с определенными психологическими характеристиками: для них характерны высокий уровень притязаний, высокая социальная активность, тревожность, хорошая социальная адаптация.

Больные с мигренью часто отмечают повышенную метеочувствительность, и изменение погодных условий может провоцировать у них мигренозную атаку.

Физические нагрузки, особенно сверхсильные и сочетающиеся с эмоциональным стрессом, также являются провокаторами мигрени.

Нерегулярные приемы пищи (голодание) или употребление пищи, богатой тирамином (какао,

шоколад, орехи, цитрусовые, сыр, копчености и т.д.) может инициировать мигренозный приступ. Провокатором мигренозного приступа является также алкоголь (особенно красное вино, пиво, шампанское), курение.

Влияние женских половых гормонов на течение мигрени хорошо иллюстрирует тот факт, что у 60% женщин приступы возникают в предменструальные дни, а у 14% они бывают только перед или в период месячных – менструальная мигрень.

Отклонения от привычной формулы сна учащают приступы – провоцирующим может быть как недосыпание, так и избыточный сон. Больные, которым во время приступа удается заснуть, купируют таким образом головную боль [1, 3].

Патогенез мигренозного приступа

Согласно новейшим взглядам на патогенез мигрени, важная роль принадлежит сосудистым нарушениям, биохимическим изменениям

и нестабильности вегетативных центров.

Современное истолкование сосудистого патогенеза мигрени связывается с именами Riley (1932), Bassoe (1933), Van Storch (1937–1940) и Pickering (1939). Они первые провели экспериментальные исследования и получили доказательства того, что боль при мигрени связана с расширением сосудов, тогда как продромальные симптомы – со спазмом сосудов.

Наиболее полное развитие и общее одобрение сосудистая теория получила в экспериментальных работах Wolff и его школы в Нью-Йорке. Согласно этой теории, в приступе мигрени можно выделить три стадии. На первой стадии, которая в клиническом плане соответствует фазе ауры, происходит спазм сосудов в области разветвления сонной артерии. В это время больной еще не испытывает боли, однако недостаточное кровоснабжение соответствующих участков мозга может вызывать зрительную ауру. На второй стадии, по мнению Wolff, наступают патологическое расширение крупных сосудов, особенно внемозговых, а также атония их стенок. Удары волн крови в атоничную стенку сосуда вызывают характерную пульсирующую боль. На третьей стадии, которая не всегда наступает, вследствие нарушений проницаемости развивается отек сосудистой стенки.

Чисто сосудистая теория патогенеза мигрени механистична по своей сути и нуждается в дополнении. Необходимо принять во внимание действие дополнительных факторов, которые изменяли бы пороговую возбудимость сосудистых болевых рецепторов, усиливали проницаемость сосудов и т.д. В настоящее время наличие этих факторов усматривается в биохимических нарушениях и ведущая роль приписывается серотонину, хотя и не исключается возможность действия других веществ, например гистамина, брадикинина, тирамина, простагландина.

Теория патогенеза мигрени, выдвинутая Lance, сводится к следую-

щему. Основное явление во время приступа мигрени – снижение уровня серотонина в плазме. Возникновение приступа мигрени зависит от трех механизмов, управляемых центральной нервной системой:

- снижения двигательной функции кишечника, что ведет к нарушению выработки серотонина;
- усиления катаболизма серотонина;
- выделения (центральной нервной системой) резерпинopodobного вещества, которое приводит к снижению уровня серотонина в плазме.

Серотонин является главным веществом, поддерживающим тонус сосудистой стенки. Падение уровня серотонина ведет к атонии сосудов, вследствие чего возникают головные боли и другие характерные симптомы. В качестве дополнительных, но важных явлений Lance называет адсорбцию серотонина в стенке сосудов и сенсбилизацию сосудистой стенки к действию вызывающих боль веществ типа брадикинина. Учитывая это, легко объяснить такие факты, как провоцирующее мигрень действие тирамина, а также терапевтический эффект ингибиторов моноаминоксидазы. Тирамин обладает свойством высвобождать серотонин, а моноаминоксидаза его разлагает, т.е. дальше снижает его уровень [2, 7, 9].

Клиника мигрени

Мигрень характеризуется следующими особенностями: боль по преимуществу односторонняя, нередко ей предшествуют нарушения зрения или иные расстройства; боли сопутствуют разнообразные вегетативные нарушения, особенно рвота; типично положительное действие алкалоидов спорыньи.

Весьма характерен внешний вид больных во время приступа мигрени. Бледные, с обведенными синевой глазами, со скудной мимикой. Настроение у пациентов скверное, способность к концентрации внимания и мышлению нарушается. При тяжелом приступе больной не способен ни к какой работе,

беседе, не в состоянии отвлечься. При более легких приступах пациенты, как правило, не прерывают своих обычных занятий, хотя трудоспособность их значительно понижается. Весьма характерно отвлечение к яркому свету и плохая переносимость слуховых раздражителей и в особенности запахов, которые усиливают недомогание. Многие больные стремятся при возможности изолировать себя и лечь. Как правило, они лежат с закрытыми глазами, в затемненной комнате и в полном уединении.

Продолжительность болевой фазы бывает разной. В основном она длится от нескольких часов до полутора десятков часов, реже 1–2 сут. и даже дольше[2].

Общие принципы диагностики мигрени

Распознавание приступов мигрени не представляет трудностей и основано прежде всего на данных анамнеза. Необходимо учитывать следующие основные черты клинической картины мигрени:

1. пароксизмальный характер головных болей и их периодичность;
2. наличие характерной зрительной ауры при офтальмической мигрени;
3. односторонняя локализация боли, по крайней мере в некоторых случаях или хотя бы в начале приступа;
4. пульсирующий характер боли, по крайней мере вначале;
5. светобоязнь;
6. продолжительность приступа (от нескольких часов до 15–20 ч.), особенно в сравнении с невралгиями или гистаминной цефалгией (синдромом Хортона);
7. тошнота и рвота;
8. сон после приступа, которым последний обычно завершается;
9. начало болезни в молодом возрасте;
10. благоприятное действие препаратов спорыньи;
11. наследственный характер болезни [7].

Необходимо провести тщательное обследование больного, как терапевтическое, так и неврологическое (при необходимости офтальмологическое и оториноларингологическое), чтобы выявить заболевания внутренних органов, общесоматические расстройства, болезни нервной системы или органов лицевой части черепа. Может оказаться, что головные боли носят симптоматический характер.

Неврологическое обследование не обнаруживает у больных мигренью никаких органических изменений, за исключением случаев с приступами ассоциированной или офтальмоплегической мигрени. Обращают внимание на тот факт, что при продолжительном заболевании мигренью могут появиться мелкие очаговые симптомы как следствие нарушений кровоснабжения мозга.

В конечном счете распознавание мигрени строится на анамнезе и исключении путем обследования других заболеваний, способных вызывать головные боли.

Мигренозная атака существенно снижает качество жизни пациентов и вызывает значительные экономические потери. Основными требованиями, предъявляемыми к современным средствам, являются эффективность, безопасность, быстрота действия [9].

Лечение приступа мигрени

Основное условие – по возможности раннее введение лекарства, на стадии ауры, не дожидаясь значительного усиления боли.

Следует начинать с обычных НПВС, например, кетопрофена, ибупрофена, индометацина. Рекомендуется сочетать их с прокинетики (метоклопрамид, мотилак) для уменьшения гастростаза и повышения всасывания анальгетиков. Во многих случаях таким путем можно купировать легкие приступы. Некоторые авторы особенно рекомендуют ацетилсалициловую кислоту, в частности, в шипучей форме. Считается, что благоприятное действие оказывают сочетание анальгетиков с кофеином, а также кодеин.

Среди других болеутоляющих средств, рекомендуемых во время

приступа мигрени – мефенаминовая кислота в капсулах по 250 мг (2 капсулы во время приступа), а также парацетамол – 500–1000 мг (лучше в сочетании с кофеином) [4, 8].

Поскольку возникновение приступа мигрени находится в тесной связи с нарушением обмена серотонина, наиболее эффективными лекарствами при мигрени считаются триптаны – агонисты серотонина. Препараты этой группы, в отличие от анальгетиков, демонстрируют высокую эффективность при мигрени и облегчают или полностью купируют приступ мигренозной боли в течение 30–90 минут после приема у 70–80% пациентов. Ведущим патогенетически действующим препаратом считается суматриптан (Сумамигрэн).

Триптаны имеют три основных механизма действия: 1) краниальная вазоконстрикция; 2) подавление активности периферических тригеминальных волокон; 3) подавление трансмиссии через вторые нейроны (ядро тройничного нерва) тригемино-новаскулярного комплекса.

Клиническая эффективность таблеток суматриптана 50 и 100 мг при приеме внутрь исследована во множестве слепых плацебо-контролируемых исследований.

Хотя препараты триптанового ряда и являются «золотым стандартом» в терапии мигрени, их применение до недавнего времени было ограничено из-за достаточно высокой стоимости. Ситуация изменилась с появлением на рынке Сумамигрена[®] – препарата из группы триптанов, активным действующим веществом которого является суматриптан. Сумамигрэн[®] является высокоэффективным средством для лечения мигрени, при этом сочетает в себе высокие европейские стандарты качества и доступность для большинства пациентов, так как его стоимость существенно ниже оригинального суматриптана.

Сумамигрэн (Santo Member of Polpharma Group) – серотонинергическое средство. Препарат взаимодействует с 5-НТ₁-рецепторами, главным образом в кровеносных сосудах головного мозга. Избирательно возбуждает серотониновые

5-НТ_{1D}-рецепторы сосудов головного мозга, ингибирует активацию тригеминальной системы и уменьшает накопление специфического стимулирующего протеина в ядрах тройничного нерва, активирует серотонинергические антиноцицептивные механизмы ствола мозга. Вызывает сужение расширенного во время приступа сосуда и тем самым прекращает приступ. Останавливает развитие приступа мигрени, не обладая при этом прямым анальгезирующим эффектом.

Биотрансформируется при участии MAO, преимущественно MAO A, с образованием метаболитов, основными из которых являются индолуксусный аналог суматриптана и его глюкуронид.

При раннем применении препарата, в течение первого часа после начала боли или во время слабой головной боли, эффективность суматриптана выше и реже возникает возврат головной боли и необходимость повторного приема препарата. Клинический эффект обычно отмечается через 30 мин. после перорального приема суматриптана в дозе 100 мг. В 50–70% случаев быстро купирует мигренозный приступ при приеме внутрь в дозе от 25 до 100 мг. Устраняет ассоциированные с мигренозной атакой тошноту и фотофобию. Наибольший эффект наблюдается при использовании на высоте приступа. Примерно в трети случаев в течение ближайших 24 ч. может развиваться рецидив, что обуславливает необходимость повторного применения [5].

Алгоритм назначения Сумамигрена[®] предполагает прием 1 таблетки 50 мг в начале приступа. Если приступ купирован, то при следующем приступе следует принимать 1 таблетку 50 мг. Если же в течение 4 часов приступ не купирован или купирован не полностью, следует принять еще 1 таблетку 50 мг, а при последующих приступах необходимо принимать сразу 2 таблетки 50 мг или 1 таблетку 100 мг.

Широко применяются упаковки Сумамигрена[®] с 6 таблетками. Наличие именно 6 таблеток в упаковке основано на том, что примерно у половины пациентов с мигренью при-

ступы возникают чаще чем 2 раза в месяц, поэтому будет надежнее, если у таких пациентов всегда будет под рукой упаковка Сумамигрена® №6.

Ретроспективные результаты, полученные в ходе двойного слепого исследования СПЕКТРУМ с параллельными группами, подтверждают преимущества раннего лечения.

Результаты этих аналитических исследований показывают, что раннее лечение суматриптаном в дозе 50 или 100 мг на стадии слабой боли дает более высокие показатели эффективного устранения боли, чем плацебо. Приступы, которые лечили на стадии слабой боли суматриптаном, имели более высокие показатели эффективного устранения боли через 2 и 4 часа, чем те, которые лечили плацебо: через 4 часа после приема суматриптана в дозе 50 и 100 мг боль отсутствовала в 75 и 90% случаях приступов. Хотя суматриптан в дозе 50 и 100 мг эффективно устранял умеренную/сильную головную боль, головная боль, которую лечили до ее усиления, характеризовалась наивысшими общими показателями эффективного устранения боли. При раннем лечении существовала меньшая вероятность усиления боли, вторая доза препарата требовалась в меньшем числе случаев, и большее количество приступов оставались безболезненными через 2–24 часа после приема дозы

препарата. Относительно вторичных конечных результатов следует отметить, что положительное воздействие на значимое облегчение боли и клиническую нетрудоспособность через 4 часа после приема дозы препарата свидетельствует в пользу раннего лечения суматриптаном.

Лечение приступов мигрени суматриптаном (Сумамигреном) на стадии слабой боли может прекратить прогрессирование боли, уменьшить ассоциируемые с ней симптомы, снизить клиническую нетрудоспособность и улучшить результаты лечения пациента [10].

На основании изложенных данных можно сделать следующие выводы: Сумамигрэн отличается высокой эффективностью и высоким профилем безопасности, препарат купирует приступ мигрени даже в развернутой фазе, применение препарата Сумамигрэн на самой ранней стадии развития мигренозной головной боли является эффективной стратегией лечения данного заболевания.

Несмотря на то что лекарство оказывает серотонинергическое и противомигренозное действие, его нельзя применять во время лечения офтальмоплегической, гемиплегической и базилярной мигрени. Кроме того, несмотря на такой значительный положительный эффект

суматриптана (Сумамигрена), имеются ограничения к применению: эпилепсия (в т.ч. любые состояния со снижением порога судорожной готовности), артериальная гипертензия (контролируемая), беременность, кормление грудью, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлена), возраст старше 65 лет (опыт применения ограничен).

Профилактика приступов мигрени

Предупреждение приступов мигрени является значительно более трудным делом, чем лечение самого приступа. Оно должно предусматривать следующие элементы:

- регулирование образа жизни и исключение факторов, способных спровоцировать приступ;
- лечение сопутствующих заболеваний, например, заболеваний пазух, зубов, желчных путей, толстой кишки, гинекологических болезней;
- фармакологическое предупреждение приступов;
- психотерапия;
- физическое лечение (спорт, физиотерапия, бальнеотерапия);
- другие методы, например, акупунктура или хирургические операции. ■

Список литературы

1. Алексеев В.В., Яхно А.А. Мигрень // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – №3. – С. 82–86.
2. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). Санкт-Петербургское медицинское издательство. – 2001. – 199 с.
3. Вейн А.М. Головная боль // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 36. – №3. – С. 5–7.
4. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. Руководство для врачей. – М., 1996.
5. Колосова О.А. Сравнительные результаты фармакотерапии мигрени // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. – №11. – С. 19–21.
6. Моисеев С.В. Суматриптан (имигран) при мигрени // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – №3. – С. 86–88.
7. Осипова В.В. Мигрень: клинко-психофизиологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дисс. д.м.н. – Москва, 2003. – 250 с.
8. Diamond S. Migraine Headache. In: Diamond and Dalessio's. The practicing physician's approach to headache. 6th ed. – 1999. – P. 46–71.
9. Diener H.-C., Limmroth V. Prevention migraine: beta-blockers and amine agonists: efficacy. In: Preventive pharmacotherapy of headache disorders. Oxford University Press. – 2004. – P. 59–67.
10. Silberstein S.D., Saper J.R., Freitag F.G. Migraine: diagnosis and treatment. In: Wolff's Headache and Other Head Pain. 7th ed., Oxford University Press. – 2001. – P. 121–238.
11. Cady R.K., Sheftell F., Lipton R.B. et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analysis of data from three clinical trials. Clin. Ther. – 2000. – 22: P. 1035–1048.
12. Головачева Т.В., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю. К вопросу о безопасности применения антидепрессантов в кардиологической практике // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – №4. – С. 23–30.
13. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Сумамигрен

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
РК-ЛС-5№018446 17.08.2016
РК-ЛС-5№018445 17.08.2016

Торговое название

Сумамигрен

Международное непатентованное название

Суматриптан

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг, 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – суматриптана сукцината
(эквивалентно суматриптану 50 мг и 100 мг),
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, цел-
люлоза микрокристаллическая, натрия кроскармелло-
за, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный
безводный,
оболочка: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана
диоксид E 171, триэтила цитрат, краситель кошенильный
красный E 124 (для дозировки 50 мг).

Описание

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой по-
верхностью, покрытые оболочкой светло-розового цве-
та, с разделительной риской с одной стороны (для дози-
ровки 50 мг).
Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой по-
верхностью, покрытые оболочкой белого цвета (для до-
зировки 100 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Селективные агонисты 5HT₁ – рецепторов.
Противомигренозные препараты.
Код АТС N02CC01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема препарата внутрь максимальная концен-
трация суматриптана составляет в среднем 63 нг/мл
(min 52 max 79) и достигается через 1 час. В результате
биотрансформации и неполной абсорбции, биологическая
доступность суматриптана составляет около 15%.
Прием пищи не оказывает значительного влияния на би-
ологическую доступность суматриптана, но незначитель-
но увеличивает t_{max} (приблизительно на 30 минут).
Суматриптан в небольшой степени связывается с бел-
ками плазмы крови (14–21%). Объем распределения со-
ставляет 2,4 л/кг.

Суматриптан преимущественно выводится с мочой (60%)
в виде неактивной индолуксусной кислоты и глюкурона-
тов индолуксусной кислоты. Только 3% выводится в не-
измененном виде. 40% выводится с фекалиями.
Терапевтическое действие наступает приблизительно че-
рез 30 минут после приема препарата.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени, после прие-
ма суматриптана внутрь, может значительно повыситься
его биологическая доступность (около 70%).

Фармакодинамика

Суматриптан является селективным агонистом
5-гидрокситриптамина_{1D} (5-HT_{1D}) рецепторов. Активирует
серотонинергические антиноцицептивные механизмы
стволо мозга, избирательно возбуждает 5-HT_{1D}
серотониновые рецепторы сосудов головного мозга
(твердой мозговой оболочки базиллярной артерии), инги-
бирует активацию тригеминальной системы и уменьшает
накопление специфического стимулирующего проте-
ина в ядрах тройничного нерва. Ослабляет пульсацию
мозговых сосудов и связанную с этим головную боль.
Препарат уменьшает также высвобождение нейропепти-
дов и других медиаторов воспаления.
На адренергические, дофаминергические, мускариновые
и бензодиазепиновые рецепторы выраженного влияния
не оказывает. Прямым анальгетическим действием не
обладает.

Показания к применению

- купирование приступов мигрени

Способ применения и дозы

Препарат следует применять как можно скорее после
наступления приступа мигрени и на высоте приступа.
Разовая доза составляет 50 мг или 100 мг. Разовая доза
зависит от индивидуальной восприимчивости пациента.
В случае рецидивирующих приступов мигрени и при
отмеченном эффекте после приема первой дозы можно
использовать препарат повторно в течение последую-
щих 24 часов, но не более 300 мг в сутки.

Побочные действия

Часто (≥1/10)

- головокружение, сонливость, нарушение чув-
ствительности, включая парестезию и гипестези-
зию
- транзиторное повышение артериального давле-
ния вскоре после приема препарата, «приливы»
- ощущение удушья
- тошнота, рвота (связь с приемом препарата не
установлена)
- ощущение сдавления в грудной клетке, затылке,
гортани
- миалгии
- боль, чувство жара, холода, напряжения или
сжатия
- слабость, усталость

Очень редко (<1/10 000)

- незначительные изменения функциональных по-
казателей печени
- Частота неизвестна
- симптомы гиперчувствительности, от кожных ре-
акций (крапивница) до редких случаев анафилакти-
ческого шока
 - судороги, тремор, дистония, нистагм, скотома
 - диплопия, изменение поля зрения, снижение
остроты зрения, включая необратимое снижение
остроты зрения
 - брадикардия, тахикардия, усиленное сердце-
биение, аритмия, переходящие изменения ЭКГ
ишемического типа, спазм коронарных артерий,
стенокардия, инфаркт миокарда
 - гипотензия, синдром Рейно
 - ишемический колит, диарея
 - ригидность затылочных мышц, артралгии
 - страх
 - гипергидроз

Противопоказания

- повышенная чувствительность к суматриптану
или другим компонентам препарата
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, сте-
нокардия Принцметала, состояние после перене-
сенного инфаркта) и другие заболевания сердце-
но-сосудистой системы
- нарушение мозгового кровообращения (мозго-
вой инсульт, транзиторная ишемия мозга)
- нарушения периферического кровообращения
- неконтролируемая гипертензия, артериальная
гипертензия умеренной и тяжелой степени
- одновременное применение с ингибиторами
моноаминоксидазы (Сумамигрен возможно при-
менять по истечении 14 дней после лечения инги-
биторами моноаминоксидазы)
- одновременное применение с лекарственными
средствами, содержащими эрготамин или его
производные, как например, дигидроэрготамин
и метисергид, или другими лекарственными
средствами из группы агонистов рецепто-
ров 5-HT₁ (Сумамигрен возможно применять
по истечении 24 часов после лечения пре-
паратами, содержащими эрготамин или его
производными)
- тяжелая печеночная недостаточность
- эпилепсия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- возраст старше 65 лет

Лекарственные взаимодействия

Лекарственное средство не следует принимать с:

- препаратами, содержащими эрготамин и его
производными (например, дигидроэрготамин или
метисергид)
- ингибиторами моноаминоксидазы, которые сни-
жают клиренс суматриптана (смотри: «Противо-
показания»)
- селективными ингибиторами обратного за-
хвата серотонина, например: флуоксетином,
флувоксаминном, пароксетином, серталином
(могут отмечаться слабость, повышенная возбу-
димость, отсутствие координации)
- травой зверобоя – возможно усиление серотони-
нергических эффектов
- моклобемидом – повышается его биодоступ-
ность

Если одновременное применение этих лекарственных
средств необходимо, пациент должен оставаться под
врачебным контролем.

Особые указания

Сумамигрен следует применять только в том случае,
если диагноз мигрени не вызывает сомнения.
Сумамигрен не показан для применения у пациентов с

гемиплегической, базиллярной и офтальмоплегической
мигренью.

Сумамигрен не следует применять у пациентов с
высоким риском развития сердечно-сосудистых забо-
леваний (например, пациенты с гипертензией, семейной
гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курящие,
тучные пациенты, женщины в постменопаузальном пери-
оде, мужчины старше 40 лет) без предварительной оцен-
ки функционального состояния этой системы.

После приема Сумамигрен может наступить транзи-
торная боль и ощущение сдавливания грудной клетки
и гортани. Эти симптомы могут свидетельствовать об
ишемической болезни сердца. В случае их наступления,
рекомендуется отменить лекарственный препарат и про-
вести соответствующие исследования.

Сумамигрен может вызвать кратковременное
повышение давления крови и повышение периферичес-
кого сосудистого сопротивления. Лекарственное сред-
ство следует очень осторожно применять у пациентов с
гипертонической болезнью.

Сумамигрен следует осторожно применять при печеноч-
ной или почечной недостаточности, а также у больных с
эпилепсией в анамнезе.

Сумамигрен не следует применять в случае наступления
нетипичной головной боли, так как она может быть симп-
томом мозгового инсульта, кровотечения или транзитор-
ной ишемии мозга. У пациентов с мигренью существует
повышенный риск развития этих заболеваний.

Сумамигрен может вызвать анафилактические реакции,
иногда угрожающие жизни, особенно у пациентов с ал-
лергией в анамнезе.

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его
не следует назначать пациентам с редкой наследствен-
ной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы
типа Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-
галактозы.

Особенности влияния лекарственного средства на спо-
собность управлять транспортным средством или потен-
циально опасными механизмами

В период лечения препаратом Сумамигрен может раз-
виться сонливость, поэтому необходимо предупред-
ить пациента об опасности, связанной с управлением
транспортных средств и обслуживанием механизмов.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.
При передозировке необходимо отменить препарат.
Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 2 или 6 таблеток помещают в контурную ячейковую
упаковку из фольги алюминиевой.

По 1 (по 2 или 6 таблеток) контурной упаковке вместе
с инструкцией по медицинскому применению на госу-
дарственном и русском языках помещают в картонную
пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при темпе-
ратуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет.
Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и страна

организации-производителя/упаковщика

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

Наименование и страна владельца

регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей

по качеству продукции (товара):

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42

Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Наименование, адрес организации на территории

Республики Казахстан, ответственной

за пострегистрационное наблюдение

за безопасностью лекарственного средства:

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42

Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Бессонница и нарушения метаболизма



Vilniaus universiteto ligoninės
SANTARIŠKIŲ KLINIKOS

Виргиниус Шапока – профессор
Клиника Сантаришкес Вильнюсской университетской больницы,
г. Вильнюс

Нарушения сна в контексте динамически меняющегося мира, изнуряющей работы, конкуренции и большой занятости встречаются часто. Пациенты, обращающиеся к медицинским специалистам первого звена, чаще всего жалуются именно на нарушение продолжительности или качества сна. Бессонница диагностируется в случае, если человеку трудно заснуть, он часто просыпается ночью или слишком рано утром. Таким образом самочувствие человека сильно зависит не только от общей продолжительности сна, но и от его качества, обусловленного фазовой структурой сна. Нередко нарушение сна бывает вызвано неправильным образом жизни или определенными смежными заболеваниями, например, хронической болью, одышкой, болезнями дыхательной системы, вызывающими кашель, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, никтурией в результате гиперплазии предстательной железы, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, так называемым синдромом беспокойных ног, миоклонией сна и т.д. Немалая часть нарушений сна может быть спровоцирована и приемом медикаментов, например, цитостатиков, психостимуляторов, амфетамина, леводопы, бромокриптина, амантадина, теофиллина, эуфиллина, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, кортикостероидов, тироксина, принимаемых внутрь контрацептивов, сальбутамола, тербуталина и прочих лекарственных препаратов.

Бессонница, спровоцированная модернизирующимся обществом и неправильным образом жизни, нарушает в организме человека деятельность очень важных органов и может обострить существующие хронические болезни (особенно психические) или вызвать развитие других. Бессонница нарушает и обычную повседневную деятельность – появляется утомляемость, невозможность сосредоточиться, возникают расстройства настроения.

В современном мире меняется само понятие продолжительности сна. В начале прошлого столетия недостаток сна рассматривался как негативное явление. Сегодня многие считают, что посвящать мало времени сну совершенно неопасно и даже полезно, так как увеличивается продолжительность активной деятельности. Кроме того, искусственные источники света позволили сократить время ночного сна до переносимого минимума и уделять больше времени не только работе, но и развлечениям. С другой стороны, непрерывные про-

изводственные процессы вынуждают все большую часть общества работать по сменам. Это повышает риск развития бессонницы, так как некоторые люди после ночной смены слишком мало спят, меняется продолжительность фаз их сна. В результате нарушения циркадного ритма дня и ночи меняется метаболизм веществ, выделяемых эндокринными железами.

В результате опроса более 1 млн. респондентов в 1960 году была установлена средняя продол-

жительность сна – 8,0–8,9 ч. Между тем как спустя 40 лет, т.е. в 2000, 2001 и 2002 году, по данным Национальной организации сна Соединенных Штатов Америки, средняя продолжительность сна американцев составляла всего 6,9–7,0 ч. Следовательно, в течение второй половины прошлого столетия продолжительность сна снизилась на 1,5–2 ч. (рис. 1).

Сегодня большинство людей спит всего 5–6 ч./сутки и считает этой нормой.

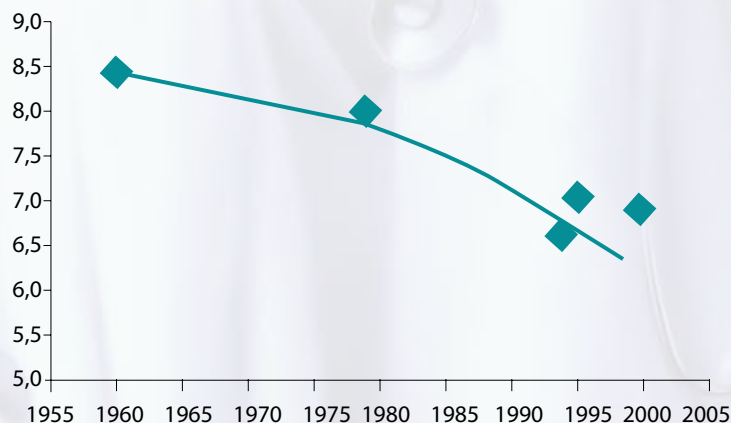


Рисунок 1. Спад продолжительности сна в 1960–2002 гг. по данным опросов

Бессонница и обмен гормонов

Нарушение сна оказывает большое влияние на работу эндокринной системы. Долгое время считалось, что вызванные бессонницей эндокринные нарушения являются транзиторными, т.е. восстанавливаются после нормализации продолжительности сна. Основу для таких размышлений создали несколько экспериментов, во время которых у подопытных людей искусственно вызывали острый кратковременный недостаток сна, т.е. совсем не давали спать 1–2 ночи. После прерывания эксперимента и возвращения к обычному режиму работы и сна изменения функции эндокринной системы полностью исчезали. На самом деле для кратковременных нарушений сна не характерны долговременные эндокринные нарушения. Результаты исследований последних лет показали, что постоянно повторяющаяся или продолжительная бессонница с нарушением продолжительности и качества сна без сомнения влияет на весь обмен гормонов в организме. Определены и главные патогенные механизмы, действующие через ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а также автономную нервную систему.

Доказано, что бессонница в основном вызывает нарушение выделения гормонов гипофиза – важной эндокринной железы организма, контролирующей деятельность эндокринных желез. С другой стороны, деятельность гипофиза тесно связана с гипоталамусом и выра-

боткой выделяемых гипофизом гормонов, выделением стимулирующих или ингибирующих веществ. Также на деятельность гипоталамуса большое влияние оказывает сон. Установлено, что при нормальном сне вырабатывается и выделяется больше гормона, стимулирующего секрецию гормона роста, и вырабатывается меньше гормона, стимулирующего секрецию кортикотропина.

Сон действует на периферическую эндокринную регуляцию, модулируя активность автономной нервной системы. Во время глубокого сна активность симпатической нервной системы снижается, а парасимпатической нервной системы – повышается. Снижение продолжительности сна связано с повышением симпатовагального баланса – повышенным симпатическим и парасимпатическим тонусом. Установлено, что большинство органов эндокринной системы чувствительно к изменениям симпатовагального баланса (напр., при изменении симпатовагального баланса меняется секреция инсулина в поджелудочной железе, выделение из жировых клеток гормона лептина, снижающего аппетит).

Исследователи Nurses' Health Study провели интересное наблюдение. Были исследованы 60 тыс. женщин, за которыми наблюдали в течение 16 лет. Сначала все женщины были здоровы и без признаков ожирения. Спустя 16 лет женщины, которые спали ночью 5 или меньше часов, имели на 15% большую вероятность развития ожирения, чем

женщины, спавшие ночью 7 часов.

За последние годы обобщено немало исследований, во время которых было проанализировано действие часто встречающегося в реальной жизни хронического частичного нарушения сна на гормональную систему, метаболизм и функции иммунной системы. Проведено любопытное экспериментальное исследование, во время которого подопытные люди в течение 6 дней спали всего 4 ч./сутки, а в течение следующих 6 дней – обычно, т.е. по 12 ч./сутки. В течение всего периода исследования несколько раз анализировались гормональные и метаболические изменения. Очень похожие исследования были проведены с оценкой гормональных изменений у людей с небольшим (в течение недели подопытные спали 6,5 ч./сут.) и очень большим недостатком сна (всего 4 ч./сут. в течение 2 дней). Результаты были сопоставлены с результатами гормональных изменений у людей с обычной продолжительностью сна (12 ч./сут.). В норме с утра концентрация кортизола в крови постепенно снижается, и его минимальное количество наблюдается перед обычным временем сна конкретного человека. Результаты исследований показали, что недостаток сна влияет на синтез и секрецию гормонов гипофиза – концентрация кортизола во второй половине дня снижалась примерно в 6 раз медленнее, чем у нормально выспавшихся людей. Установлено, что повышенная концентрация кортизола во второй половине дня и ве-

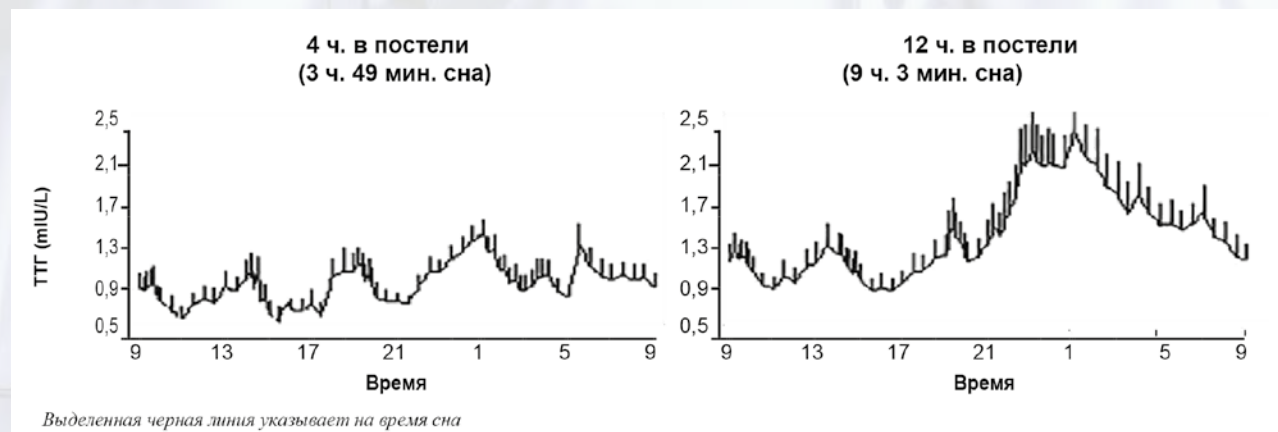


Рисунок 2. Содержание ТТГ в крови достаточно и недостаточно спящих подопытных

чером связана не только с развитием инсулинорезистентности, но и с ростом индекса массы тела. Кроме того, доказано, что недостаток сна у таких людей вызывает развитие нарушений метаболического процесса и сахарного диабета.

Недостаток сна также влияет на эндокринную деятельность щитовидной железы. Если в течение 6 дней человек спит по 4 ч. подряд, обычная ночная секреция тиротропного гормона (ТТГ) значительно снижается, а общая средняя концентрация в крови снижается более чем на 30% (рис. 2).

При возврате к нормальному режиму сна ритм секреции ТТГ снова нормализуется. Предполагается, что изменения концентрации ТТГ при разной продолжительности сна связаны с регуляцией обратной связи гормонов щитовидной железы – при недосыпании повышается концентрация свободного тироксина в крови, что по принципу обратной связи ослабляет секрецию ТТГ в гипофизе (рис. 3).

В мире наблюдается увеличение случаев ожирения. Часть населения с лишним весом увеличилась в полноту, по сравнению с прошлым столетием. Наблюдается очевидная тенденция к увеличению случаев ожирения не только у взрослых, но и у детей. Доказано, что ожирение как у взрослых, так и у детей повышает вероятность развития апноэ во сне. Предполагается, что в результате ожирения около 18 млн. взрослых американцев с разной частотой подвергаются эпизодам апноэ во сне.

Не только ожирение вызывает нарушения сна, но и нарушения сна могут вызвать ожирение. Ученые Чикагского университета определили, что увеличение дефицита сна может повлиять на метаболизм и нарушить гормональную деятельность. После ограничения сна одиннадцати молодым людям до 4 ч. в течение 6 ночей было установлено, что способность их организма регулировать концентрацию глюкозы в крови нарушилась, и

данные нарушения были подобны тем, которые бывают у больных сахарным диабетом. Доказано, что при органичении продолжительности сна содержание глюкозы в крови бывает выше после завтрака, несмотря на нормальный или несколько увеличенный инсулиновый ответ, т.е. продолжительность сна влияет на переносимость глюкозы. В результате внутривенного теста на переносимость глюкозы меньше спящими людьми установлено, что у них концентрация глюкозы в крови снижается примерно на 40% медленнее, а острый инсулиновый ответ на повышение концентрации глюкозы в крови примерно на 30% меньше, по сравнению с соответствующими показателями у людей с нормальной продолжительностью сна. Негативное влияние дефицита сна на переносимость глюкозы, установленное лабораторными исследованиями, подтверждено и в ходе когортного исследования, во время которого было замечено, что мало спящие

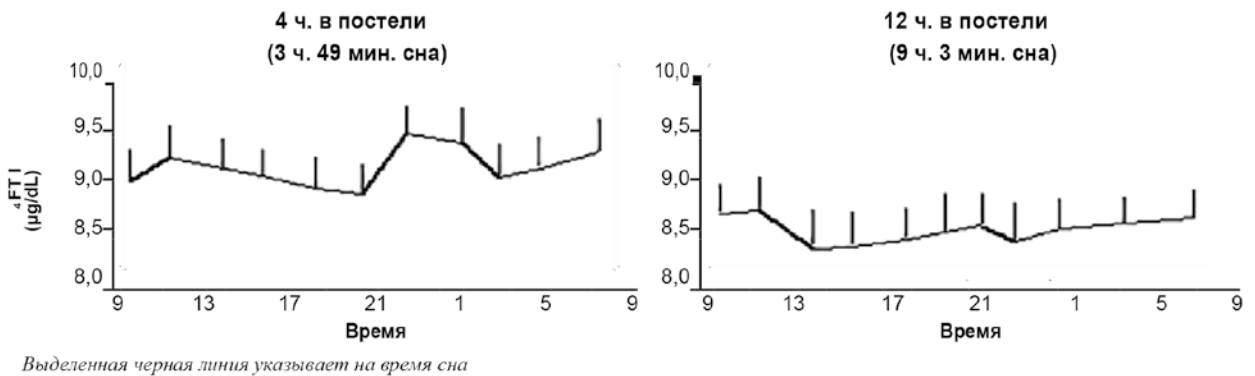


Рисунок 3. Индекс свободного тироксина в крови достаточно и недостаточно спящих подопытных

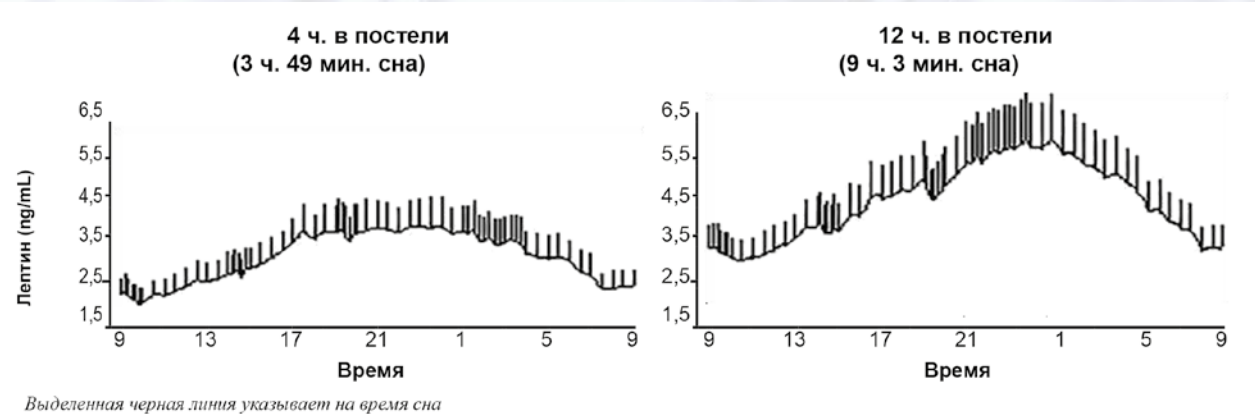


Рисунок 4. Концентрация лептина в крови достаточно и недостаточно спящих подопытных

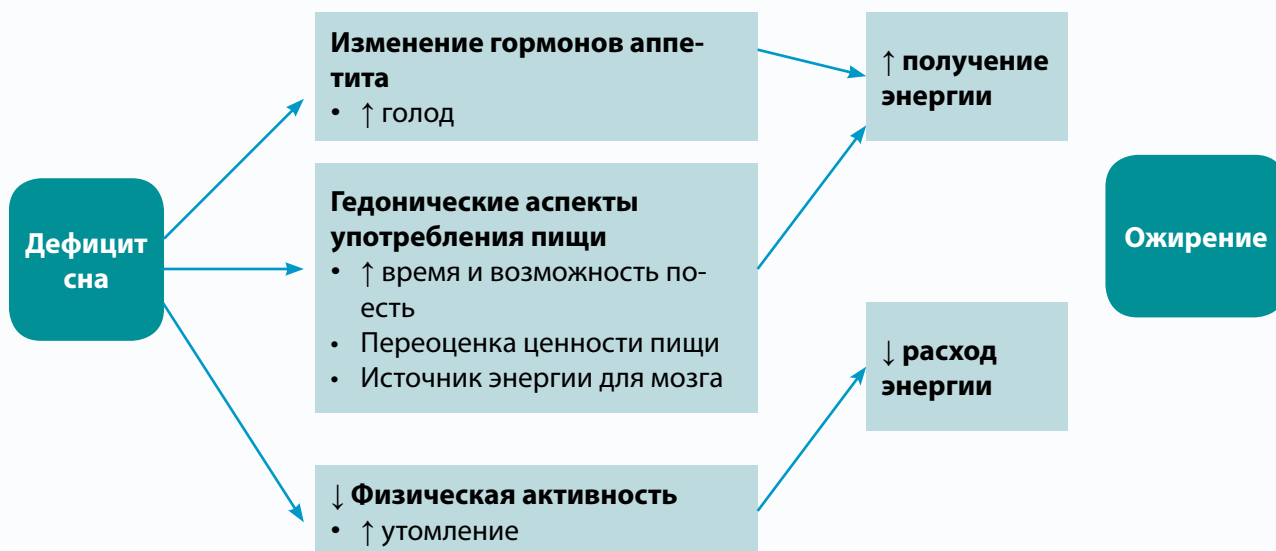


Рисунок 5. Схема сна и развития ожирения

женщины подвержены большему риску развития симптоматического сахарного диабета.

Во время проведенных недавно исследований с людьми установлено, что количество регулирующих аппетит гормонов связано с продолжительностью сна. Недостаток сна вызывает дисбаланс гормонов аппетита, поэтому у мало спящих людей увеличивается аппетит (особенно по утрам), они употребляют гораздо больше калорий, чем это необходимо для удовлетворения их физиологических функций. Люди, которые слишком мало спят, бывают вялыми, уставшими, теряют желание заниматься спортом, нередко избегают физической работы. Установлено, что нарушения сна у людей с ожирением еще больше стимулируют рост веса, что вызывает прогрессирование апноэ во сне и дополнительно нарушает обычный ритм сна. Как известно, лептин – это гормон, который вырабатывается и выделяется жировыми клетками и который активирует центры насыщения в головном мозге, снижает аппетит. Установлено, что если человек в течение 6 дней подряд спит менее 4 ч./сут., концентрация лептина в плазме крови значительно снижается, особенно ночью (рис. 4).

Похожее снижение концентрации лептина наблюдается, когда человек 3 дня подряд соблюдает

диету, т.е. ограничивает употребляемое в сутки количество калорий до (примерно) 900. Однако люди, которые во время исследования слишком мало спали, употребляли в сутки то же количество калорий и с той же интенсивностью занимались физической деятельностью, что и люди с нормальной продолжительностью сна. Таким образом пониженная концентрация лептина в крови вызывает чувство голода даже при употреблении обычного количества пищи.

Во время другого исследования определялась концентрация в крови не только лептина, но и грелина – выделяемого желудком пептида, возбуждающего аппетит. Анализы брались спустя 2 дня после ограничения сна (подопытные люди спали 4 ч./сут.) или после достаточного сна (подопытным разрешалось спать 10 ч./сут.). Подопытные также должны были постоянно следить за чувством голода и аппетитом. Результаты исследования показали, что недостаточная продолжительность сна была связана со снижением в крови концентрации лептина (пептида, снижающего аппетит) и повышением концентрации грелина (пептида, повышающего аппетит). Было замечено, что у таких людей не только увеличивается чувство голода и аппетит, но и меняется влечение к различным продуктам

питания, особенно увеличивается желание употреблять продукты с высоким содержанием углеводов. Похожие результаты были получены и в другом крупном эпидемиологическом исследовании, во время которого была проведена оценка продолжительности сна и утренней концентрации лептина и грелина в крови у более чем 1 тыс. подопытных. Несмотря на разные модели этих исследований, в обоих установлено, что при снижении продолжительности сна уменьшается концентрация в крови лептина и увеличивается грелина.

Кроме того, изменение выделяемого количества лептина и грелина в связи с изменением продолжительности сна вызывает нарушение способности организма объективно оценить потребность в калориях, поэтому человек употребляет больше калорий, чем нужно. Результаты различных исследований показали, что недостаток сна может снизить эффективность предназначенных для потери веса диет с ограниченным количеством калорий. Люди, которые мало спят, склонны к пониженной температуре тела, а это может обусловить снижение расхода энергии.

Обобщенная связь между сном и ожирением представлена на рис. 5.

Хронический недостаток сна также влияет на суточный ритм

секреции гормона роста (АН). Являющийся нормой один пик секреции АН, который наблюдается в скором времени после засыпания, распадается на 2 более мелких пика – один перед сном, а второй после сна. Поэтому на периферические ткани действует повышенная концентрация АН в течение более длительного времени. Поскольку АН отличается противоположным инсулиновому действием, это может отрицательно влиять на обмен глюкозы. Предполагается, что взаимосвязь слишком короткого сна с нарушением переносимости глюкозы может развиваться не только из-за нарушения секреции контринсулярных гормонов – кортизола и гормона роста, но и из-за снижения потребления глюкозы в головном мозге, повышения активности симпатической нервной системы.

Для взрослых, которые спят меньше 7 ч., и для детей школьного возраста, которые спят меньше 9 ч., повышается риск увеличения веса и нарушения здоровья. Очевидно, что увеличение количества употребляемой пищи объясняет, почему мало спящие люди склонны к ожирению.

Существует разработанный регламент обязательного времени сна для детей, подростков и взрослых (таблица 1).

Лечение

В первую очередь необходимо привести в порядок режим труда и отдыха, стараться ложиться и вставать в одно и то же время, вечером нужно расслабиться, успокоиться, погулять на свежем воздухе, избегать интенсивной физической деятельности за 2–3 ч. до сна, создать уютную и спокойную обстановку для сна. Ни в коем случае не употреблять алкоголь перед сном.

Таблица 1. Рекомендуемое время сна

Возраст	Рекомендация (ч./сут.)
Новорожденные (0–3 месяца)	14–17
Младенцы (4–11 месяцев)	12–15
Дети (1–2 года)	11–14
Дети дошкольного возраста (3–5 лет)	10–13
Дети школьного возраста (6–13 лет)	9–11
Подростки (14–17 лет)	8–10
Взрослые (18–64 года)	7–9
Люди пожилого возраста (≥65 лет)	7–8

При выраженной бессоннице назначаются снотворные – барбитураты (от них быстро развивается синдром зависимости и (или) нарушается структура сна), бензодиазепины (уменьшают время засыпания, частоту пробуждений, увеличивают продолжительность сна, однако негативно влияют на структуру сна) и небензодиазепиновые снотворные (зопиклон, золпидем, залеплон).

Небензодиазепиновые снотворные по крайней мере действуют быстро, коротко, уменьшают время засыпания, увеличивают время сна, не вызывают рикошетную бессонницу и прочие явления после прекращения приема. Кроме того, они меньше чем бензодиазепиновые снотворные вызывают изменение структуры сна и привыкание.

Зопиклон – один из наиболее часто принимаемых небензодиазепиновых препаратов в Литве. Он особенно подходит людям, бессонница которых связана с беспокойством или частыми пробуждениями. Зопиклон действует быстро, так как 95% препарата всасывается в течение 1 ч., а максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 30–90 мин. после

приема дозы. Период полувыведения составляет 3,5–6,5 ч.

Плацебо-контролируемыми исследованиями доказано, что зопиклон эффективно ускоряет засыпание, увеличивает продолжительность сна и снижает число ночных пробуждений. Кроме того, после прекращения приема этого препарата редко развивается синдром отмены.

Обобщение

После оценки результатов эпидемиологических, экспериментальных исследований короткого сна мы можем утверждать, что нарушения сна могут не только вызвать расстройство повседневной деятельности человека (утомляемость, невозможность сосредоточиться, расстройства настроения, беспокойство, ухудшение когнитивных функций), но и стимулировать развитие ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Стоит помнить о том, что сон необходим для отдыха не только уму, но и телу.

Если не помогают применяемые нефармакологические методы лечения нарушений сна, целесообразно назначить небензодиазепиновые гипнотики. ■



СОМНОЛ®

Зопиклон

ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ

- * ПРОБЛЕМЫ С ЗАСЫПАНИЕМ
- * НАРУШЕНИЯ НОЧНОГО СНА

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ

Торговое название: СОМНОЛ®

Международное непатентованное название: Зопиклон

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой 7,5 мг.

Показания к применению: Преходящая, ситуационная бессонница, хроническая бессонница (кратковременный курс лечения)

Способ применения и дозы

Таблетки сомнола 7,5 мг назначают внутрь. Взрослым назначают по 1 таблетке незадолго до отхода ко сну. Длительность непрерывного лечения не более 4-х недель. Максимальная разовая и суточная доза Сомнола составляет 7,5 мг.

Побочные действия

Известны случаи синдрома отмены при прекращении терапии Сомнолом®. Симптомы отмены могут включать рикошетную бессонницу, мышечную боль, беспокойство, тремор, потливость, возбуждение, спутанность сознания, головную боль, сердцебиение, тахикардию, делирий, кошмарные сновидения, раздражительность.

В тяжелых случаях возможны следующие симптомы: дереализация, деперсонализация, гиперакузия, онемение и ощущение покалывания в конечностях, гиперчувствительность к свету, шуму и физическому контакту, галлюцинации. В очень редких случаях возможны судорожные приступы. Часто: сухость во рту, дисгевзия (горький привкус), остаточная сонливость

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату, тяжелая миастения, тяжелые нарушения функции печени, выраженное апное во время сна, дыхательная недостаточность, врожденная непереносимость галактозы, дефицит Larr лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации- алкоголь, так как седативный эффект бензодиазепинов и родственных им препаратов усиливается за счет алкоголя. При одновременном применении с Рифампицином эффект будет выражен меньше, из-за усиленного метаболизма в печени. Производные морфина (анальгетики, противокашлевые и средства заместительной терапии, кроме бупренорфина), нейролептические средства, барбитураты, седативные, анксиолитические средства, другие снотворные средства, седативные антидепрессанты, седативные Н1-противогистаминные средства, антигипертензивные средства центрального действия, баклофен, галидомид, пизотилен. Подавление центральной нервной системы (ЦНС) усиливается. Пониженная бдительность может сделать опасным управление автомобилем или рабочими механизмами.

При одновременном применении зопиклона с производными морфина (анальгетики, противокашлевые и средства заместительной терапии) и барбитуратами возрастает опасность угнетения дыхания, которое в случае передозировки может быть летальным.

Бупренорфин. При использовании в качестве заместительной терапии риск летального подавления дыхания возрастает. Соотношение пользы и вреда этой комбинации следует тщательно взвесить. Больного нужно предупредить о необходимости строго соблюдать назначенную дозу. Клозапин Повышенный риск острой сосудистой недостаточности с остановкой дыхания и/или сердечной деятельности. Кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, нелфинавир, ритонавир могут вызвать несколько повышенный седативный эффект зопиклона.

Особые указания

Лекарственная зависимость

Прием седативных/снотворных средств наподобие зопиклона, может приводить к физической и психической лекарственной зависимости или злоупотреблению.

Риск зависимости или злоупотребления повышается:

- с дозой и продолжительностью лечения
- при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем и/или лекарственными препаратами
- при приеме с алкоголем или другими психотропными препаратами.

Внезапное прекращение лечения при развитии физической зависимости может сопровождаться симптомами отмены.

Сомнол относится к группе седативных средств, вызывающих сонливость, после приема препарата нельзя управлять транспортными средствами или выполнять работу оператора различных устройств и механизмов.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Регистрационное удостоверение: РК-ЛС – 5 - №010691 от 21.11.2012г. Действительно до: 21.11.2017г.

Заключение №931 от 10.11.2016 до 21.11.2017 г.

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство АО «Гриндекс», г. Алматы, пр. Достык, угол ул. Богенбай батыра, д. 34а/87а, офис №1
т./ф. 291-88-77, 291-13-84

эл. почта: grindex.asia.kz@mail.ru

Grindex

Пенициллин в терапевтических дозах может обуславливать развитие поведенческих нарушений

Ученые Университета МакМастера (McMaster University), Гамильтон, Канада, определили, что введение пенициллина в терапевтических дозах беременным лабораторным мышам значительно влияет на поведение их потомства в долгосрочной перспективе. Выявленные изменения заключались в повышении уровня агрессивности и снижении тревожности, что может свидетельствовать о нейрохимических сдвигах в головном мозге и развитии дисбаланса в качественном и количественном составе кишечной микрофлоры. Полученные результаты представлены в журнале «Nature Communications».

В ходе предыдущих исследований ученые доказали, что антибиотики широкого спектра действия в высоких дозах способны изменять поведение взрослых животных. Однако работ, посвященных изучению влияния антибиотиков узкого спектра в терапевтических дозах, например пенициллина, на поведение ранее не проводилось. Данный вопрос является чрезвычайно актуальным, поскольку большинству детей по различным причинам специалисты назначают антибиотики в возрасте до 1 года. Кроме того, антибиотики присутствуют в мясных и молочных продуктах, следовательно, их влияние на организм начинается еще во внутриутробный период. В 2014 г. ученые определили, что введение пенициллина лабораторным мышам во второй половине беременности приводит к повышению риска развития ожирения у их потомства.

В ходе данной работы ученые вводили пенициллин лабораторным мышам за 1 нед до рождения потомства и мышатам в первые недели жизни. Состояние мышат исследователи оценивали на 6-й неделе. Оказалось, что прием антибиотиков не повлиял на характер двигательной активности, но обуславливал развитие поведенческих нарушений. Так, у мышей-самцов наблюдалось снижение уровня тревоги и усиление агрессивности. Нейрохимические изменения в головном мозге заключались в изменении экспрессии рецепторов вазопрессина V_1 в лобной доле коры головного мозга, что может быть объяснением изменения уровня агрессии. Кроме того, ученые определили изменения кишечной микрофлоры у мышат, они предположили, что прием лактобактерий может способствовать предотвращению развития нарушений, индуцированных антибиотиками.

Автор работы доктор Джон Биененсток (John Bienenstock) отметил, что терапевтические дозы являются невысокими и введение даже таких небольших количеств препаратов лабораторным мышам во второй половине беременности способствовало изменению состояния головного мозга и кишечника у их потомства. Возможно, отмеченное негативное влияние можно предотвратить своевременным приемом пробиотических средств. В ходе дальнейших работ ученые намерены продолжить изучение влияния пенициллина на потомство, кроме того, они хотят проанализировать эффективность различных видов потенциально полезных микроорганизмов для предотвращения развития поведенческих нарушений.

Leclercq S., Mian F.M., Stanisz A.M. et al. (2017) Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. Nature Communications, April 4 [Epub. ahead of print].

McMaster University (2017) Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in behavior. ScienceDaily, April 4 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170404124910.htm>).

Юлия Котикович

Резистентность к инсулину ускоряет развитие когнитивных нарушений

В ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в «Journal of Alzheimer's Disease», ученые Университета Тель-Авива (Tel Aviv University), Израиль, выявили, что резистентность к инсулину, причиной которой часто является ожирение и низкий уровень физической активности, может быть ассоциирована с быстрым ухудшением когнитивных показателей. Они обратили внимание, что у пациентов с резистентностью к инсулину, вне зависимости от наличия у них сахарного диабета, наблюдалось стремительное ухудшение памяти и исполнительных функций.

Резистентность к инсулину – состояние, при котором клетки утрачивают способность нормально реагировать на инсулин, что затрудняет внутриклеточный транспорт глюкозы. В результате поджелудочной железой начинает синтезироваться большее количество инсулина, а высокая концентрация глюкозы в кровяном русле способствует развитию сахарного диабета 2-го типа и других тяжелых расстройств.

Участниками данного исследования стали 489 человек (средний возраст – $57,7 \pm 6,5$ года) с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В начале работы ученые оценили у них уровень резистентности к инсулину, используя гомеостатическую модель оценки (homeostasis model assessment – HOMA), а также определяя уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови. Когнитивные показатели пациентов ученые анализировали с помощью серии тестов, особое внимание уделяя состоянию памяти, исполнительных функций, пространственному ориентированию и вниманию. Во второй раз тестирование участники проходили через 15 лет после начала исследования, а затем еще через 5 лет.

Ученые отметили, что у пациентов с высоким индексом НОМА повышенный риск быстрого нарушения когнитивных функций. Наиболее значимые изменения происходили с показателями памяти и исполнительных функций. Причем на данный показатель не оказывали влияния наличие сердечно-сосудистых патологий или других сопутствующих заболеваний. В частности, скорость нарушения познавательных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него значимо не различалась.

Руководители работы доктор Давид Танн (David Tanne) и Ури Голдборт (Uri Goldbourt) отметили, что полученные результаты кажутся им особо важными, поскольку с их помощью можно составить алгоритм для выявления людей, относящихся к группе повышенного риска развития деменции и ухудшения когнитивных показателей. Известно, что профилактикой возникновения резистентности к инсулину является изменение образа жизни, предполагающее соблюдение определенной диеты, регулярное занятие спортом и контроль над массой тела. Такое поведение поможет предотвратить развитие инсулинорезистентности, а в пожилом возрасте – защитить головной мозг.

American Friends of Tel Aviv University (2017)

Insulin resistance may lead to faster cognitive decline. Medical News Today, March 23 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/316539.php>).

Lutski M., Weinstein G., Goldbourt U. et al (2017)

Insulin resistance and future cognitive performance and cognitive decline in elderly patients with cardiovascular disease. Journal of Alzheimer's Disease. March 21 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Мигрень повышает риск развития генерализованного тревожного расстройства

Мигрень значительно повышает риск развития генерализованного тревожного расстройства (ГТР) – к такому выводу в ходе нового исследования пришли ученые Университета Торонто (University of Toronto), Канада. Результаты работы и возможные факторы, лежащие в основе выявленной взаимосвязи, опубликованы в журнале «Headache».

Мигрень – распространенное неврологическое расстройство, которое проявляется приступообразной головной болью. Оно значительно снижает качество жизни пациента, затрудняет его ежедневную деятельность и снижает трудоспособность. В ходе данного исследования ученые изучали распространенность ГТР у людей с мигренью и определяли наличие взаимосвязи между данными патологиями.

Проанализировав состояние 2232 человек с мигренью и 19 270 без данной патологии, ученые пришли к выводу, что ГТР развивается у 6% пациентов с мигренью и у 2,1% людей без нее ($p < 0,001$). Они отметили, что если пациент заявлял о том, что у него нет близкого человека, с которым он мог бы поделиться переживаниями, риск развития ГТР был в 5 раз выше. Важную роль в формировании выявленной взаимосвязи играли и другие социальные факторы, которые обуславливают психическое благополучие и последствия переживания хронической боли.

Ученые определили, что у мужчин с мигренью риск развития ГТР практически в 2 раза выше, чем у женщин. Этот вывод оказался неожиданным, поскольку в общей популяции повышенный уровень тревожности чаще отмечают у женщин. Ученые предположили, что мигрень у женщин чаще носит более компенсированный характер, поскольку они ответственнее относятся к необходимости применения лекарственных препаратов для устранения патологии.

Автор работы доктор Эсме Фуллер Томсон (Esme Fuller-Thomson) отметил, что в ходе предыдущих работ ученые предположили, что взаимосвязь между мигренью и повышенной тревожностью может объясняться изнуряющей хронической болью и трудностями в выполнении рутинных домашних дел. Такие выводы не являются неожиданными, поскольку головная боль при мигрени имеет непрогнозируемый и неуправляемый характер. Ученые полагают, что полученные в данной работе результаты интересны специалистам, занимающимся лечением пациентов с психическими расстройствами, включая ГТР, у лиц с мигренью. Особое внимание они должны уделять мужчинам, испытывающим хроническую боль, мешающую выполнению ежедневных дел.

Fuller-Thomson E., Jayanthikumar J., Agbeyaka S.K. (2017) Untangling the Association Between Migraine, Pain, and Anxiety: Examining Migraine and Generalized Anxiety Disorders in a Canadian Population Based Study. Headache, 57(3): 375–390.

University of Toronto (2017) Adults with migraines have triple the prevalence of generalized anxiety disorder. ScienceDaily, March 29 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170329122627.htm>).

Юлия Котикович



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Просульпин

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№119 от 01 февраля 2013 г.

Торговое название

Просульпин

Международное непатентованное название

Сульпирид

Лекарственная форма

Таблетки 50 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – сульпирид 50 мг вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, метилгидроксипропилцеллюлоза K4M, метилгидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, тальк

Описание

Таблетки круглой формы, с глянцевой поверхностью белого или почти белого цвета с риской на одной стороне, диаметром около 7 мм (для дозировки 50 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Психотропные препараты. Нейролептики (антипсихотики). Бензамиды. Сульпирид
Код АТХ N05AL01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Сульпирид абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биологическая доступность сульпирида после перорального применения составляет около 35% с разбросом от 10 до 75%, т.е. имеются значительные индивидуальные различия. Максимальные концентрации в плазме достигаются через 3–6 часов. Объем дистрибуции в состоянии равновесия составляет 1,0–1,1 л/кг. Связываемость сульпирида плазматическими белками составляет менее чем 40%, сульпирид проникает в эритроциты посредством пассивной диффузии, его концентрация в плазме и в эритроцитах соизмеримы. В отличие от этого концентрация сульпирида в спинномозговой жидкости низкая и составляет в среднем около 13% (4–29%) сывороточной концентрации. Сульпирид выводится из организма в неизменной форме посредством мочи. Низкая абсорбция сульпирида в ЖКТ способствует тому, что после перорального применения с мочой выделяется только 25–50% дозы, а остаток элиминируется со стулом. Плазматический период полувыведения составляет 7–9 часов. Сульпирид выделяется почками исключительно посредством гломерулярной фильтрации. Общий плазматический клиренс сульпирида достигает у людей с нормальной функцией почек 90–210 мл/мин. после перорального применения. Почечный клиренс сульпирида достигает несколько меньших величин, чем общий плазматический клиренс (Cl_{ren} 80–130 мл/мин.). Величины клиренса сульпирида и клиренса креатинина практически одинаковы. На основании величин клиренса креатинина, или же креатинемии, рекомендуется изменять режим дозирования сульпирида у людей с недостаточностью функции почек. У пациентов с нарушением функции почек биологический период полувыведения более длительный. Замедление выведения сульпирида при нарушении функции почек сопровождается присутствием конъюгатов сульпирида с глюкуроновой кислотой в моче. У пациентов с гемодиализом необходимо принимать во внима-

ние, что гемодиализ в значительной мере выводит сульпирид из крови. Уровни концентрации сульпирида в материнском молоке в 2–6 раз превышают его концентрацию в плазме. Суточный прием сульпирида с материнским молоком младенцем оказывается достаточным для того, чтобы значительно повысить его плазматический пролактин.

Фармакодинамика

Сульпирид является наиболее известным представителем нейролептиков бензамидной группы. Механизм действия антипсихотических препаратов бензамидового ряда состоит в их специфической центральной и периферической блокаде дофаминовых D_2 и D_3 рецепторов, которые характеризуются пространственной избирательностью в отношении целевых мезолимбической и тубероинфундибулярной областей. Сульпирид блокирует дофаминовые рецепторы в тубероинфундибулярной системе, что приводит к значительному повышению уровня пролактина. Степень блокирования дофаминовых D_2 рецепторов бензамидами при ПЭТ (позитронной эмиссионной томографии) обследовании, колеблется в пределах 60–80%; после применения сульпирида в дозе 400 мг – составляет 75%. Высокое сродство бензамидов к дофаминовым D_3 рецепторам можно объяснить их пространственной селективностью, или доминированием этих рецепторов в лимбической системе. Для большинства бензамидов является характерным бифазическое влияние на дофаминовую нейротрансмитторную систему – при низких дозах они являются антагонистами пресинаптических D_2/D_3 авторецепторов и вызывают повышение синтеза и высвобождения дофамина в синаптической области, при высоких дозах препарата происходит блокирование постсинаптических D_2/D_3 рецепторов и снижение трансмиссии дофамина. Повышенное высвобождение дофамина при низких дозах определяет его эффективность при негативных психотических симптомах и депрессивных признаках; блокада постсинаптических D_2/D_3 рецепторов приводит к угнетению продуктивных психотических симптомов. Эти различия в воздействии сульпирида определяют и различия спектра терапевтических эффектов и терапевтического использования сульпирида как нейролептика при высоких дозах и как антидепрессанта и средства против головокружения при низких дозах.

Показания к применению

- кратковременное симптоматическое лечение тревожных состояний у взрослых, когда обычные методы терапии неэффективны
- тяжелые нарушения поведения (психомоторная расторможенность, членовредительство, стереотипия, агитация, чрезмерный страх), особенно у детей с аутизмом старше 12 лет (вес более 40 кг).

Способ применения и дозы

Дозировка для взрослых:

Следует применять минимальную эффективную дозу. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую при необходимости можно постепенно увеличивать, для взрослых пациентов суточная доза препарата Просульпин составляет от 50 до 150 мг.

Дозы препарата для пожилых пациентов:

пациентам старшего возраста назначается половинная доза по сравнению с вышеуказанными дозировками.

Дозировка при нарушении функции почек:

при нарушениях функции почек дозировку Просульпина 50 мг необходимо снизить в зависимости от степени дисфункции почек:

Клиренс креатинина	Снижение обычно назначаемой дозы:
30–60 мл/мин.	50% обычно назначаемой дозы
10–30 мл/мин.	30% обычно назначаемой дозы
<10 мл/мин.	20% обычно назначаемой дозы

Дозировка для детей старше 12 лет и подростков:

Рекомендуемая начальная доза составляет 1–2 мг/кг/в сутки, в случае необходимости дозу можно увеличить до 5 мг/кг/в сутки. Суточная доза разделяется на 2–3 приема. У детей и подростков принимаемая доза Просульпина не должна превышать 10 мг/кг/в сутки.

Способ применения

Таблетки проглатываются целиком и запиваются небольшим количеством воды. Препарат принимается независимо от приема пищи.

Побочные действия

Часто ($\geq 1\%$ до $<10\%$)

- тошнота, рвота, запоры, потеря аппетита, сухость во рту, увеличение массы тела
- ортостатическая гипотензия

Нечасто ($\geq 0,1\%$ до $<1\%$)

- тахикардия, дистония
- гиперпролактинемия (транзиторная), галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия, увеличение груди и боли в груди, фригидность, импотенция, гипергликемия

Редко ($\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$)

- ранние дискинезии (спастическая кривошея, глазодвигательные нарушения, спазм жевательной мускулатуры), гиперсаливация, акатизия
- головные боли, головокружения
- гемолитическая анемия, апластическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гранулоцитоз
- расплывчатое видение, мидриаз

Очень редко ($<1/10000$)

- экстрапирамидный синдром, поздние дискинезии, острая дискинезия и дистония, tardivная дискинезия, заторможенность, сонливость
- изменения ЭКГ, изменения интервала QT, аритмия типа torsades de pointes, фибрилляция желудочков, вплоть до остановки сердца
- холестатический гепатит
- импотенция, фригидность
- гиперсенситивные реакции, злокачественный нейролептический синдром – гипертермия, ригидность мышц, автономная нестабильность, расстройство сознания
- эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, макулопапулезная сыпь
- повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК)

Частота неизвестна

- случаи венозной тромбоземболии (были зарегистрированы в связи с приемом антипсихотических препаратов)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к сульпириду или компонентам препарата
- пролактинзависимые опухоли (пролактинома гипофиза, рак молочной железы), гиперпролактинемия
- острое отравление алкоголем, снотворными средствами, наркотическими анальгетиками
- аффективные расстройства, агрессивное поведение, маниакальный психоз
- маниакальная фаза биполярного аффективного расстройства
- феохромоматома
- эпилепсия
- наследственная непереносимость галактозы, фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, галактоземия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 12 лет

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации.

Пациентам, которые применяют Просульпин, запрещается принимать леводопу. Воздействия леводопа и нейролептиков антагонистичны. При необходимости назначения нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, принимающих леводопу, выбирается препарат, оказывающий минимальное экстрапирамидное воздействие.

Не рекомендуемые комбинации.

Алкоголь – потенцирует седативное воздействие нейролептиков. При приеме препарата запрещается употреблять алкогольные напитки и вещества, содержащие алкоголь.

Комбинация с нижеперечисленными препаратами может вызвать возникновение аритмии типа *torsades de pointes*:

- лекарства, вызывающие брадикардию, такие как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил), клонидин; сердечные гликозиды или препараты наперстянки,
- препараты, вызывающие гипокалемию: гипокалемические диуретики, слабительные средства стимулирующего характера, амфотерицин В (внутривенно), глюкокортикоиды, тетракозактиды,
- антиаритмические препараты класса Ia, такие как хинидин, дисопирамид,
- антиаритмические препараты III класса, такие как амиодарон, соталол,
- другие препараты, такие как пимозид, галоперидол, имипраминные антидепрессанты; цисаприд, тиоридазин, эритромицин в/в, пентамидин.

Комбинации, применяемые в случае особой необходимости.

Одновременный прием с антигипертензивными препаратами: гипотензивный эффект и повышение риска возникновения постуральной гипотензии (аддитивный эффект).

Прочие средства, угнетающие центральную нервную систему: включая наркотические анальгетики, седативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, барбитураты, бензодиазепины и другие анксиолитики, снотворные, седативные средства, антидепрессанты, клонидин и его производные.

Сукральфат, антацидные средства, содержащие Mg²⁺ и/или Al³⁺, снижают биодоступность лекарственных форм для приема внутрь на 20–40%. Просульпин следует назначать за два часа до приема этих препаратов.

Литий повышает риск возникновения экстрапирамидных расстройств.

Просульпин может понижать эффективность *ропи-норала*.

В комбинации с центрально стимулирующими веществами (например: аноректики, некоторые противоастматические препараты) сульпирид может вызывать тревогу, нервозность, обеспокоенность и сильное возбуждение.

Особые указания

Особые меры предосторожности следует соблюдать:

- молодым женщинам с нерегулярным менструальным циклом
- гипертоникам и пациентам с выраженной гипотензией
- пациентам, имеющим в анамнезе сосудистые нарушения, в особенности нарушения коронарных сосудов (ангина пекторис), нарушение сердечной деятельности (сердечную недостаточность), злокачественный нейролептический синдром, глаукому, стеноз привратника желудка, ретенцию мочи, гипертрофию простаты, тенденцию к возникновению тромбозов.

Злокачественный нейролептический синдром: при развитии гипертермии невыясненной этиологии Просульпин следует отменить, так как это может быть одним из признаков злокачественного нейролептического синдрома, описанного при применении нейролептиков (бледность кожных покровов, гипертермия, вегетативная дисфункция, нарушение сознания, ригидность мышц).

Признаки вегетативной дисфункции, такие как: уси-

ленное потоотделение и лабильное артериальное давление могут предшествовать наступлению гипертермии, и, следовательно, представлять собой ранние настораживающие признаки. Хотя такое действие нейролептиков может иметь идиосинкразическое происхождение, по-видимому, некоторые факторы риска могут предрасполагать к нему, например, дегидратация или органическое повреждение головного мозга.

Увеличение интервала Q-T: сульпирид удлиняет интервал Q-T в зависимости от дозы. Это действие, усиливает риск развития такой серьезной желудочковой аритмии, как «*torsades de pointes*» и более выражено при наличии брадикардии, гипокалиемии или врожденного, или приобретенного удлиненного интервала Q-T (комбинация с препаратом, вызывающим удлинение интервала Q-T).

Если клиническая ситуация позволяет, то рекомендуется до назначения препарата убедиться в отсутствии факторов, которые могут способствовать развитию такого типа аритмии:

- брадикардия с частотой сердечных сокращений менее 55 уд./мин.;
- гипокалиемия;
- врожденное удлинение интервала Q-T;
- одновременное лечение препаратом, способным вызвать выраженную брадикардию (менее 55 уд./мин.), гипокалиемии, замедление внутрисердечной проводимости или удлинении интервала Q-T.

За исключением случаев срочного вмешательства, больным, которым требуется лечение нейролептиками, рекомендуется в процессе оценки статуса провести ЭКГ.

Кроме исключительных случаев, этот препарат не должен применяться у пациентов с болезнью Паркинсона.

У больных с нарушением почечной функции следует использовать уменьшенные дозы Просульпина и усилить контроль; при тяжелых формах почечной недостаточности рекомендуется проведение прерывистого курса лечения.

Контроль при лечении Просульпином должен быть усилен:

- у больных эпилепсией, так как судорожный порог может быть снижен;
- при лечении пожилых пациентов, проявляющих большую чувствительность к постуральной гипотензии, седации и экстрапирамидным эффектам.

Просульпин 50 мг не предназначен для лечения поведенческих расстройств, вызванных слабоумием.

Инсульт

В рандомизированных клинических исследованиях выполняемых с плацебо у пациентов пожилого возраста с деменцией, леченых атипичными антипсихотиками, наблюдалось трехкратное увеличение риска развития инсульта. Механизм этого повышенного риска, неизвестен. Повышенный риск инсульта, связанный с другими нейролептиками, или же для другой популяции пациентов, не может быть исключен. У пациентов с риском возникновения инсульта при использовании препарата должны быть взвешены все за и против, в отношении приема препарата.

Рост смертности у пожилых пациентов с деменцией Данные двух больших обсервационных исследований показали, что у пожилых пациентов с деменцией лечение нейролептиками имело слегка повышенный риск смертности по сравнению с теми, которые не использовали нейролептики. Основываясь на имеющихся данных, однако, невозможно достоверно оценить точную степень риска, тем более, что и причина этого эффекта пока остается неизвестной.

Данный препарат не предназначен для лечения поведенческих расстройств, вызванных слабоумием.

Риск венозной тромбоземболии

В связи с применением антипсихотических препаратов было зарегистрировано несколько случаев венозной тромбоземболии (ВТЭ). Учитывая, что у пациентов, леченных нейролептиками, часто присутствуют приобретенные факторы риска возникновения ВТЭ, эти факторы должны быть выявлены до или же во время лечения Просульпином 50 мг, а в последующем должны быть приняты профилактические меры предосторожности.

Препарат Просульпин 50 мг содержит моногидрат лактозы. Не рекомендуется применять этот препарат пациентам, страдающим наследственной intolerантностью к галактозе, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы.

Беременность

Эксперименты на животных не выявили тератогенного действия препарата. У небольшого числа женщин, принимавших во время беременности низкие дозы сульпирида (примерно 200 мг/сутки), тератогенный эффект отсутствовал. В отношении применения более высоких доз препарата, данные отсутствуют. Нет также данных о потенциальном действии нейролептических препаратов, принимаемых во время беременности, на развитие мозга плода. В связи с недостаточностью данных о безопасности, препарат не назначается беременным женщинам.

Период лактации

По причине недостатка клинического опыта, прием препарата Просульпин 50 мг в период лактации не допускается. При необходимости, грудное вскармливание на период лечения препаратом необходимо прекратить.

Влияние на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами Просульпин[®] может вызвать головокружение, усталость и сильное возбуждение. В период приема препарата строго запрещается управление транспортным средством, обслуживание станков и проведение высотных работ.

Передозировка

Симптомы: после одноразового приема 1–3 граммов отмечалось беспокойство, нарушения сознания и экстрапирамидные нарушения, после приема 3–7 грамм – возбуждение, растерянность, экстрапирамидная симптоматика, при приеме дозы, превышающей 7 грамм – кома и резкое понижение артериального давления.

Лечение: специфического антидота нет, проводится промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия.

В тяжелых случаях – мониторинг жизненно важных функций, форсированный диурез с инфузией щелочных растворов. Бипериден внутривенно можно применить в качестве антидота при паркинсонических проявлениях интоксикации. Просульпин частично выводится при гемодиализе.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.

Телска 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

Владелец регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.»

Телска 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:
ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, офис 9,

Тел.: +7 (727) 260-89-36

Факс: +7 (727) 260-89-36

E-mail: sekretar@prommedic.kz

**Раздражительность
Нервозность
Усталость**

СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ МАГНИЯ

МАГНИЙ

МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:
- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение.
Способ применения и дозы:
Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.
Беременность и период лактации:
Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

Особые указания:

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

Условия отпуска:
Без рецепта

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

