

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Поражение нервных  
корешков и сплетений**

**Впервые в Алматы  
прошел образовательный  
курс «Двигательные  
расстройства»**

**Мультимодальные  
серотонинергические  
антидепрессанты  
(история создания,  
изучения нейрохимической  
активности  
и классификации)**

**Как предупредить  
хронизацию боли в спине:  
роль хондропротекторов**

**Динамика когнитивных  
нарушений у пациентов  
с хронической ишемией  
головного мозга**



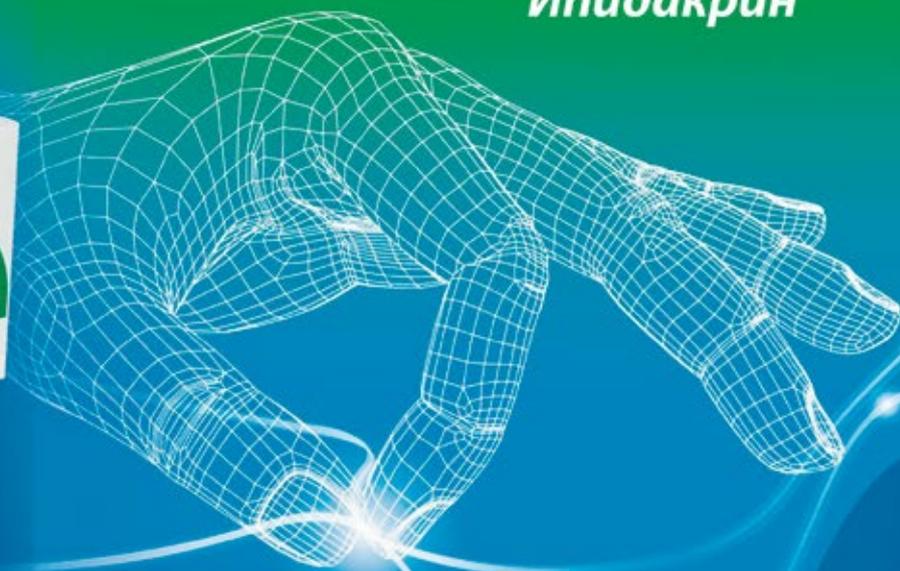
**№3 (98), 2018**

**Неврология  
Психиатрия**



# ИПИГРИКС®

## Ипидакрин



**Торговое название**  
ИПИГРИКС®

**Международное непатентованное название**  
Ипидакрин

**Лекарственная форма**  
Раствор для инъекций 5 мг/мл и 15 мг/мл

**Показания к применению**

- В составе комплексной терапии
- заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатии, миастения и миастенический синдром различной этиологии
- заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы
- восстановительный период при органических поражениях центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными нарушениями.

**Способ применения и дозы**

ИПИГРИКС® 5 мг/мл и ИПИГРИКС® 15 мг/мл растворы для инъекций вводят внутримышечно или подкожно. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

- Заболевания периферической нервной системы
  - моно- и полинейропатия различного генеза: внутримышечно или подкожно 1 мл растворов для инъекций, содержащих 5 мг/мл или 15 мг/мл (5 мг или 15 мг), 1-2 раза в день. Курс лечения – 10–15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней).
  - миастения и миастенический синдром: внутримышечно или подкожно 1 мл растворов для инъекций, содержащих 5 мг/мл или 15 мг/мл (5 мг или 15 мг), 1-3 раза в день. Общий курс лечения составляет 1-2 месяца. При необходимости лечение можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца.
- Заболевания центральной нервной системы
  - бульбарные параличи и парезы: внутримышечно или подкожно 1 мл растворов для инъекций, содержащих 5 мг/мл или 15 мг/мл (5 мг или 15 мг), 1-2 раза в день, курс лечения составляет 10-15 дней.

Восстановительный период при органических поражениях центральной нервной системы:

- внутримышечно 1 мл растворов для инъекций, содержащих 5 мг/мл или 15 мг/мл (5 мг или 15 мг), 1-2 раза в день до 15 дней.

**Побочные действия**

- Часто
- гиперсаливация, тошнота
  - сердцебиение, брадикардия
  - усиленное потоотделение

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к ипидакрину или к вспомогательным веществам препарата
- эпилепсия
- экстрапирамидные заболевания с гиперкинезом
- стенокардия
- выраженная брадикардия
- бронхиальная астма
- непроходимость кишечника или мочевыводящих путей
- склонность к вестибулярным расстройствам
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет (адекватные исследования по изучению безопасности лекарственного средства у детей не проведены)

**Лекарственные взаимодействия**

Наличие седативного эффекта в спектре активности ипидакрин приводит к некоторому потенцированию эффектов снотворных препаратов (гексенал, хлоралгидрат) в больших дозах, в то время как в малых дозах ипидакрин или не влияет, или ослабляет действие снотворных.

Действие и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами.

У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза на фоне применения других холиномиметических средств.

Бета-адреноблокаторы увеличивают риск развития брадикардии, если применялись до начала лечения ипидакрин.

Церебролизин повышает эффективность препарата.

Ипидакрин ослабляет действие местных анестетиков, антибиотиков.

Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата.

**Особые указания**

Если не введена очередная доза, следует ввести ее по возможности скорее, но не больше назначенной разовой дозы. Нельзя вводить двойную дозу для замещения пропущенной дозы! С осторожностью назначать при тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях дыхательных путей в анамнезе и при острых заболеваниях дыхательных путей.

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

Ипидакрин может оказывать седативное действие, поэтому следует воздержаться от управления транспортным средством и работы с опасными механизмами.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

ХБМ Фарма с.р.о.  
Ул. Склабинска, 30, Мартин, 036 80, Словакия  
Владелец регистрационного удостоверения АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

**Регистрационное удостоверение**

РК-ЛС-5№022968, раствор 5 мг/мл,  
РК-ЛС-5№022969, раствор 15 мг/мл от 12.05.2017 до 12.05.2022

**Представительство АО «Гриндекс»**

050010, г. Алматы, пр. Достык, угол ул. Богенбай батыра, д. 34а/87а, офис № 1  
т./ф. 291-88-77, 291-13-84  
эл. почта: grindeks.asia.kz@mail.ru

**Перед назначением и применением лекарственного средства следует внимательно прочитать инструкцию.**

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

Казахстан

№ 3 (98), 2018

Неврология. Психиатрия

## 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)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тоxtарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

## Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкин

## Журналисты:

Тленчиева Нағима, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина  
Технический редактор:  
Канахина Оксана

## Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

## Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судакон 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  
Республики Казахстан  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

## Адрес редакции:

050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б,  
БЦ «Сэт», офис 31А  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

## Уважаемые читатели!

Перед вами номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен таким областям медицины, как неврология и психиатрия.

Актуальность проблемы неврологических заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми.

Традиционно мы размещаем клинические рекомендации. Так, на страницах этого номера вы найдете «Клинический протокол диагностики и лечения: Поражение нервных корешков и сплетений».

Большой интерес у практических врачей вызовет Клуб неврологов, раскрывающий, как предупредить хронизацию боли в спине и о роли хондропротекторов в лечении больных остеохондрозом позвоночника. Также вы найдете репортаж с образовательного курса «Двигательные расстройства» с участием врачей неврологов, специалистов по двигательным расстройствам и ученых.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за годы своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют письма от наших читателей. Открыта бесплатная подписка на нашем сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz), где вы можете выбрать интересующий вас тематический номер.

**Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в секции по неврологии в рамках XI Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить:**

**16 мая 2018 г. в г. Костаная**

**18 мая в г. Караганде**

**23 мая в г. Уральске**

**25 мая в г. Актобе**

**г. Алматы (24-25 октября 2018 г., ВЦ «Атакент»,**

**отель «Парк Отель Атакент»)**

**г. Шымкент (26 октября 2018 г.,**

**Областной театр оперы и балета)**

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Поражение нервных корешков и сплетений ..... 6

## ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Распространенность преждевременной деменции после первичного инсульта: исследование населения на протяжении 24 лет. *Yannick Be'jot, Corine Aboa-Eboule', Je'ro'me Durier, Olivier Rouaud, Agne`s Jacquin, Eddy Ponavoy, Dominique Richard, Thibault Moreau, Maurice Giroud* ..... 17

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Врачи в Алматы впервые прослушали образовательный курс «Двигательные расстройства» ..... 25

## КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: БОЛЬ В СПИНЕ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. *О.С. Левин* ..... 31

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Коррекция когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева* ..... 36

Распространенность дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан (результаты многоцентрового исследования MAGIC 2). *Г.А. Джунусбекова, Л.Б. Куанова* ..... 41

Эффективность и безопасность терапии острого болевого синдрома в поясничной области в практике врача. *Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев* ..... 53

## ОБЗОРЫ

Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты (история создания, изучения нейрохимической активности и классификации). *Д.С. Данилов* ..... 57

Остеохондроз позвоночника: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *В.В. Скворцов, С.К. Мирзоян, А.В. Кулинич* ..... 75

Нейропатическая боль абдоминальной локализации. *С.А. Баранов, В.М. Нечаев* ..... 82

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Динамика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев* ..... 86

Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *О.Н. Ткачева, М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян* ..... 93

Цитиколин при когнитивных нарушениях сосудистого генеза и сосудистой деменции после инсульта. *Jose Alvarez-Sabin, Gustavo C. Roman* ..... 98

## КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Применение препарата Тофизопам (Грандаксин) в терапии генерализованного тревожного расстройства у пациентов общей медицинской практики. *Н.И. Распопова* ..... 103

НОВОСТИ ..... 108

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

# XI Международный конгресс – 2018 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**24-25 октября г. Алматы**

Атакент Парк Отель  
ул. Тимирязева, 42

**26 октября г. Шымкент**

Театр оперы и балета  
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые  
Казахстана, России, Украины**

## **Направления Конгресса:**

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

**Организатор**

КОМПАНИЯ



**По вопросам участия обращаться:**

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

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

# Клинический протокол диагностики и лечения: Поражение нервных корешков и сплетений

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 10 ноября 2017 года  
Протокол №32

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
G54.0	Поражения плечевого сплетения
G54.1	Поражения пояснично-крестцового сплетения
G54.2	Поражения шейных корешков, не классифицированные в других рубриках
G54.3	Поражения грудных корешков, не классифицированные в других рубриках
G54.4	Поражения пояснично-крестцовых корешков, не классифицированные в других рубриках
M51.1	Поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией
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

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2013 год (пересмотрен в 2017 г.)

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

БАК – биохимический анализ крови  
ВОП – врач общей практики  
КТ – компьютерная томография  
ЛФК – лечебная физическая культура  
МКБ – международная классификация болезней  
МРТ – магниторезонансная томография  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
УВЧ – Ультравысокочастотная  
УД – уровень доказательности  
ЭМГ – Электромиография

**1.4 Пользователи протокола:** врач общей практики, терапевты, невропатологи, нейрохирурги, реабилитологи.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

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

**1.8 Определение:** Поражение нервных корешков и сплетений может иметь как **вертеброгенную** (остеохондроз, анкилозирующий спондилит, спондилолистез, болезнь Бехтерева, люмбализация или сакрализация в пояснично-крестцовом отделе, перелом позвонков, деформации (сколиоз, кифоз)), так и **невертеброгенную этиологию** (неопластические процессы (опухоль, как первичные, так и метастазы), поражение позвоночника инфекционным процессом (туберкулез, остеомиелит, бруцеллез) и другие.

По МКБ-10 **вертеброгенные заболевания** обозначаются как **дорсопатии (M40–M54)** – группа заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, в

клинике которых ведущий – болевой и/или функциональный синдром в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии [7, 11].

Согласно МКБ-10, дорсопатии подразделяются на следующие группы:

- дорсопатии, вызванные деформацией позвоночника, дегенерациями межпозвоночных дисков без их протрузии, спондилолистезами;
- спондилопатии;
- дорсалгии.

Поражение нервных корешков и сплетений характеризуется развитием так называемых дорсалгий (коды по МКБ-10 **M54.1–M54.8**). Помимо этого, к поражению нервных корешков и сплетений по МКБ-10 также относятся **непосредственно поражения корешков и сплетений**, классифицируемые в рубриках (**G54.0–G54.4**) (поражения плечевого, пояснично-крестцового сплетения, поражения шейных, грудных, пояснично-крестцовых корешков, не классифицированные в других рубриках).

Дорсалгии – заболевания, связанные с болью в спине [10].

## 1.9 Классификация

По локализации [10]:

- цервикалгия;
- торакалгия;
- люмбалгия;
- смешанная локализация (цервикоторакалгия).

По продолжительности болевого синдрома [10]:

- острая – менее 6 недель,
- подострая – 6–12 недель,
- хроническая – более 12 недель.

По этиологическим факторам (Bogduk N., 2002):

- травма (перерастяжение мышц, разрыв фасций, межпозвоночных дисков, суставов, растяжение связок, суставов, перелом костей);
- инфекционное поражение (абсцесс, остеомиелит, артрит, дисцит);
- воспалительное поражение (миозит, энтезопатия, артрит);
- опухоль (первичные опухоли и метастазы);
- биомеханические нарушения (формирование триггерных зон, туннельных синдромов, дисфункция суставов).

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

**Диагностические критерии**

**Жалобы и анамнез**

**Жалобы:**

- на боль в зоне иннервации пораженных корешков и сплетений;
- на нарушение двигательных, чувствительных, рефлекторных и вегетативно-трофических функций в зоне иннервации пораженных корешков и сплетений.

**Анамнез:**

- длительная физическая статическая нагрузка на позвоночник (в положении сидя, стоя);

- гиподинамия;
- резкий подъем тяжестей;
- переразгибание позвоночника.

**Физикальное обследование**

■ **визуальный осмотр:**

- оценка статики позвоночника – анталгическая поза, сколиоз, сглаженность физиологических лордозов и кифозов, дефанс паравертебральных мышц пораженного отдела позвоночника;
- оценка динамики – ограничение движений рук, головы, различных отделов позвоночника.

■ **пальпация:** болезненность при пальпации паравертебральных точек, остистых отростков позвоночника, точек Валле.

■ **перкуссия** молоточком остистых отростков различных отделов позвоночника – положительный симптом Раздольского – симптом «остистого отростка».

■ **положительные корешковые пробы:**

- симптом Лассега: боль появляется при сгибании выпрямленной ноги в тазобедренном суставе, измеряется в градусах. Наличие симптома Лассега указывает на компрессионный характер заболевания, но не уточняет его уровня;
- симптом Вассермана: появление боли при подъеме выпрямленной ноги назад в положении лежа на животе свидетельствует о поражении L3 корешка;
- симптом Мацкевича: появление боли при сгибании ноги в коленном суставе в положении лежа на животе свидетельствует о поражении L1–4 корешков;
- симптом Бехтерева (перекрестный симптом Лассега): появление боли в положении лежа на спине при сгибании выпрямленной здоровой ноги в тазобедренном суставе и исчезновение при ее сгибании в колене;
- симптом Нери: появление боли в пояснице и ноге при сгибании головы в положении лежа на спине свидетельствует о поражении L3–S1 корешков;
- симптом кашлевого толчка: боль при кашле в поясничном отделе на уровне поражения позвоночника.

■ **оценка двигательной функции** по исследованию рефлексов: **снижение (выпадение) следующих сухожильных рефлексов:**

- сгибательно-локтевой рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении CV–CVI корешков;
- разгибательно-локтевой рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении CVII–CVIII корешков;
- карпорадиальный рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении CV–CVIII корешков;
- лопаточно-плечевой рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о по-

- ражении CV–CVI корешков;
- верхний брюшной рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении DVII–DVIII корешков;
- средний брюшной рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении DIX–DX корешков;
- нижний брюшной рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении DXI–DXII корешков;
- кремастерный рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении LI–LII корешков;
- коленный рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении как L3, так и L4 корешка;
- Ахиллов рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении SI–SII корешков;
- Подошвенный рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении L5–S1 корешков;
- Анальный рефлекс: снижение/отсутствие рефлекса может свидетельствовать о поражении SIV–SV корешков.

#### **Схема экспресс диагностики поражения корешков:**

- **поражение L3 корешка:**
  - положительный симптом Вассермана;
  - слабость в разгибателях голени;
  - нарушение чувствительности по передней поверхности бедра;
  - изменение коленного рефлекса.
- **поражение L4 корешка:**
  - нарушение сгибания и внутренней ротации голени, супинации стопы;
  - нарушение чувствительности на латеральной поверхности нижней трети бедра, колена и переднемедиальной поверхности голени и стопы;
  - изменение коленного рефлекса.
- **поражение L5 корешка:**
  - нарушение ходьбы на пятках и тыльного разгибания большого пальца;
  - нарушение чувствительности по переднелатеральной поверхности голени, тыльной поверхности стопы и I, II, III пальцев;
- **поражение S1 корешка:**
  - нарушение ходьбы на носках, подошвенного сгибания стопы и пальцев, пронации стопы;
  - нарушение чувствительности по наружной поверхности нижней трети голени в области латеральной лодыжки, наружной поверхности стопы, IV и V пальцев;
  - изменение ахиллова рефлекса.
- **оценка чувствительной функции** (исследование чувствительности по кожным dermatomам) – наличие чувствительных нарушений в зоне иннервации соответствующих корешков и сплетений.
- **лабораторные исследования:** нет.

#### **Инструментальные исследования:**

**Электромиография:** уточнение уровня поражения корешков и сплетений.

Выявление вторичного нейронального поражения мышц позволяет с достаточной точностью определить уровень сегментарного поражения.

Топическая диагностика поражения шейных корешков позвоночника базируется на тестировании следующих мышц:

- C4–C5 – надостная и подостная, малая круглая;
- C5–C6 – дельтовидная, надостная, двуглавая плеча;
- C6–C7 – круглый пронатор, трехглавая мышца, лучевой сгибатель кисти;
- C7–C8 – общий разгибатель кисти, трехглавая и длинная ладонная мышцы, локтевой сгибатель кисти, длинная мышца, отводящая первый палец;
- C8–T1 – локтевой сгибатель кисти, длинные сгибатели пальцев кисти, собственные мышцы кисти.

Топическая диагностика поражения пояснично-крестцовых корешков базируется на исследовании следующих мышц:

- L1 – подвздошно-поясничная;
- L2–L3 – подвздошно-поясничная, изящная, четырехглавая, короткие и длинные приводящие мышцы бедра;
- L4 – подвздошно-поясничная, передняя большеберцовая, четырехглавая, большая, малая и короткая приводящие мышцы бедра;
- L5–S1 – двуглавая мышца бедра, длинный разгибатель пальцев стопы, задняя большеберцовая, икроножная, камбаловидная, ягодичные мышцы;
- S1–S2 – собственные мышцы стопы, длинный сгибатель пальцев, икроножная, двуглавая мышца бедра.

#### **Магнитно-резонансная томография:**

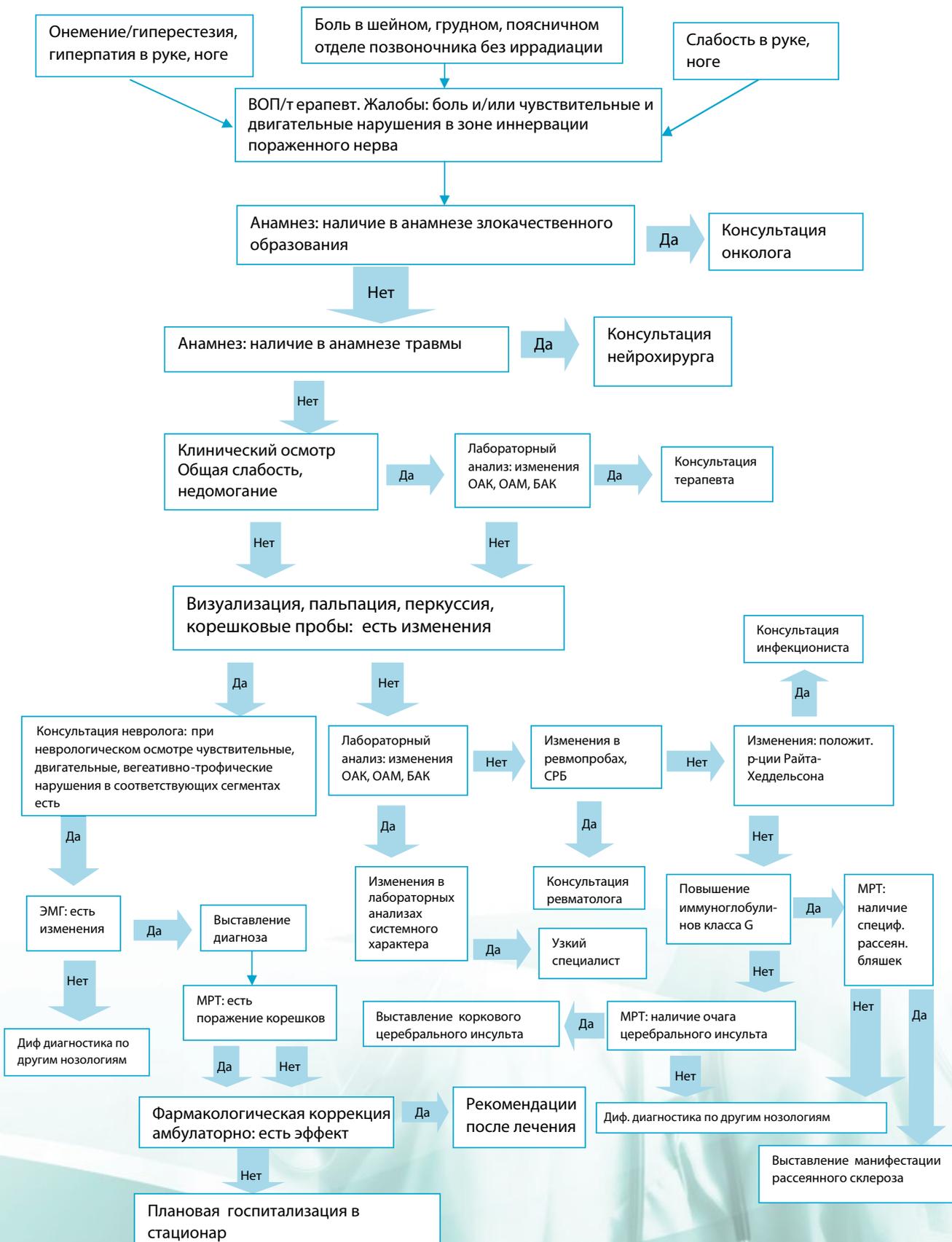
МР-признаки:

- выбухание фиброзного кольца за пределы задних поверхностей тел позвонков, сочетающееся с дегенеративными изменениями ткани диска;
- протрузия (пролапс) диска – выпячивание пульпозного ядра вследствие истончения фиброзного кольца (без его разрыва) за пределы заднего края тел позвонков;
- выпадение диска (или грыжа диска), выхождение содержимого пульпозного ядра за пределы фиброзного кольца вследствие его разрыва; грыжа диска с его секвестрацией (выпавшая часть диска в виде свободного фрагмента располагается в эпидуральном пространстве).

Консультация специалистов:

- консультация травматолога и/или нейрохирурга – при наличии травмы в анамнезе;
- консультация реабилитолога – с целью разработки алгоритма групповой/индивидуальной программы ЛФК;
- консультация физиотерапевта – с целью решения вопроса о физиотерапии;
- консультация психиатра – при наличии депрессии (более 18 баллов по шкале Бека).

## 2.1 Диагностический алгоритм: (схема)



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 1.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Манифестация Ландри	<ul style="list-style-type: none"> <li>• начало параличей с мускулатуры ног;</li> <li>• неуклонное прогрессирование параличей с распространением на вышележащую мускулатуру туловища грудной клетки, глотки языка, лица, шеи, рук;</li> <li>• симметричная выраженность параличей;</li> <li>• гипотония мускулатуры;</li> <li>• арефлексия;</li> <li>• объективные нарушения чувствительности минимальны</li> </ul>	ЛП, ЭМГ	ЛП: увеличение содержания белка, иногда значительное (>10 г/л), начинается через неделю после манифестации заболевания, максимально на 4–6 нед. Электромиография – значительное снижение амплитуды мышечного ответа при стимуляции дистальных отделов периферического нерва. Проведение нервного импульса замедлено
Манифестация рассеянного склероза	Нарушение чувствительных и двигательных функций	БАК, МРТ/КТ	Повышение в сыворотке крови иммуноглобулинов G, наличие специфических рассеянных бляшек на МРТ/КТ
Лакунарный корковый инсульт	Нарушение чувствительных и/или двигательных функций	МРТ/КТ	Наличие на МРТ очага церебрального инсульта
Отраженные боли при заболеваниях внутренних органов	Выраженные боли	ОАК, ОАМ, БАК	Наличие изменений в анализах со стороны внутренних органов
Остеохондроз позвоночника	Выраженные боли, синдромы: рефлекторные и корешковые (двигательные и чувствительные)	КТ/МРТ, рентгенография	Уменьшение высоты межпозвоночных дисков, остеофиты, склероз замыкательных пластинок, смещение тел смежных позвонков, симптом «распорки», отсутствие протрузий и грыж дисков
Экстремедулярная опухоль спинного мозга	Прогрессирующее развитие синдрома поперечного поражения спинного мозга. Три стадии: корешковая стадия, стадия половинчатого поражения спинного мозга. Боли сначала односторонние, затем двусторонние, усиливаются в ночное время. Распространение проводниковой гипестезии снизу вверх. Имеются признаки блокады субарахноидального пространства, кахексия. Субфебрильная температура. Неуклонно прогрессирующее течение, отсутствие эффекта от консервативного лечения	Возможно повышение СОЭ, анемия. Изменения анализов крови неспецифичны	Расширение межпозвоночного отверстия, атрофия корней дуг и увеличение расстояния между ними (симптом Элсберга-Дайка)
Болезнь Бехтерева	Боли в позвоночнике постоянные, преимущественно в ночное время состоянии мышц спины: напряжение и атрофия, ограничение движений в позвоночнике постоянно. Боли в области крестцово-подвздошных суставов. Начало заболевания в возрасте от 15 лет до 30 лет. Течение медленно-прогрессирующее. Эффективность препаратов пиразолонового ряда	Положительная проба СРБ. Повышение СОЭ до 60 мм/час	Признаки двустороннего сакроилита. Сужение щелей межпозвоноковых суставов и анкилоз

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

- нивелирование болевого синдрома;
- восстановление чувствительности и двигательных нарушений.

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим III;
- ЛФК;
- сохранение физической активности;
- диета №15;
- кинезиотейпирование.

Показания:

- болевой синдром;
- мышечный спазм;
- нарушение двигательной функции.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- нарушение целостности кожных покровов, сухость кожи;

NB! При болевом синдроме проводится по механизму эстеро-, проприоцептивной стимуляции.

#### 3.2 Медикаментозное лечение:

**При острой боли** (табл. 2):

- НПВС – устраняют действие воспалительных факторов при развитии патобиохимических процессов;
- миорелаксанты – снижают тонус мышц в миофасциальном сегменте;

- ненаркотические анальгетики – оказывают выраженное анальгетическое действие;
- опиоидный наркотический анальгетик оказывает выраженное анальгезирующее действие.

**При хронической боли** (табл. 4):

- НПВС – устраняют действие воспалительных факторов при развитии патобиохимических процессов;
- миорелаксанты – снижают тонус мышц в миофасциальном сегменте;
- ненаркотические анальгетики – оказывают выраженное анальгетическое действие;
- опиоидный наркотический анальгетик оказывает выраженное анальгезирующее действие;
- ингибиторы холинэстеразы – при наличии двигательных и чувствительных расстройств улучшают нейромускульную передачу.

Схемы лечения:

- НПВС – 2,0 в/м №7 е/дн.;
- флупиртина малеат внутрь по 500 мг 2 раза в сутки.

**Дополнительные препараты:** при наличии ноцицептивной боли – опиоидные наркотические анальгетики (в трансдермальной и в/мышечной форме), при наличии нейропатической боли – противоэпилептические препараты, при наличии двигательных и чувствительных расстройств – ингибиторы холинэстеразы.

- Перечень **основных лекарственных средств при острой боли** (имеющих 100% вероятность применения) [2, 3, 10, 16, 18, 20, 21, 26–29]:

Таблица 2.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Внутрь, внутримышечно, внутривенно 8–16 мг 2–3 раза в сутки.	A
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	По 75 мг (3 мл) в/м е/день №3 с переходом на пероральный/ректальный прием.	A
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кеторолак	По 2,0 мл в/м №5 (пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, в/м не более 60 мг; пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью за 1 введение вводят не более 30 мг).	A
Ненаркотические анальгетики	Флупиртин	Внутрь: 100 мг 3–4 раза в сутки, при выраженных болях по 200 мг 3 раза в сутки.	B
Опиоидный наркотический анальгетик	Трамадол	Внутрь, в/в по 50–100 мг.	B
Опиоидный наркотический анальгетик	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система: начальная доза 12 мкг/ч. каждые 72 ч. или 25 мкг/ч. каждые 72 ч.	B

Перечень дополнительных лекарственных средств при острой боли (менее 100% вероятность применения) [3, 5–9, 15, 17–19, 22, 24, 25, 30, 32, 33]:

Таблица 3.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибиторы холинэстеразы	Галантамин	Препарат назначают с 2,5 мг в сутки, постепенно повышая через 3–4 дня на 2,5 мг, разделив на 2–3 равных приема. Максимальная однократная доза составляет 10 мг подкожно, а максимальная суточная доза – 20 мг.	С
Миорелаксант	Циклобензаприл	Внутрь, суточная доза 5–10 мг в 3–4 приема.	В
Противоэпилептическое средство	Карбамазепин	200–400 мг/сут. (1–2 таб.), затем дозу постепенно повышают не более чем на 200 мг в день вплоть до прекращения болей (в среднем, до 600–800 мг), затем уменьшают до минимальной эффективной дозы.	А
Противоэпилептическое средство	Прегабалин	Внутрь, независимо от приема пищи, в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.	А

Перечень основных лекарственных средств при хронической боли (имеющих 100% вероятность применения)

Таблица 4.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Миорелаксант	Циклобензаприл	Внутрь, суточная доза 5–10 мг в 3–4 приема.	В
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Внутрь, внутримышечно, внутривенно 8–16 мг 2–3 раза в сутки.	А
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	По 75 мг (3 мл) в/м е/день №3 с переходом на пероральный/ректальный прием.	А
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кеторолак	По 2,0 мл в/м №5. (пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, в/м не более 60 мг; пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью за 1 введение вводят не более 30 мг).	А
Ненаркотические анальгетики	Флупиртин	Внутрь: 100 мг 3–4 раза в сутки, при выраженных болях по 200 мг 3 раза в сутки.	В
Опиоидный наркотический анальгетик	Трамадол	Внутрь, в/в по 50–100 мг.	В
Опиоидный наркотический анальгетик	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система: начальная доза 12 мкг/ч. каждые 72 ч. или 25 мкг/ч. каждые 72 ч.	В

Перечень дополнительных лекарственных средств при хронической боли (менее 100% вероятность применения)

Таблица 5.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противоэпилептическое средство	Карбамазепин	200–400 мг/сут. (1–2 таб.), затем дозу постепенно повышают не более чем на 200 мг в день вплоть до прекращения болей (в среднем, до 600–800 мг), затем уменьшают до минимальной эффективной дозы.	A
Противоэпилептическое средство	Прегабалин	Внутрь, независимо от приема пищи, в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.	A
Опиоидный наркотический анальгетик	Трамадол	Внутрь, в/в по 50–100 мг.	B
Опиоидный анальгетик	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система: начальная доза 12 мкг/ч. каждые 72 ч. или 25 мкг/ч. каждые 72 ч.).	B
Глюкокортикоид	Гидрокортизон	Местно	C
Глюкокортикоид	Дексаметазон	В/в, в/м: от 4 до 20 мг 3–4 раза/сут., максимальная суточная доза 80 мг до 3–4 суток.	C
Глюкокортикоид	Преднизолон	Внутрь 20–30 мг в сутки.	C
Местный анестетик	Лидокаин	В/м для обезболивания плечевого и крестцового сплетения вводят 5–10 мл 1% раствора.	B

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

### 3.4 Дальнейшее ведение:

Диспансерные мероприятия с указанием частоты посещения специалистов:

- осмотр ВОП/терапевта, невропатолога 2 раза в год;
- проведение парентеральной терапии до 2 раз в год.

**NB!** При необходимости немедикаментозное воздействие: массаж, иглорефлексотерапия, ЛФК, кинезотейпирование, консультация реабилитолога с рекомендациями по индивидуальной/групповой ЛФК, ортопедической обуви, шинам при свисающей стопе, по специально приспособленным предметам обихода и инструментам, которыми пользуется больной.

**3.5 Индикаторы эффективности лечения:**

- отсутствие болевого синдрома;
- увеличение двигательных, чувствительных, рефлекторных и вегетативно-трофических функций в зоне иннервации пораженных нервов.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

### 4.1 Показания для плановой госпитализации:

- неэффективность амбулаторного лечения.

### 4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- выраженный болевой синдром с признаками радикулопатии.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- нивелирование болевого синдрома;
- восстановление чувствительности и двигательных нарушений;
- использование периферических вазодилататоров, препаратов нейропротективного действия, НПВС, ненаркотических анальгетиков;
- миорелаксантов, антихолинэстеразных препаратов.

**5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:** нет.

### 5.2 Немедикаментозное лечение:

- режим III,
- диета №15,
- физиотерапия (тепловые процедуры, электрофорез, парафинолечение, иглорефлексотерапия, магнито-, лазеро-,

УВЧ-терапия, массаж), ЛФК (индивидуальная и групповая), кинезиотейпирование.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [2, 3, 5–8, 10, 16, 18, 20, 21, 27–30, 32–35]:

### 5.3 Медикаментозное лечение

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидный противовоспалительный препарат	Лорноксикам	Внутрь, внутримышечно, внутривенно 8–16 мг 2–3 раза в сутки.	A
Нестероидный противовоспалительный препарат	Диклофенак	По 75 мг (3 мл) в/м е/день №3 с переходом на пероральный/ректальный прием.	A
Нестероидный противовоспалительный препарат	Кеторолак	По 2,0 мл в/м №5 (пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, в/м не более 60 мг; пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью за 1 введение вводят не более 30 мг).	A
Ненаркотические анальгетики	Флупиргин	Взрослым: По 1 капсуле 3–4 раза в день с равными интервалами между приемами. При выраженных болях – по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза – 600 мг (6 капсул). Дозы подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной чувствительности больного к препарату. Больным старше 65 лет: в начале лечения по 1 капсуле утром и вечером. Доза может быть увеличена до 300 мг в зависимости от интенсивности боли и переносимости препарата. У больных с выраженными признаками почечной недостаточности или при гипоальбуминемии суточная доза не должна превышать 300 мг (3 капсулы). У больных со сниженной функцией печени суточная доза не должна превышать 200 мг (2 капсулы).	B

**Дополнительные препараты:** наличия ноцицептивной боли – опиоидные наркотические анальгетики (в трансдермальной и в/м форме), при наличии нейропатической боли – противоэпилептические препараты, при наличии двигательных и чувствительных расстройств – ингибиторы холинэстеразы.

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [9, 15, 19, 20, 22, 24–26, 32]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Опиоидный наркотический анальгетик	Трамадол	Внутрь, в/в по 50–100 мг	B
Опиоидный наркотический анальгетик	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система: начальная доза 12 мкг/ч. каждые 72 ч. или 25 мкг/ч. каждые 72 ч.	B
Ингибиторы холинэстеразы	Галантамин	Препарат назначают с 2,5 мг в сутки, постепенно повышая через 3–4 дня на 2,5 мг, разделив на 2–3 равных приема. Максимальная однократная доза составляет 10 мг подкожно, а максимальная суточная доза – 20 мг.	C

Противоэпилептическое средство	Карбамазепин	200–400 мг/сут. (1–2 таб.), затем дозу постепенно повышают не более чем на 200 мг в день вплоть до прекращения болей (в среднем, до 600–800 мг), затем уменьшают до минимальной эффективной дозы.	А
Противоэпилептическое средство	Прегабалин	Внутрь, независимо от приема пищи, в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.	А
Глюкокортикоид	Гидрокортизон	Местно	С
Глюкокортикоид	Дексаметазон	В/в, в/м: от 4 до 20 мг 3–4 раза/сут., максимальная суточная доза 80 мг до 3–4 суток.	С
Глюкокортикоид	Преднизолон	Внутрь 20–30 мг в сутки.	С
Местный анестетик	Лидокаин	В/м для обезболивания плечевого и крестцового сплетения вводят 5–10 мл 1% раствора.	В

Медикаментозные блокады по спектру действия:

- анальгезирующие;
- миорелаксирующие;
- ангиоспазмолитические;
- трофостимулирующие;
- рассасывающие;
- деструктивные.

Показания:

- выраженный болевой синдром.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость препаратов, используемых в лекарственной смеси;
- наличие острых инфекционных заболеваний, почечной, сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности или заболеваний центральной нервной системы;
- низкое артериальное давление;
- эпилепсия;
- беременность в любом триместре;
- наличие повреждений кожного покрова и локальных инфекционных процессов до полного выздоровления.

**5.4 Хирургическое вмешательство:** нет.

**5.5 Дальнейшее ведение:**

- наблюдение участкового терапевта. Последующая госпитализация в плановом порядке при отсутствии эффективности амбулаторного лечения.

## 6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ОПИСАННЫХ В ПРОТОКОЛЕ:

- снижение болевого синдрома (оценка по шкалам ВАШ, шкала кинезиофобии Г. Тампа, Мак-Гилловский болевой опросник, опросник Освестри);
- увеличение двигательных, чувствительных, рефлекторных и вегетативно-трофических функций в зоне иннервации пораженных нервов (оценка без шкалы – по неврологическому статусу);
- восстановление трудоспособности (оценка по индексу Бартел).

## 7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

**7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1) Киспаева Токжан Тохтаровна – доктор медицинских наук, врач невропатолог высшей категории РГП на ПХВ «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний»;

2) Кудайбергенова Айгуль Сериковна – кандидат медицинских наук, невропатолог высшей категории, заместитель директора Республиканского координационного центра по проблемам инсульта АО «Национальный центр нейрохирургии»;

3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова».

**7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**7.3 Рецензент:** Баймуханов Ринад Маратович – доцент кафедры нейрохирургии и неврологии ФНПР РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», врач высшей категории.

**7.4 Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7.5 Список использованной литературы:**

1. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Применение методики кинезиотейпирования у пациентов неврологического профиля // РМЖ. – 2016. – №13. – С. 834–837.
2. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А. Лечение дорсопатии с позиции эффективности и безопасности // РМЖ. – 2014. – №16. – С. 1178.
3. Данилов А.Б., Николаева Н.С., Эффективность новой формы флупиртина (Катадолон форте) в лечении острой боли в спине // Manage pain. – 2013. – №1. – С. 44–48.
4. Киселев Д.А. Кинезиотейпинг в лечебной практике неврологии и ортопедии. – Санкт-Петербург, 2015. – 159 с.
5. Клинический протокол «Поражение нервных корешков и сплетений» от 12.12.2013 г.
6. Крыжановский В.Л. Боль в спине: диагностика, лечение и реабилитация. – Мн.: ДД, 2004. – 28 с.
7. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология. Справочник практического врача. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 1024 с.
8. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. Гусева Е.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.
9. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 368 с.
10. Путилина М.В. Особенности диагностики и лечения дорсопатий в неврологической практике // Consilium medicum. – 2006. – №8 (8). – С. 44–48.
11. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. – СПб. «Политехника», 2009 г.
12. Субботин Ф.А. Пропедевтика функционального терапевтического кинезиологического тейпирования. Монография. – М., Издательство Ортодинамика, 2015. – 196 с.
13. Усманова У.У., Таберт Р.А. Особенности применения кинезио ленты у беременных с дорсопатиями // Материалы 12 международной научно-практической конференции «Образование и наука XXI века – 2016». – Том 6. – С. 35.
14. Эрдес Ш.Ф. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. – М.: Комплект Сервис, 2008. – 70 с.
15. Alan David Kaye Case Studies In Pain Management. – 2015. – 545 p.
16. Bhatia A., Bril V., Brull R.T. et al. Study protocol for a pilot, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial of perineural local anaesthetics and steroids for chronic post-traumatic neuropathic pain in the ankle and foot: The PREPLANS study. // BMJ Open. – 2016. – 6 (6).
17. Bishop A., Holden M.A., Ogollah R.O., Foster N.E. EASE Back Study Team. Current management of pregnancy-related low back pain: A national cross-sectional survey of UK physiotherapists. // Physiotherapy. – 2016; 102 (1): 78–85.
18. Eccleston C., Cooper T.E., Fisher E., Anderson B., Wilkinson N.M.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Issue 8. Art. No.: CD012537. DOI: 10.1002/14651858. CD 012537. Pub 2.
19. Elchami Z., Asali O., Issa M.B. and Akiki J. The efficacy of the combined therapy of pregabalin and cyclobenzaprine in the treatment of neuropathic pain associated with chronic radiculopathy. // European Journal of Pain Supplements. – 2011. – 5 (1). – 275.
20. Grant Cooper Non-operative Treatment Of The Lumbar Spine. – 2015. – 163 p.
21. Herrmann W.A., Geertsen M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallelgroup study. // Int. J. Clin. Pract. – 2009; 63 (11): 1613–21.
22. Interventional Pain Control in Cancer Pain Management/ Joan Hester, Nigel Sykes, Sue Pea. – 283 p.
23. Kachanathu S.J., Alenazi A.M., Seif H.E., et al. Comparison between kinesio taping and a traditional physical therapy program in treatment of nonspecific low back pain. // J. Phys. Ther. Sci. – 2014; 26 (8): 1185–88.
24. Koleva Y. and Yoshinov R. Paravertebral and radicular pain: Drug and/or physical analgesia. // Annals of physical and rehabilitation medicine. – 2011. – 54. – e42.
25. Lawrence R., Robinson M.D. Trauma Rehabilitation. – 2005. – 300 p.
26. McNicol E.D., Midbari A., Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 8. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858. CD 006146. Pub 2.
27. Michael A. Überall, Gerhard H.H. Mueller-Schwefe, and Bernd Terhaag. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. October 2012. – Vol. 28, No.10. – P. 1617–1634 (doi: 10.1185/03007995.2012.726216).
28. Moore R.A., Chi C.C., Wiffen P.J., Derry S., Rice A.S.C. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Issue 10. Art. No.: CD010902. DOI: 10.1002/14651858. CD 010902. Pub 2.
29. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenseness. Results of a postmarket surveillance study]. // Fortschr Med Orig. – 2003; 121 (1): 11–8. German.
30. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173. Issued: November 2013. Updated: February 2017. <http://guidance.nice.org.uk/CG173>.
31. Pena Costa, S. Silva Parreira. Kinesiotaping in Clinical practice (Systematic review). – 2014. – 210 p.
32. Rossignol M., Arsenault B., Dione C. et al. Clinic in low back pain in interdisciplinary practice guidelines. – Direction de sante publique. Montreal: Agence de la sante et des services sociaux de Montreal. – 2007. – P. 47.
33. Schechtmann G., Lind G., Winter J., Meyerson B.A. and Linderoth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. // Neurosurgery. – 2010. – 67 (1): 173.



## Распространенность преждевременной деменции после первичного инсульта: исследование населения на протяжении 24 лет

Yannick Berjot, MD; Corine Aboa-Ebouler, MD; Jero me Durier, MD; Olivier Rouaud, MD;

Agne`s Jacquin, MD; Eddy Ponavoy, MD; Dominique Richard, MD; Thibault Moreau, MD; Maurice Giroud, MD;

**Обоснование и цель исследования.** Отсутствуют данные об изменении распространенности случаев постинсультной деменции со временем. Мы ставили перед собой задачу провести оценку динамики распространенности случаев преждевременной постинсультной деменции. **Методы.** С 1985 по 2008 год регистрировались все случаи первичного инсульта среди населения города Дижон, Франция (всего 150 000 жителей). Наличие деменции диагностировали в течение первого месяца после инсульта, согласно «Руководству по диагностике и статистическому учёту психических расстройств» (3–4 выпуск). Всего было проанализировано 4 периода: с 1985 по 1990 год, с 1991 по 1996 год, с 1997 года по 2002 год и с 2003 по 2008 год. Для проведения не многофакторного анализа использовался метод логистической регрессии. **Результаты.** За 24 года было зарегистрировано 3948 случая первичных инсультов.

В исследование были включены 3201 (81%) пациентов, перенесших инсульт. У 653 пациентов (20,4%) была зарегистрирована постинсультная деменция (337 женщин и 316 мужчин). Количество пациентов исследования снизилось с 28,0% до 10,2% ( $P < 0,0001$ ) (в связи со смертью). При многофакторном анализе выявились значительные изменения в распространенности случаев постинсультной деменции со временем; при анализе случаев во втором и четвертом периодах было выявлено, что их частота увеличилась, соответственно, наполовину и в два раза, в сравнении с их количеством в первый период. Распространенность случаев постинсультной деменции, в связи с лакунарным инсультом, была в 7 раз выше, чем при кровоизлиянии в головной мозг. Со временем их частота уменьшилась, в связи с применением антигипертензивного препарата для профилактики инсульта. В качестве предпосылок постинсультной деменции следует отметить возраст, отдельные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, гемиплегию, а также применение антитромбоцитарных препаратов. **Вывод.** Данное исследование, охватывающее период 24 года, сосредоточено на оценке изменений случаев преждевременной деменции после первичного инсульта со временем. Эти изменения можно объяснить, оценив факторы, связанные с выживанием, а также проанализировав число новых случаев заболевания, в частности, лечение инсульта или применение лекарственных препаратов для профилактики инсульта.

**Ключевые слова:** деменция, эпидемиология, факторы риска, инсульт.

Помимо его вредного воздействия на функциональные возможности пациентов, инсульт также связан с повышенным риском развития нарушения когнитивных функций и деменции. Согласно оценке, риск развития постинсультной деменции практически удваивается у населения в возрасте старше 65 лет [1]. Распространенность случаев постинсультной деменции недавно была рассмотрена Пендлбери и Ротвелл [2]. Несмотря на гетерогенный дизайн исследования и систему типологии больных по ДСГ, авторы пришли к выводу, что у 7%–23% пациентов развитие демен-

ции произошло в первый год после первичного инсульта. Данные были получены как во время стационарных, так и в процессе популяционных исследований, но все они были краткосрочными и включали небольшое количество пациентов. Поэтому ни одно из этих исследований не могло предоставить достоверные данные об изменениях распространенности случаев постинсультной деменции со временем. Тем не менее, такая информация имеет большое значение для определения влияния лечения острого инсульта на когнитивную функцию, а также прогнозирования

бремени постинсультного нарушения когнитивных функций для разработки соответствующей политики в области здравоохранения.

Следовательно, целью данного исследования была оценка динамики распространенности случаев преждевременной постинсультной деменции с 1985 по 2008 год из Регистра инсультов города Дижон.

### Методы

Распространенность случаев преждевременной деменции после инсульта изучалась у пациентов, включенных в Регистр инсультов города



Дижон с 1 января 1985 года по 31 декабря 2008 года, город Дижон, Франция. Этот регистр соответствует основным критериям, определенным Садлоу и Уорлоу, для проведения «идеального» исследования случаев инсульта и получения надежных и сопоставимых результатов [3, 4]. В исследовании принимали участие все жители города Дижон (всего 150 000 жителей).

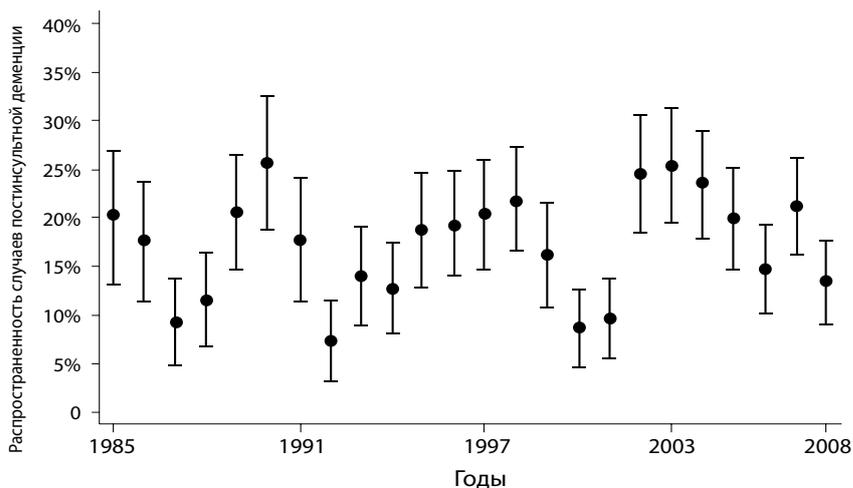
**Сбор данных**

**Определение инсульта**

Клинический диагноз инсульта устанавливался в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения [5] на основании компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3]. В данном исследовании рассматривались только случаи первичного инсульта. Классификация подтипов инсульта, используемая с 1985 года, была следующей: (1) лакунарный инфаркт; (2) ишемический инсульт от кардиогенной эмболии; (3) нелакунарные некардиоэмболические ишемические инсульты; (4) спонтанное внутричерепное кровоизлияние; и (5) субарахноидальное кровоизлияние [3].

**Выявление случаев заболевания**

Данные о случаях инсульта были получены из различных источников [3]: (1) отделений экстренной медицинской помощи и всех клинических и радиологических отделений больницы Дижонского университета, диагностировавшим инсульт, поставленным невропатологом; (2) трех частных больниц города, в которых был диагностирован инсульт по заключению частных невропатологов; (3) домов по уходу за пациентами или городских домов для престарелых людей с диагнозом инсульт, поставленным врачом общей практики с помощью государственного или частного невропатолога амбулаторной клиники; (4) трех частных радиологических центров для выявления пропущенных случаев; (5) центров ультразвукового доплеровского исследования при университетской больнице и частных центров; и (6) свидетельства о смерти, полученные из местного Бюро со-



**Рисунок.** Распространенность случаев постинсультной деменции по годам. Вертикальные столбцы равны 95% ДИ

циального обеспечения, которое несет ответственность за регистрацию всех смертельных случаев среди населения для выявления инсультов со смертельным исходом вне больницы. Все собранные свидетельства о смерти были проверены одним из членов нашей группы.

**Сбор данных о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний**

На протяжении всего периода исследования для сбора данных о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний применялась одна методика [3]. Мы регистрировали гипертензию при наличии в анамнезе пациента высокого кровяного давления (самостоятельно обратившихся пациентов или из медицинских карт), либо если пациент проходил противогипертензионное лечение. Сахарный диабет регистрировали в медицинской карте пациента, если уровень глюкозы составлял более 7,8 ммоль/л, пациент находился на инсулине или принимал пероральные антидиабетические средства. Случаи гиперхолестеролемии учитывались при общем уровне холестерина более 5,7 ммоль/л в анамнезе пациента, или если пациенты получали липидоснижающую терапию. Мы также фиксировали случаи предсердной фибрилляции, инфаркта миокарда и транзиторной ишемической атаки (микроинсульта) в анамнезе пациента. В окончательном

анализе курение не учитывалось в связи с отсутствием 15% данных.

**Оценка постинсультной деменции**

Учитывая формат нашего реестра и его характерные ограничения, оценка когнитивной функции выполнялась невропатологом на ранних стадиях инсульта, то есть в течение первого месяца после инсульта, чтобы собрать как можно больше информации. Был проведен опрос среди пациентов и их родственников. Для диагностирования постинсультной деменции применялся простой, стандартизованный клинический подход, указанный в «Руководстве по диагностике и статистическому учёту психических расстройств», 3–4 выпуск [6, 7]. Следовательно, после медицинского осмотра и опроса, деменцию диагностировали при наличии у пациента множественных когнитивных расстройств, таких как выраженное нарушение памяти, связанное с более чем 1 когнитивным нарушением, в том числе речевым нарушением, апраксией, агнозией или нарушением способности к целенаправленной деятельности, со значительным ухудшением социальной или трудовой функций по сравнению с предыдущим уровнем.

**Статистический анализ**

Распространенность случаев постинсультной деменции рассчитывалась, как отношение количества



пациентов с постинсультной деменцией к общему количеству случаев первичных инсультов у пациентов исследования. Для всех значений был рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ), а для графической оценки динамики распространенности случаев постинсультной деменции мы ежегодно, в течение 24 лет, отмечаем данные на графике. В связи с многофакторным изменением распространенности заболевания за эти годы (см. График), общее время исследования было разделено на 4 периода, с интервалом 6 лет: с 1985 по 1990 год, с 1991 по 1996 год, с 1997 по 2002 год и с 2003 по 2008 год. Период времени с 1985 по 1990 год использовался в качестве контрольного. Базовые характеристики для анализа включали демографические показатели, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, профилактические мероприятия инсульта и клинические признаки. Для оценки данных о статинах применялся однофакторный анализ, т.к. регистрация в реестре пациентов, применяющих статины, началась только с 2006 года. Проводилось сравнение пропорциональности, отношения шансов и средних показатели базовых характеристик между пациентами, страдающими постинсультной деменцией и без нее, с использованием критерия хи-квадрат, методом логистической регрессии и путем дисперсионного анализа, соответственно. Для расчета нескорректированного отношения шансов были проанализированы однофакторные связи по возрасту, полу, периодам времени, факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, профилактическим мероприятиям инсульта, подтипам инсульта, клиническим признакам во время инсульта и особенностям постинсультной деменции, с использованием метода логистической регрессии. В многофакторном анализе мы вводили в модели возраст, пол, а также все возможные искажающие факторы, со значением вероятности  $<0,20$ , чем при однофакторном анализе. В течение всех периодов исследования мы старались учитывать наличие нелинейных тенденций (неравная распространенность заболевания в

периоды исследования), касающихся возраста, профилактики инсульта, подтипов инсульта, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинических признаков, выбранных для оценки распространенности постинсультной деменции. Был проведен тест отношения правдоподобия для проверки улучшения значений многофакторных моделей, путем включения значений статистического анализа взаимодействия за периоды исследования с учетом базовых характеристик. Ни одно из значений статистического взаимодействия не было существенным, за исключением подтипа пациентов с лакунарным инсультом с периодами исследования ( $P<0,0001$ ) и пациентов, прошедших предварительную противогипертензивную терапию, с периодами исследования ( $P=0,0061$ ), которые учитывались наряду с основными эффектами в конечных многофакторных моделях. Вероятность  $<0,05$  рассматривалась, как статистически значимая. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATA 10.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

### Этика

Государственный этический комитет и Французский институт общественного здравоохранения одобрил наш реестр.

### Результаты

За весь период исследования было зарегистрировано 3948 пациентов с первичным инсультом (1842 мужчин и 2106 женщин). В исследовании приняли участие и были включены в анализ 3201 (81%) пациентов, перенесших инсульт. Когнитивный статус пациентов ( $n=747$  [19%]) нельзя было проверить, либо по причине тяжелой афазии пациента ( $n=66$  [8,7%]), либо в связи со смертью больных в острой фазе инсульта ( $n=681$  [91,3%]). За периоды исследования количество не исследованных пациентов уменьшилось, с 28,0% в 1985–1990 годах до 24,7% в 1991–1996 годах, до 15,5% с 1997 по 2002 годы и до 10,2% с 2003 по 2008 годы ( $P<0,0001$ ). Возраст не исследованных пациентов был старше ( $79,1\pm 12,5$  лет), чем возраст исследуе-

мых пациентов ( $72,9\pm 14,7$ ;  $P<0,0001$ ), с увеличением возраста за 4 периода исследования ( $77,4\pm 11,7$ ,  $78,6\pm 12,5$ ,  $81,1\pm 12,5$  и  $81,3\pm 13,0$  лет, соответственно;  $P=0,004$ ) в сравнении с исследуемыми пациентами ( $72,0\pm 14,6$ ,  $73,6\pm 13,9$ ,  $72,8\pm 14,9$  и  $73,0\pm 15,0$  г, соответственно;  $P=0,261$ ). Начальное проявление заболевания у этих пациентов было более тяжелое, чаще встречалась предшествующая транзиторная ишемическая атака (микроинсульт), инфаркт миокарда или проводилась предшествующая терапия антикоагулянтами, но частота гиперхолестеролемии и предшествующей антитромбоцитарной терапии была ниже, чем у исследуемых пациентов ( $P<0,05$ ).

Среди исследуемых пациентов у 653 (20,4%) была зарегистрирована постинсультная деменция (337 женщин и 316 мужчин). Динамика распространенности случаев постинсультной деменции грубо показана на трёхвершинной кривой с тремя пиками, в 1990 году (25,6%), в 1998 году (21,8%) и в 2003 году (25,2%). Распространённость варьировалась в интервалах между ними (см. рис.). Не было замечено значительного изменения распространенности постинсультной деменции во времени ( $P=0,123$ ) в течение 4 периодов исследования, 23,7% (95% ДИ, с 20,4% до 27%), 19,3% (с 16,4% до 22,3%), 19% (с 16,4% до 21,6%) и 20,2%, соответственно (с 17,8% до 22,7%). Пациенты с постинсультной деменцией отличались от пациентов не перенесших постинсультную деменцию. Они были старше ( $77,3\pm 10,8$  лет в сравнении с  $71,7\pm 15,4$  лет,  $P=0,0001$ ); чаще встречались некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, диабет, предсердную фибрилляцию, инфаркт миокарда и транзиторная ишемическая атака в анамнезе; и, по всей вероятности, они получали препараты для профилактики инсульта, включая прием антитромбоцитарных средств и противогипертензивную терапию (табл. 1). Кроме того, у этих пациентов вероятность гемиплегии при поступлении была выше, также отмечалась более высокая распространенность лакунарного инсульта, но



более низкая распространенность кровоизлияния в головной мозг, субарахноидального кровоизлияния и нелакунарного некардиоэмболического ишемического инсульта (табл. 1). Применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств для профилактики инсульта в течение всего исследования популяции показало линейные тенденции, 2,8% и 5,8% во время первого периода, и 9,2% и 25,7% во время последнего периода, соответственно ( $P < 0,0001$ ). Тем не менее, применение противогипертензивной терапии продемонстрировало нелинейную тенденцию с 48,1%, 53,4%, 51,0% и 45,6% за 4 периода ( $P = 0,003$ ).

Во время многофакторного анализа выявилось значительное изменение распространенности случаев постинсультной деменции со временем во втором (с 1991 по 1996 год) и четвертом периодах (с 2003 по 2008 год) по сравнению с первым периодом (с 1985 по 1990 год). Распространенность случаев во втором и четвертом периодах была, соответственно, почти наполовину, и в два раза выше, чем в первом. Распространенность случаев в третьем периоде была такой же, как в первом ( $P < 0,0001$ ). В многофакторной модели несколько переменных оставались значительными (табл. 2). Возраст сильно коррелировал с постинсультной деменцией, с относительным увеличением на 3% за каждый дополнительный год жизни. Распространенность случаев постинсультной деменции у пациентов с лакунарным инсультом была в 7 раз выше, чем у пациентов с кровоизлиянием в головной мозг. Анализ специфической группы населения по периодам выявил значительное снижение частоты случаев постинсультной деменции со временем среди пациентов с лакунарным инсультом, по сравнению с пациентами, не перенесшими лакунарный инсульт. Гипертензия, ранее перенесенный инфаркт миокарда, гемиплегия в начальной фазе и профилактика инсульта при помощи антитромбоцитарных средств, все эти предпосылки были связаны с увеличением распространенности постинсультной деменции. Для сравнения,

распространенность постинсультной деменции у пациентов с гиперхолестеремией была на 24% ниже, чем у пациентов, не страдающих гиперхолестеремией. В целом, противогипертензивная терапия не влияла на постинсультную деменцию. Тем не менее, анализ специфической группы населения по периодам выявил значительное снижение риска развития постинсультной деменции со временем, в частности за последние 2 периода (с 1997 по 2002 год и с 2003 по 2008 год) у пациентов, ранее принимавших антигипертензивные лекарственные средства, по сравнению с пациентами, не находившимися на данном виде терапии.

### Обсуждение результатов

Это исследование для оценки динамики преждевременной деменции после инсульта со временем проводилось впервые. На протяжении всего периода исследования, в течение 24 лет, применялись одинаковые методики выявления инсульта и определения деменции.

Распространенность случаев постинсультной деменции, наблюдаемая в этом исследовании, аналогична распространенности вышеупомянутых случаев, зарегистрированных во время исследований в больницах, включая первичный инсульт и прединсультную деменцию. В своем мета-анализе Пендлбери и Ротвелл подсчитали общую распространенность, выявленную во время таких исследований, которая составила 26,5% (95% ДИ, от 24,3% до 28,7%) независимо от времени наступления деменции [2]. Тем не менее, следует отметить, что результаты единственного популяционного исследования пациентов, перенесших первичный инсульт, не исключая прединсультную деменцию, продемонстрировали более низкую распространенность, а именно 12,5% (95% ДИ, от 5,6% до 19,4%) [8]. Однако, расхождения между результатами, зарегистрированными во время этого исследования и результатами нашего исследования, можно объяснить некоторыми различиями в применяемой методологии. В вышеупомянутом исследовании оценка когнитивных способностей проводи-

лась через 1 год, а возраст пациентов, перенесших инсульт, были моложе, чем возраст пациентов в нашем исследовании. Также проводился ряд других исследований с целью оценки распространенности деменции в первые три месяца после инсульта. Хотя в эти исследования были включены пациенты, проходившие лечение в больницах, тем не менее, результаты, продемонстрировавшие частоту случаев от 18,7% до 21,2%, соответствует результатам, полученным во время нашего исследования [9–13].

Несмотря на тот факт, что распространенность постинсультной деменции оставалась стабильной в течение долгого времени, многофакторный анализ показал, что динамика заболевания изменилась во втором (с 1991 по 1996 год) и четвертом (с 2003 по 2008 год) периодах. Так, распространенность выросла наполовину и в два раза, соответственно, по сравнению с первым периодом. Во время исследования мы выявляли, как возраст, мероприятия по профилактике инсульта, подтип инсульта, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинических признаков влияют на динамику заболевания. У пациентов, включенных в исследование, не наблюдалось влияние возраста на изменение динамики со временем, тем не менее, у не исследованных больных отмечалось увеличение возраста за периоды исследования. Кроме того, лакунарный инсульт и противогипертензивное лечение были связаны со значительным снижением распространенности случаев постинсультной деменции со временем. С теоретической точки зрения эти результаты можно объяснить следующими изменениями: распространенность случаев постинсультной деменции, частота возникновения постинсультной деменции и/или продолжительность жизни после инсульта. Снижение распространенности постинсультной деменции во втором периоде (с 1991 по 1996 год) по сравнению с первым (с 1985 по 1990 год) объясняется тем, что этот период мог быть переходным. Как отмечалось в первом периоде, распространенность постинсультной деменции у не



Таблица 1. Характеристики пациентов с постинсультной деменцией и без нее

	Без расстройства познавательных способностей после инсульта (N=2548)			С расстройством познавательных способностей после инсульта (N=653)				С постинсультным расстройством познавательных способностей против без постинсультного расстройства познавательных способностей				
	№	%	95% ДИ	№	%	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ	Р			
<b>Возраст, годы</b>												
<40	119	4,7%	3,9%	5,5%	3	0,5%	0,0%	1,0%	0,09	0,03	0,29	<0,001
40–50	147	5,8%	4,9%	6,7%	9	1,4%	0,5%	2,3%	0,22	0,11	0,44	<0,001
50–60	234	9,2%	8,1%	10,3%	29	4,4%	2,9%	6,0%	0,45	0,30	0,67	<0,001
60–70	424	16,6%	15,2%	18,1%	91	13,9%	11,3%	16,6%	0,79	0,62	1,01	0,064
70–80	751	29,5%	27,7%	31,2%	218	33,4%	29,8%	37,0%	1,21	1,01	1,45	0,038
>80	873	34,3%	32,4%	36,1%	303	46,4%	42,6%	50,2%	1,66	1,40	1,98	<0,001
Мужской пол	1188	46,6%	44,7%	48,6%	316	48,4%	44,5%	52,2%	1,08	0,91	1,28	0,37
<b>Подтип инсульта</b>												
Кровоизлияние в головной мозг	238	9,3%	8,2%	10,5%	28	4,3%	2,7%	5,8%	0,47	0,32	0,70	<0,001
Субарахноидальное кровоизлияние	85	3,3%	2,6%	4,0%	3	0,5%	0,0%	1,0%	0,13	0,04	0,42	0,001
<b>Ишемический инсульт</b>												
Лакунарный	554	21,7%	20,1%	23,3%	333	51,0%	47,2%	54,8%	3,57	2,99	4,27	<0,001
Кардиоэмболический	394	15,5%	14,1%	16,9%	96	14,7%	12,0%	17,4%	1,01	0,80	1,28	0,94
Нелакунарный не кардиоэмболический	1210	47,5%	45,5%	49,4%	184	28,2%	24,7%	31,6%	0,43	0,36	0,52	<0,001
Неопределенный	67	2,6%	2,0%	3,3%	9	1,4%	0,5%	2,3%	0,57	0,29	1,11	0,10
<b>Факторы сосудистого риска</b>												
Гипертензия	1624	63,7%	61,9%	65,6%	483	74,0%	70,6%	77,3%	1,58	1,31	1,91	<0,001
Сахарный диабет	358	14,1%	12,7%	15,4%	114	17,5%	14,5%	20,4%	1,30	1,04	1,63	0,024
Гиперхолестеринемия	631	24,8%	23,1%	26,4%	139	21,3%	18,1%	24,4%	0,82	0,67	1,01	0,064
Фибрилляция предсердий	445	17,5%	16,0%	18,9%	147	22,5%	19,3%	25,7%	1,42	1,15	1,75	0,001
Инфаркт миокарда	403	15,8%	14,4%	17,2%	153	23,4%	20,2%	26,7%	1,61	1,30	1,98	<0,001
ТИА	280	11,0%	9,8%	12,2%	104	15,9%	13,1%	18,7%	1,50	1,17	1,91	0,001
<b>Профилактика инсульта</b>												
Антикоагулянты	158	6,2%	5,3%	7,1%	33	5,1%	3,4%	6,7%	0,79	0,54	1,16	0,24
Антитромбоцитарные средства	501	19,7%	18,1%	21,2%	175	26,8%	23,4%	30,2%	1,52	1,25	1,85	<0,001
Противогипертензивное лечение	1225	48,1%	46,1%	50,0%	356	54,5%	50,7%	58,3%	1,26	1,07	1,50	0,007
Статины (2006–2008)	46	10,6%	7,7%	13,6%	5	5,4%	0,7%	10,2%	0,48	0,19	1,25	0,13
<b>Клинические признаки при наступлении</b>												
Кома	101	4,0%	3,2%	4,7%	26	4,0%	2,5%	5,5%	1,07	0,70	1,64	0,77
Гемиплегия	1806	70,9%	69,1%	72,6%	522	79,9%	76,9%	83,0%	1,63	1,32	2,01	<0,001
Спутанность сознания	259	10,2%	9,0%	11,3%	79	12,1%	9,6%	14,6%	1,19	0,91	1,55	0,21
Поражение левого полушария	1103	43,3%	41,4%	45,2%	290	44,4%	40,6%	48,2%	1,03	0,87	1,22	0,74

ТИА – транзиторная ишемическая атака.



исследованных пациентов, главным образом связанная с преждевременной смертью, по-прежнему была высокой (25%). Следовательно, в связи со смертностью, снижалось число ранее диагностированных случаев, которые потенциально могли закончиться постинсультной деменцией у пациентов, если бы они остались живы. Также следует учитывать, что возраст пациентов был старше, у них отмечалось более тяжелое клиническое проявление, присутствовали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому они были подвержены более высокому риску развития деменции. Кроме того, во время второго периода увеличилось

число пациентов, получавших лечение для профилактики инсульта, которое, как известно, снижает риск развития деменции [14, 15]. Возможно, это способствовало уменьшению распространенности предынсультной деменции и частоты возникновения постинсультной деменции. В результате, низкое количество уже диагностированных ранее случаев и снижение частоты возникновения постинсультной деменции. Возможно, оба эти фактора привели к значительному снижению распространенности постинсультной деменции.

С другой стороны, в течение третьего (с 1997 по 2002 год) и четвертого (с 2003 по 2008 год) периодов

отмечалось снижение распространенности у не исследуемых пациентов в связи со снижением случаев преждевременной смерти. Это было связано с улучшением терапии острого инсульта. В результате, увеличилось число ранее диагностированных случаев постинсультной деменции. Кроме того, в отличие от использования антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств, при использовании гипертензивной терапии для профилактики инсульта линейные тенденции не отмечались, напротив, было зарегистрировано снижение в течение двух последних периодов. Возможно, это способствовало увеличению распростра-

Таблица 2. Многофакторный анализ прогностических факторов постинсультной деменции

	Отношение шансов	95% ДИ		P
<b>Период времени</b>				
1985–1990	1,00			
1991–1996	0,52	0,30	0,90	0,018
1997–2002	1,14	0,72	1,81	0,576
2003–2008	1,91	1,25	2,91	0,003
Период времени (непрерывный)	1,03	1,01	1,06	0,003
Возраст (непрерывный)	1,03	1,02	1,04	<0,001
<b>Подтип инсульта</b>				
Кровоизлияния в головной мозг	1,00			
Субарахноидальное кровоизлияние	0,47	0,14	1,60	0,225
Лакунарный инсульт	7,24	4,13	12,69	0,000
Лакунарный инсульт (период 1991–1996)	10,01	3,16	31,75	0,000
Лакунарный инсульт (период 1997–2002)	5,86	1,92	17,86	0,005
Лакунарный инсульт (период 2003–2008)	1,51	0,50	4,52	0,150
Нелакунарный	1,20	0,80	1,80	0,388
Неопределенный	1,17	0,53	2,60	0,701
Мужской пол	1,17	0,97	1,42	0,098
<b>Факторы сосудистого риска</b>				
Гипертензия	1,38	1,05	1,82	0,021
Сахарный диабет	1,26	0,98	1,64	0,074
Гиперхолестеролемия	0,76	0,60	0,96	0,023
Фибрилляция предсердий	1,29	1,02	1,63	0,036
Инфаркт миокарда	1,35	1,06	1,72	0,016
ТИА	1,28	0,97	1,68	0,077
<b>Профилактика инсульта</b>				
Антитромбоцитарные средства	1,39	1,11	1,75	0,005
Противогипертензивное лечение	1,02	0,66	1,59	0,925
Период 1991–1996	1,20	0,42	3,43	0,078
Период 1997–2002	0,49	0,18	1,31	0,204
Период 2003–2008	0,66	0,25	1,08	0,150
Гемиплегия	1,27	1,01	1,59	0,038

ТИА – транзиторная ишемическая атака.



ненности постинсультной деменции.

Несколько факторов, независимо друг от друга, были связаны с риском развития постинсультной деменции, включая возраст, гипертензию, фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда или гемиплегию в анамнезе на момент начала исследования. Такие взаимосвязи ранее описывались в литературе, тем не менее результаты были противоречивыми [9, 12, 16–18]. Пендлбери и Ротвелл в своем мета-анализе обнаружили связь диабета и фибрилляция предсердий с постинсультной деменцией. Тем не менее, ни гипертензия, ни ишемическая болезнь сердца в анамнезе не оказывали влияния на постинсультную деменцию [2]. Кроме того, Пендлбери и Ротвелл указали геморрагический инсульт, как прогностический фактор постинсультной деменции, тогда как у пациентов с лакунарным инсультом риск был незначительно выше (отношение шансов, 0,8; 95% ДИ, от 0,7 до 1,0;  $P=0,09$ ). Это не согласуется с полученными нами результатами, которые показывают, что лакунарный инсульт является сильным прогностическим фактором постинсультной деменции с отношением шансов (рисков) приблизительно равным 7. Эту связь можно объяснить тем фактом, что у пациентов с лакунарным инсультом часто отмечается много бессимптомных ишемических поражений головного мозга. Результаты исследования показали, что при асимптомных («немых») инсультах увеличивается риск развития постинсультной деменции. Также можно предположить, что эти пациенты уже страдали слабоумием во время первого клинического проявления инсульта, но мы не можем это подтвердить, т.к. постинсультная деменция не была зарегистрирована.

Следует с осторожностью толковать отрицательную связь между гиперхолестеролемией и постинсультной деменцией. Мы не смогли включить в многофакторный анализ пациентов, получающих терапию статинами, т.к. эти данные не были зарегистрированы в наших документах до 2006 года. Можно предположить, что данный вид лечения может влиять на риск развития деменции,

хотя результаты недавнего проведенного мета-анализа показали, что статины неэффективны в профилактике деменции [19].

Основное преимущество нашего исследования заключается в использовании множественных параллельных источников информации для выявления фатальных и нефатальных инсультов, как среди госпитализированных, так и среди стационарных пациентов. Тем не менее, поскольку скрининг населения не проводился, мы не регистрировали недиагностированные случаи инсульта. Однако, такие случаи, по всей вероятности, встречались редко и не могли повлиять на результаты наших исследований. Кроме того, несмотря на использование постоянной методологии выявления случаев заболевания, возможно на результаты повлияли различия в эффективности их обнаружения. На протяжении всего периода исследования в основе оценки постинсультной деменции лежали одинаковые критерии. Хотя критерии, указанные в «Руководстве по диагностике и статистическому учёту психических расстройств», 3–4 выпуск, менее характерны для диагностики сосудистой деменции, в сравнении с критериями, разработанными Национальным институтом по изучению неврологических нарушений и инсульта – Международной ассоциацией по исследованию и обучению в области наук о нервной системе (NINDS-AIREN) [20], тем не менее, тот факт, что мы сохраняли одинаковую методику определения постинсультной деменции в течение 24 лет, позволил нам проанализировать изменения ее распространенности со временем.

Дизайн исследования предполагал оценивание когнитивных способностей пациентов в течение первого месяца после инсульта, что, безусловно, было преждевременным. Мы не вводили в модель время с момента наступления инсульта, т.к. эти данные не регистрировались. Недоступны данные относительно долгосрочной деменции, поскольку на протяжении всего периода исследования не проводились эффективные и систематические наблюдения за

пациентами. Однако, в нескольких исследованиях было высказано предположение о том, что когнитивные расстройства после острой фазы инсульта связаны с долговременной постинсультной деменцией, что, по всей вероятности, свидетельствует о плохом когнитивном резерве у пациентов с такими нарушениями [21, 22]. Кроме того, основной целью данного исследования была оценка динамики распространенности постинсультной деменции со временем, и так как в течение всего исследования применялась одна и та же методология выявления случаев заболевания, то можно сделать вывод, что наблюдаемые изменения были объективными. Кроме того, мы не учитывали когнитивный статус пациентов перед инсультом, вот почему распространенность постинсультной деменции во время нашего исследования, была выше, чем показатель распространенности 7%–12%, зарегистрированный во время других популяционных исследований, которые не включали пациентов с предынсультной деменцией [23, 24].

При измерении динамики распространенности результаты наших исследований обобщаются. Это является еще одним ограничением под названием смещенная выборка. Количество случаев постинсультной деменции выше, если пациенты остались живы в течение первого месяца после инсульта (исследуемые пациенты), в то же время количество вышеупомянутых случаев будет меньше, если пациенты умерли вскоре после инсульта (не исследуемые пациенты) [25]. И наконец, хотя наше исследование охватывало большинство возможных допущений этиологической гипотезы с перекрестным дизайном (популяция в стационарном состоянии, отсутствие выборки по продолжительности жизни, неизменная средняя продолжительность результата, отсутствие обратной причинной связи и временная направленность), мы с осторожностью толковали результаты наших измерений, используя отношения шансов распространенности вместо отношения плотностей инцидентности [26].

В заключение, данное исследование, охватывающее период 24



года, сосредоточено на оценке изменений случаев преждевременной деменции после первичного инсульта со временем. Эти изменения можно объяснить, оценив факторы, связанные с выживанием, а также проанализировав число новых случаев

заболевания, в частности, лечение инсульта или применение лекарственных препаратов для профилактики инсульта.

#### Выражение благодарности

Мы благодарим г-на Филиппа Бастэйбла за проверку английского языка.

#### Источники финансирования

Регистр инсультов города Дижон поддерживается Французским институтом общественного здравоохранения (InVS) и Национальным институтом здравоохранения и медицинских исследований (Inserm).

#### Разглашённые сведения

Отсутствуют

#### Список литературы

1. Savva G.M., Stephan B.C. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. – 2010; 41: e41–e46.
2. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. – 2009; 8: 1006–1018.
3. Bejot Y., Rouaud O., Jacquin A., Ossey G.V., Durier J., Manckoundia P., Pfitzenmeyer P., Moreau T., Giroud M. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources – a 22-year population-based study. *Cerebrovasc Dis*. – 2010; 29: 111–121.
4. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*. – 1996; 27: 550–558.
5. World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems Improving Performance. Geneva: WHO; 2000.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (III ed, revised) (DSM-III-R). Washington, DC: APA; 1987.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV ed) (DSM-IV). Washington, DC: APA; 1994.
8. Srikanth V.K., Anderson J.F., Donnan G.A., Saling M.M., Didus E., Alpitsis R., Dewey H.M., Macdonell R.A., Thrift A.G. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology*. – 2004; 63: 785–792.
9. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F., Ungvari G.S., Wong K.S., Kwok T.C., Mok V., Wong K.T., Richards P.S., Ahuja A.T. Frequency and determinants of post-stroke dementia in Chinese. *Stroke*. – 2004; 35: 930–935.
10. del Ser T., Barba R., Morin M.M., Domingo J., Cemillan C., Pondal M., Vivancos J. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke*. – 2005; 36: 2670–2675.
11. Klimkowicz A., Dziedzic T., Slowik A., Szczudlik A. Incidence of pre- and post-stroke dementia: Cracow stroke registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2002; 14: 137–140.
12. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M. 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.
13. Zhou D.H., Wang J.Y., Li J., Deng J., Gao C., Chen M. Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J. Neurol*. – 2004; 251: 421–427.
14. Peters R., Beckett N., Forette F., Tuomilehto J., Clarke R., Ritchie C., Waldman A., Walton I., Poulter R., Ma S., Comsa M., Burch L., Fletcher A., Bulpitt C. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. – 2008; 7: 683–689.
15. Deschaintre Y., Richard F., Leys D., Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. – 2009; 73: 674–680.
16. Inzitari D., Di Carlo A., Pracucci G., Lamassa M., Vanni P., Romanelli M., Spolveri S., Adriani P., Meucci I., Landini G., Ghetti A. Incidence and determinants of post-stroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*. – 1998; 29: 2087–2093.
17. Barba R., Martnez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E., Pondal M., Vivancos J., Del Ser T. Post-stroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. – 2000; 31: 1494–1501.
18. Corsari B., Manara O., Agostinis C., Camerlingo M., Casto L., Galavotti B., Partziguian T., Servalli M.C., Cesana B., Belloni G., Mamoli A. Dementia after first stroke. *Stroke*. – 1996; 27: 1205–1210.
19. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009; 2: CD003160.
20. Wetterling T., Kanitz R.D., Borgis K.J. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTc, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. – 1996; 27: 30–36.
21. Rasquin S.M., Lodder J., Visser P.J., Lousberg R., Verhey F.R. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2005; 19: 113–119.
22. Nys G.M., van Zandvoort M.J., de Kort P.L., Jansen B.P., de Haan E.H., Kappelle L.J. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. – 2007; 23: 408–416.
23. Kokmen E., Whisnant J.P., O'Fallon W.M., Chu C.P., Beard C.M. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology*. – 1996; 46: 154–159.
24. Kase C.S., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Kannel W.B., Beiser A., D'Agostino R.B. Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. – 1998; 29: 805–812.
25. Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2008.
26. Reichenheim M.E., Coutinho E.S. Measures and models for causal inference in cross-sectional studies: arguments for the appropriateness of the prevalence odds ratio and related logistic regression. *BMC Med Res Methodol*. – 2010; 10: 66.

# Врачи в Алматы впервые прослушали образовательный курс «Двигательные расстройства»

Образовательный курс «Двигательные расстройства» впервые в Алматы 1 и 2 марта 2018 года прочли известные врачи-неврологи, специалисты по двигательным расстройствам, профессора Evzen Ruzicka (Прага, Чехия), Elena Moro (Гренобль, Франция), Pille Taba (Тарту, Эстония) врачам невропатологам, врачам общей практики из региональных медицинских учреждений Казахстана, сотрудникам кафедр невропатологии медицинских вузов, резидентам и всем заинтересованным в решении проблемы двигательных расстройств.

Образовательный курс «Двигательные расстройства» по общему мнению участников:

- улучшил знания врачей о состоянии проблемы двигательных расстройств в Казахстане и мире,
- улучшил познания врачей в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики двигательных расстройств и вопросах лечения двигательных расстройств и возможностей терапии в Казахстане,
- позволил казахстанским и европейским неврологам обмениваться опытом,
- обучил врачей применению полученных знаний в клинической практике.

Утром, 1 марта, участников курса кратко приветствовала директор Образовательного курса Гульниза Кайшибаева. Профессор Ружичка прочел введение в курс «Двигательные расстройства» Образовательная программа развивающихся стран».

Затем с лекцией «Глубокая стимуляция головного мозга» выступил профессор **Чингиз Шашкин (Астана, Казахстан)**. Профессор сделал интереснейший экскурс в историю.

Глубокая стимуляция мозга (Deep Brain Stimulation – DBS) относится к высокотехнологичным нейрохирургическим операциям, позволяющим проводить электрическую стимуля-

цию различных участков головного мозга, пояснил Ч. Шашкин.

Первая DBS была сделана в начале 90-х годов. Сейчас в мире проведено более 150 тысяч имплантаций.

Программа DBS открыта в Казахстане с 2013 года. В Национальном центре нейрохирургии операции проводит группа стереотаксической и нейрофункциональной хирургии, главой которой и является профессор Шашкин. В группу входят нейрохирурги, неврологи, психолог, медицинские сестры и операторы технической поддержки.

В Национальном центре нейрохирургии используется две методики для хирургического лечения Болезни Паркинсона: нейростимуляция головного мозга и методика проведения аблятивных вмешательств, таких как паллидотомия и таламотомия.

Метод глубокой стимуляции мозга при болезни Паркинсона – метод нейрохирургического лечения, при котором проводится сдерживание активности тех участков мозга, которые ответственны за симптомы. С помощью специальной техники в ходе стереотипической операции имплантируется два маленьких электрода в определенные участки головного мозга с двух сторон. При этом в черепе просверливается два маленьких отверстия. Применяется специальное оборудование, которое снаружи крепится к голове пациента и позволяет с точностью до 0,6 мм имплантировать электроды. При болезни Паркинсона электрод имплантируется в таламус, провода под кожей головы и шеи проводятся в область грудной клетки, где устанавливается пульсгенератор – источник подачи электрического тока с заданными параметрами частоты, ширина волны и силы тока. Работа датчика регулируется снаружи специальным оборудованием. Пульсгенератор пересылает сигналы в участки головного мозга и излишняя активность подавляется, либо, наоборот, стимулируется. Симптомы болезни значительно уменьшаются: пропадает замедленность движений и треморы, улучшается



походка у пациентов, улучшается эмоциональный фон.

«На сегодня в Национальном центре нейрохирургии в общей сложности прооперировано более 200 пациентов. В то же время в Казахстане 25 тысяч больных и их число растет на 2,5 тысячи в год. Требуется около 480 операций в год», – сообщил профессор Шашкин.

Образовательный курс «Двигательные расстройства» продолжила профессор Пилле Таба из Тартуского университета лекцией «Болезнь Паркинсона: клиника и диагностика».

Предваряя лекцию, профессор познакомила участников курса с конгрессом международного общества расстройств движения в Гонконге, который пройдет в октябре этого года, возможностями членства и информационной подпитки.

Диагноз болезни Паркинсона устанавливают клинически. Разработаны унифицированные диагностические критерии, по которым постановку диагноза проводят в три этапа: распознавание синдрома паркинсонизма; поиск симптомов, исключающих болезнь Паркинсона; выявление симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона.

Распознавание синдрома паркинсонизма и разграничение его со своими неврологическими и психопатологическими синдромами, напоминающими истинный паркинсонизм по тем или иным проявлениям, иначе говоря – синдромальную дифференциальную диагностику, проводят на первом этапе. Паркинсонизм считают истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечная ригидность; тремор покоя 4–6 Гц; поструральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

Критерии исключения болезни Паркинсона на втором этапе диагностики следующие:

- Анамнестические указания на повторные инсульты со ступенчатой прогрессивной симптоматикой паркинсонизма,

повторные черепно-мозговые травмы (ЧМТ) или достоверный энцефалит,

- Окулогирные кризы,
- Лечение нейролептиками перед дебютом болезни,
- Длительная ремиссия,
- Строго односторонние проявления в течение более 3 лет,
- Надъядерный паралич зрения,
- Мозжечковые симптомы,
- Раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности,

- Хорошая реакция (70–100%) на леводопу,
- Прогрессирующее течение заболевания,
- Наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой,
- Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более,
- Длительное течение заболевания – более 10 лет.

Любой клинический диагноз может быть только вероятным или



- Раннее появление выраженной деменции,
- Наличие опухоли головного мозга или открытой гидроцефалии,
- Отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция),
- Интоксикация метил-фенил-тетрагидропиридином (МФТП).

Наконец, выявив на втором этапе «красные флажки» для повышения точности диагноза, на третьем этапе проводят поиск симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее трёх критериев из перечисленных ниже:

- Начало болезни с односторонних проявлений,
- Наличие тремора покоя,
- Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь,

возможным. Для постановки достоверного диагноза необходимо патоморфологическое исследование.

Более достоверно болезнь Паркинсона диагностируется при обнаружении дегенерации пигментированных нейронов чёрной субстанции при патоморфологическом исследовании, в оставшихся нейронах чёрной субстанции присутствуют тельца Леви, а олигодендроглиальные включения отсутствуют.

Для постановки диагноза дополнительно проводятся тест на обоняние и генетический тест, используется радиология, функциональная визуализация, сонография и другое.

Дифференциальную диагностику проводят между всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма: болезнью Паркинсона, вторичным паркинсонизмом, паркинсонизмом в рамках дегенеративных заболеваний и псевдопаркинсонизмом. На болезнь Паркинсона приходится приблизи-

тельно 80% всех случаев синдрома паркинсонизма.

Основные формы вторичного паркинсонизма – лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, при объёмных процессах, сосудистый, при гидроцефалии, постгипоксический.

В клинической практике чаще всего болезнь Паркинсона приходится дифференцировать от других дегенеративных заболеваний, относящихся к группе «паркинсонизм

плюс» (множественная системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, комплекс паркинсонизм – БАС-деменция). Реже поводом для дифференциальной диагностики служат другие заболевания: болезнь Вильсона-Коновалова, эссенциальный тремор, болезнь Альцгеймера.

Существуют клинические особенности паркинсонизма, позволяющие сразу усомниться в диагнозе болезни Паркинсона (БП). К ним можно отнести ранние падения, низкую эффективность леводопы, симметричность двигательных нарушений, отсутствие тремора, раннее появление признаков периферической вегетативной недостаточности.

Таким образом, главные принципы дифференциальной диагностики при болезни Паркинсона заключаются, во-первых, в обязательном использовании вышеописанных «трёхшаговых» диагностических критериев, во-вторых, в целенаправленном поис-

ке симптомов, характерных для других заболеваний, таких как мозжечковые или пирамидные знаки, окулогирные кризы, парез взора вверх, синдром «чужой руки» и другие.

**Таким образом,**

- Точный диагноз болезни Паркинсона в исследованиях составляет 65–85%,
- При моделировании множественных критериев опытными экспертами – до 98%,
- Применение нейропатологических в начальной стадии за-

болевания болезнью Паркинсона дает низкие результаты точности диагноза,

- Слишком «гибкий» скрининг дает много ложно-положительных случаев,
- Слишком жесткие критерии ведут к случаям пропуска диагноза,
- Необходима постоянная готовность к пересмотру критериев, чтобы учитывать новые появляющиеся знания.

Профессор Пилле Таба также рассмотрела возможность раннего диагноза болезни Паркинсона и роль биомаркеров, радиологии, состояния периферических тканей, пищеварительной системы, кожи пациента.

**Заключение:**

- Правильный диагноз болезни Паркинсона (БП) – важная предпосылка к планированию лечения,
- Диагностический критерий – помогающий инструмент для правильного диагноза, но са-

мый главный инструмент – это клиническая практика.

**«Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии»** – так называлась лекция **Елены Моро** (Гренобль, Франция).

Она попросила врачей задавать людям, пришедшим на прием, правильные вопросы. До недавних пор БП считалась исключительно двигательным нарушением. Это связано с тем, что врачи не всегда спрашивают пациентов о других осложнениях. В 2015 году International Parkinson and Movement Disorder Society признало проблемы с обонянием и гибель нейронов, отвечающих за работу сердца, дополнительными диагностическими показателями заболевания. Эти симптомы включили в список, потому что их можно измерить количественно: например, в тесте «потри и понюхай» и при диагностической визуализации.

Большинство методов лечения БП – глубокая стимуляция головного мозга и применение препарата «леводопа», облегчают тремор и ригидность. Моторные расстройства при БП связаны с гибелью нейронов, которые отвечают за выработку дофамина в части мозга, называемой чёрной субстанцией (substantia nigra). Этот участок находится в дугообразной области в центре мозга (среднем мозге) и контролирует, координирует движения нашего тела.

Только после того как с двигательными нарушениями удалось справиться, стало понятно, что БП – не просто проблемы с движением и дофамином. Терапия с использованием дофамина не помогает облегчать симптомы не двигательного характера. Эти симптомы могут быть связаны с гибелью или повреждением нейронов другого типа по всему телу.

Когнитивные и психические симптомы недооценивали отчасти из-за того, что, по мнению пациентов, такие симптомы не относятся к заболеванию, которое некоторые люди считают чисто двигательным. Например, так думали о галлюцинациях: якобы они появляются на поздних стадиях развития БП. Поэтому врачи в своей повседневной практике не спрашивали об этом



пациентов, которым только что поставили диагноз.

Когнитивные симптомы должны изучаться. Умеренные когнитивные нарушения могут возникнуть на ранних этапах – трудности с приёмом пищи или с тем, чтобы выполнить два действия одновременно.

По последним оценкам, у каждого пятого человека при постановке диагноза есть некоторые нарушения когнитивных функций, и это наблюдается не только у пожилых пациентов. Спустя 5 или 6 лет это соотношение возрастает до 40%.

У половины людей с БП есть клинически значимые проявления тревожных и депрессивных расстройств. А это гораздо шире, чем просто проблемы с движениями: нет взаимосвязи между физической не-

есть когнитивные аспекты: человеку необходимо постоянно мысленно адаптироваться по мере своего передвижения в меняющейся обстановке.

Механизмы БП можно понять через изучение особенностей и прогрессирования недвигательных симптомов. Оно, видимо, связано с тем, где именно в нервной системе располагаются белковые агрегаты.

Белок альфа-синуклеин образует сгустки – тельца Леви, которые обнаружили в нейронах в частях мозга, отвечающих за контроль движения, но также и по всей коре и периферической нервной системе. Некоторые сведения указывают на то, что тельца Леви связаны с немоторными проявлениями БП и с повреждением участков нервной системы, которые

связана с последующей деградацией нижней стволовой части мозга, которая приводит к расстройствам сна. Проблемы с движением возникают только на третьем или четвёртом этапе. На последних стадиях, когда тельца Леви достигают коры, когнитивные проблемы перерастают в деменцию.

У половины людей с БП – ортостатическая гипотензия: когда они встают, их артериальное давление падает. Голдстейн показал, что этот эффект связан с гибелью дофаминергических нейронов в сердце.

Для раннего обнаружения по симптомам используют дофаминовую метку, чтобы на более ранних стадиях развития БП найти первые признаки заболевания. Сейчас исследованиям мешает тот факт, что есть возможность привлекать только пациентов на более поздних стадиях болезни. Ширер говорит, что подтвердить диагноз БП можно только после появления двигательных симптомов, а к этому времени уже около половины дофаминовых нейронов пациента погибает.

Чтобы проводить более эффективные клинические исследования, учёные должны находить участников раньше и отслеживать прогрессирование заболевания. Им также нужно распознавать верное сочетание признаков, которые указывают на риск развития БП, в том числе – немоторные симптомы. Сложность заключается в том, что симптомы крайне сильно различаются, и каждый из них, по всей видимости, слабо связан с риском развития БП. Примерно 95% людей с БП постепенно теряют обоняние, но то же происходит и с людьми, страдающими болезнью Альцгеймера и шизофренией.

Немоторные признаки, указывающие на риск развития БП изучаются параллельно с биомаркерами и визуализацией, чтобы исключить нынешнюю неоднозначность.

Учёные исследуют пациентов с наихудшим восприятием запаха в рамках групп по полу и возрасту. Оказывается, что у 61% людей со слабым обонянием и крайне низким уровнем дофамина за 4 года исследования развилось заболевание.



дееспособностью при БП и уровнем выраженности депрессии.

Общая причина – практикующие врачи часто назначают лечение таких немоторных симптомов, как депрессия и REM-нарушения фазы быстрого сна, методами, которые предназначены для других заболеваний. Но лечить эти симптомы по отдельности – значит решить одну проблему, после которой немедленно возникает другая. Единственное, что, по-видимому, помогает облегчить несколько симптомов сразу – это физические упражнения.

Все немоторные проявления болезни Паркинсона не взаимосвязаны. Даже у двигательных симптомов

зависят от других нейромедиаторов, помимо дофамина.

Наличие альфа-синуклеина в разных местах нервной системы может объяснить неоднородность симптомов БП. У людей с БП развиваются «базовые» двигательные симптомы и «набор» немоторных проявлений заболевания, которые говорят о том, где возникли другие повреждения. Прогрессирование БП идет от немоторных симптомов к моторным, которое соотносится с распределением телец Леви по нервной системе.

Первая стадия – нарушения в обонятельной системе. Это объясняет то, что восприятие пациентами запахов ухудшается. Стадия плотно



Чтобы оценить динамику в клиническом исследовании, учёным нужно не только поставить диагноз БП на ранних этапах её развития, но и необходимо найти надёжные количественные биомаркёры, которые отслеживают прогрессирование заболевания.

Неврологи знают, что степень выраженности не двигательных симптомов влияет на качество жизни людей с БП. Они надеются, что эти симптомы помогут им ставить диагноз до появления проблем с движениями.

Люди, находящиеся в группе риска, но у которых нет ещё заболевания, – наиболее оптимальная категория для замедления дегенеративных процессов.

Немоторные проявления болезни могут в значительной степени помочь исследователям в поиске методов лечения, которые замедлят или даже остановят БП до её возникновения.

Рекомендации по раннему лечению болезни Паркинсона

Предупреждение клинического ухудшения (нейропротекция):

- MDS – недостаточно данных.
- EFNS – нет четкой доказательности.
- AAN – недостаточно доказательно.

Рекомендации по раннему лечению болезни Паркинсона

Симптоматический контроль движений:

- MDS – леводопа, леводопа + карбидопа, прамипексол, ропинерол, селегилин, разагилин.
- EFNS – леводопа, леводопа + карбидопа, прамипексол, ро-

пинерол + карбидопа, селегилин, разагилин.

- AAN – нет данных.

Допаминэргическая терапия: леводопа (ЛД) или антагонисты допамина (АД)?

- ЛД: «за» – быстрый эффект, легкий прием, эффективно.
- ЛД: «против» – раннее начало дискенезий, двигательные флюктуации.
- АД: «за» – меньше риск развития дискенезий, моторных флюктуаций.
- АД: «против» – требуют титрования, чаще вызывают ортостатическую гипотензию, нарушения контроля импульса, галлюцинации, бред, тошноту/рвоту, сонливость.

Профессор Моро также рассказала о препаратах леводопы и агонистах допамина и дала участникам практические рекомендации регулирования стартовой терапии, рекомендации по лечению синдрома «Wearing Off» (неэффективности) и тяжелых двигательных флюктуаций.

Продолжил курс профессор Ружичка, который представил участникам доклад на тему «Тремор: диагностика и лечение», иллюстрированный множеством фотографий и видеозаписей.

Тремор – это гиперкинез, проявляющийся произвольными колебательными ритмичными движениями всего тела, его частей в результате постоянного повторения сокращений и расслаблений мышц.

Тремор – одно из самых распространенных экстрапирамидных расстройств, то есть часто встречающееся нарушение двигательной

функции. Медленный тремор – 3–5 Гц, быстрый – 6–12 Гц.

В зависимости от возникновения тремор может быть статический, интенционный (динамический), постуральный и смешанный, в зависимости от причин тремор – старческий, истерический, эмоциональный, алкогольный, ртутный, при тиреотоксикозе, эссенциальный, паркинсонический и при поражениях мозжечка.

Патологический тремор бывает статическим, постуральным и интенционным, смешанным. Статический наблюдается при эссенциальном треморе, паркинсонизме, печеночно-мозговой дистрофии и при ртутных отравлениях. Постуральный тремор характерен для отравления литием, алкоголем, тиреотоксикоза, паркинсонизма. Также он отмечается если человек находится в состоянии усталости или тревоги. Интенционный тремор часто появляется при поражении мозжечка, а также его связей.

Диагностика тремора включает киносъемку, тремографию, темновую фотографию и электромиографию.

Цель терапии тремора – уменьшить его выраженность для оптимизации повседневной деятельности.

Медикаментозная терапия включает антагонисты, или блокаторы В-адренергических рецепторов. Они наиболее широко используются для лечения гиперкинезов, эффект которых обусловлен действием на В<sub>2</sub>-рецепторы периферических мышечных волокон. Особенно эффективными считаются пропранолол, надолол (коргард).

Примидон (Мисолин) – противосудорожный препарат, который



уменьшает интенсивность тремора у некоторых больных.

Ингибиторы карбоангидразы, а чаще из этой группы препаратов применяется метазоламид, а также ацетазоламид (диакарб).

Бензодиазепины (когда иные виды медикаментов оказываются неэффективными), такие как ксанакс.

Хирургическое лечение заключается в стереотаксической таламотомии. Этот метод наиболее эффективен, так как уменьшает выраженность тремора, вызванного различными причинами. Проводится одностороннее хирургическое вмешательство, и уменьшение симптоматики отмечается в контралатеральных конечностях. Применяется тогда, когда тремор сильно-резистентный к медикаментозному лечению, а также достаточно грубо нарушает повседневную деятельность больного, например, пациент даже не может принимать пищу самостоятельно.

«Хирургическое лечение двигательных расстройств» – тема второго выступления Елены Моро. Далее, после перерыва профессор Ивзен Ружичка выступил на тему «Болезни походки и баланса», а Пилле Таба – «Вторичные двигательные расстройства».

Видеосессия о паркинсонизме и доклад профессора Ружички на тему «Психогенные двигательные расстройства» заключала первый рабочий день курса.

**Второй день образовательного курса «Двигательные расстройства» проводился на платформе алма-**

тинской городской больницы №1. Преподаватели курса – профессора уделили особое внимание не только современным международным стандартам лечения двигательных расстройств, но и представили собственный опыт в решении данного вопроса.

Врач невролог Национального центра нейрохирургии **Рауан Кайыржанов** (Алматы, Казахстан) выступил на тему «Гиперкинетические двигательные расстройства», Елена



Моро рассказала о дистонии, а после второй был рассмотрен опыт работы кабинета двигательных расстройств в Астане, представленный врачом-неврологом из Национального центра нейрохирургии **Вадимом Ахметжановым**.

Затем участники курса провели осмотр пациентов с диагнозами: Болезнь Паркинсона, атипичный паркинсонизм, гиперкинетические расстройства (тремор, дистония,

хорея) и обсудили с преподавателями-профессорами и специалистами комплекс мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с двигательными расстройствами в Казахстане в целом и в городе Алматы, в частности.

Участники курса, в который были включены лекции, практические семинары, видеосессии и консультации пациентов, получили сертификаты.

Программа нейрохирургического лечения двигательных расстройств существует в Казахстане 5 лет. Благодаря государственной поддержке для населения стало доступным применение современных высокотехнологичных методов лечения двигательных расстройств. Однако вопрос качественной диагностики и консервативной терапии двигательных расстройств актуален, поэтому проводятся образовательные мероприятия, курсы, семинары, а с недавних пор организовано профессиональное сообщество «Общество двигательных расстройств – Евразия», одной из задач которого является прове-

дение образовательной политики в сфере двигательных расстройств.

Организаторы образовательного курса «Двигательные расстройства» – Лига неврологов Казахстана, Центр неврологии, эпилептологии и реабилитации и Общество двигательных расстройств – Евразия, при непосредственном участии International Parkinson and Movement Disorders Society. ■



# Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов



**О.С. Левин** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии  
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава  
России, г. Москва

В статье приводятся данные о причинах хронизации боли в спине и возможностях ее предупреждения. Наряду с более быстрым купированием боли в остром периоде, рациональной психотерапией, мерами, направленными на коррекцию кинезиофобии и неадаптивного болевого поведения, рассматриваются перспективы применения хондропротекторов для предупреждения хронической боли в спине. Приводятся данные 2-летнего наблюдения за пациентами, которые после участия в исследовании эффективности Алфлутопа продолжали регулярно вводить препарат или прекращали его использование. Показано, что на фоне регулярного введения Алфлутопа 2 раза в год и чаще отмечалось достоверно более низкое число обострений, чем в отсутствие введения хондропротекторов.

Таблица 1. Классификация боли в спине

По течению, нед.	По локализации
Острая – менее 6	Люмбалгия* – боль в поясничном отделе
Подострая – 6–12	Люмбоишиалгия – боль в пояснице, распространяющаяся в ногу
Хроническая – более 12	Сакралгия – боль в крестцовом отделе
	Кокцигодия – боль в копчике

\* При острой интенсивной боли в пояснице используют также термин «поясничный прострел» (люмбаго).

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни она возникает у 60–90% и ежегодно отмечается у 25–40% населения. В большинстве случаев эпизод боли в спине оказывается кратковременным, однако примерно у 4% трудоспособного населения боль в спине служит причиной длительной временной утраты трудоспособности, а у 1% – стойкой утраты трудоспособности. Это вторая по частоте причина временной нетрудоспособности и пятая по частоте причина госпитализации.

С прагматической точки зрения боль в спине независимо от ее происхождения полезно подразделять по течению и локализации (табл. 1).

Особенно важное медико-социальное значение имеет хроническая боль в спине, которая может быть персистирующей или постоянно возобновляющейся. Если ранее считалось, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в спине благополучно регрессирует

(с острой болью функциональное восстановление происходит в течение 2 нед., у 90% пациентов острая боль регрессирует в течение 6 нед.), то современные эпидемиологические данные показывают, что примерно у 1/3 больных боль в спине сохраняется более года, а примерно у 1/2 пациентов в течение года наблюдается рецидив боли. Таким образом, хроническая боль весьма распространена, а ее предупреждение, диагностика и лечение представляют особенно сложную проблему.

Если острая боль представляет собой реакцию на повреждение,

то хроническая часто является самостоятельной болезнью, в той или иной мере опосредованной дисфункцией ноцицептивной и/или антиноцицептивной систем. Только в 15–25% случаев стойкость болевого синдрома может предопределяться в рамках редуционистского подхода – наличием фокальной вертебральной патологии либо сопряженных с ней вторичных биомеханических или невралгических изменений (включая дисфункцию позвоночно-двигательного сегмента, миофасциальные синдромы, грыжу диска или фасеточный синдром).

Однако даже при выявлении подобных изменений с помощью современных методов визуализации связать с ними хронический болевой синдром чаще всего не удастся. Корреляция между выявленными при визуализации дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и стойкостью или интенсивностью боли, как правило, отсутствует.

Более продуктивен мультифакториальный подход, основанный на биопсихосоциальной модели хронического болевого синдрома. Согласно данному подходу к предикторам хронической боли относятся прежде всего «желтые флажки», в число которых входят сопутствующие психоэмоциональные расстройства, неадекватное болевое поведение, кинезиофобия, наличие рентной ситуации, в частности рентного партера (представляющего собой удобный объект для манипуляции), а также неадекватные представления о причинах и значении боли.

О высоком риске хронизации боли в спине могут также свидетельствовать: высокий исходный уровень функциональных ограничений, низкий общий статус здоровья, низкий профессиональный статус, исходная интенсивность болевого синдрома, наличие признаков радикулопатии, множественных болезненных точек, тогда как возраст, пол, уровень образования, курение, избыточная масса тела, наличие предшествующих эпизодов боли в спине существенно не влияют на вероятность хронизации боли.

Мультифакториальный подход к предупреждению хронической боли в спине представляет собой комплекс мер, направленных на быстрее устранение болевого эпизода, которое предусматривает не только подавление болевого синдрома, но и восстановление подвижности позвоночника, коррекцию двигательного стереотипа, функциональную терапию, направленную на избегание неподготовленных движений и создание мышечного корсета, обеспечива-

Таблица 2. Меры по предупреждению хронизации боли в спине

- Быстрое купирование острой боли
- Раннее возвращение к повседневной двигательной активности
- Проведение лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, бальнеотерапии в подострый период
- Психотерапевтическая коррекция
- Меры по оптимизации двигательного стереотипа (в том числе производственного), осанки, правильная организация рабочего места с учетом эргономических принципов
- Предотвращение длительной и/или чрезмерной физической нагрузки
- **Применение хондропротекторов**

ющего правильное распределение нагрузки на позвоночник и исправление осанки.

Важное значение имеет и рациональная психотерапия, которая должна включать коррекцию представлений о природе боли, объяснение плана лечебных мероприятий и значимости каждого из компонентов терапии, разъяснение необходимости дозированной физической активности для ослабления боли, «настройку» ожиданий пациента и достижение «малых» целей, обучение приемам релаксации (табл. 2).

Выявление сопутствующих психиатрических расстройств, таких как депрессия или тревога, должно вести к раннему применению антидепрессантов и, при необходимости, особенно при неадаптивном болевом поведении или кинезиофобии, – к применению когнитивной поведенческой терапии.

При наличии признаков фасеточного синдрома рекомендуется проведение блокады местным анестетиком или радиочастотного воздействия на медиальные ветви спинномозговых нервов. Альтернативой является блокада фасеточных суставов с помощью местного анестетика и кортикостероидного препарата, образующего депо в месте введения.

В 17–35% случаев (то есть чаще, чем это считалось ранее) хроническая боль в спине наряду с ноцицептивным имеет невропатический компонент. Для выявления невропатического компонента боли могут использоваться такие скрининговые шкалы, как PainDetect, или DN4.

Наиболее четкий невропатический компонент имеет корешковая

боль, на долю которой приходится примерно 1/2 или 1/3 этих случаев, оставшаяся часть случаев имеет неясное происхождение и может представлять собой атипичное проявление радикулопатии или быть результатом центральной сенситизации. Но независимо от происхождения невропатический компонент требует раннего применения антиконвульсантов или антидепрессантов, а также других средств, применяемых для лечения невропатической боли, в частности пластырей с местным анестетиком.

Не рекомендуется проведение тракционных методов лечения, эффективность которых не была подтверждена с помощью плацебо-контролируемых исследований.

Одним из важнейших факторов, предопределяющих тенденцию к хронизации боли в спине, является разрушение хрящевой ткани, межпозвонковых дисков и межпозвонковых суставов. Именно оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, способствующие постоянному возобновлению болевого синдрома, и провоцирует дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника, замыкая порочный круг при его дегенеративно-дистрофическом поражении.

В связи с этим в комплексном лечении остеохондроза позвоночника может быть целесообразным применение препаратов, стимулирующих продукцию основных компонентов хряща (прежде всего протеогликанов) в хондроцитах и, тем самым, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры (так называемых хондропротекторов).



**Рисунок 1.** Сравнение эффекта Алфлутопа и плацебо по шкале общего клинического впечатления, %

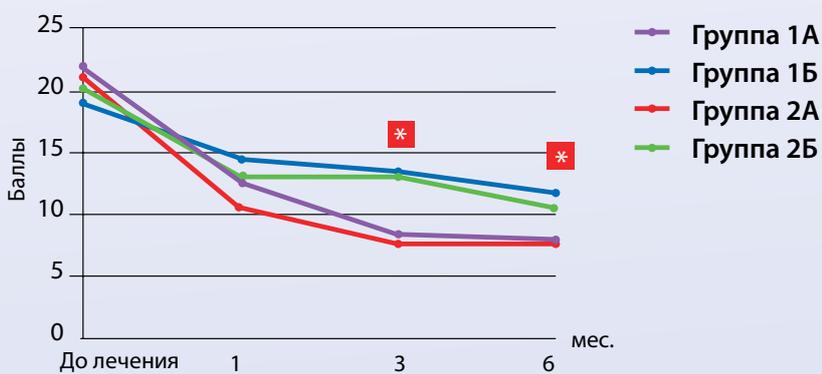
### Результаты исследования

К сожалению, до недавнего времени отсутствовали контролируемые исследования, которые бы подтверждали эффективность хондропротекторов при остеохондрозе позвоночника. Проведенное нами двойное слепое исследование эффективности хондропротектора Алфлутопа показало, что у больных с умеренной и выраженной вертеброгенной люмбоишалгией, имеющей хроническое рецидивирующее или персистирующее течение, препарат способствует стойкому уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов.

Улучшение на фоне применения Алфлутопа отмечено при разных способах введения препарата у 82–85% больных, а функционально значимое (умеренное, значительное) улучшение – у 61–69% пациентов с хронической болью в спине (рис. 1).

Лечебный эффект Алфлутопа проявлялся уже в течение первых 2 нед. после курса лечения, нарастал в течение первых 3 мес. после курса терапии. В то же время к концу 6-го месяца отмечена тенденция к истощению лечебного эффекта, требующая повторного назначения препарата (рис. 2).

Сравнение двух путей введения Алфлутопа – внутримышечного и паравертебрального – показало, что при последнем лечебный эффект проявлялся быстрее, а резистентность к препарату наблюдалась реже, однако через 3 мес.



**Рисунок 2.** Влияние Алфлутопа на выраженность вертебрального синдрома (по шкале вертебрального синдрома)



**Рисунок 3.** Динамика состояния больных по данным шкалы боли в течение 6 мес. после курса лечения Алфлутопом

различия в эффективности разных путей введения препарата утратили достоверность. Таким образом, доставка препарата непосредственно к зоне патологического процесса обеспечивает более быстрое наступление эффекта, однако не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с системным введением (рис. 3).

**Алфлутоп оказался наиболее эффективным у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжитель-**

**ностью заболевания и текущего обострения.**

Таким образом, исследование показало, что **чем раньше начинается лечение Алфлутопом у пациента с вертеброгенной люмбоишалгией, тем на более значительный результат можно рассчитывать.** По-видимому, это объясняется большей структурной сохранностью хрящевой ткани и, соответственно, большей сохранностью хондроцитов, являющихся основной мишенью

для действия хондропротекторов. Усиление анаболической активности хондроцитов может опосредовать лечебный эффект хондропротекторов и Алфлутопа в частности.

У пациентов с клиническими признаками фасеточного синдрома лечебный эффект был наиболее быстрым и значительным, в то же время пациенты с радикулопатиями и стенозом поясничного позвоночного канала оказались более резистентными к действию препарата, что объясняется решающей ролью компрессионного фактора и невропатической природой болевого синдрома при этих состояниях (рис. 4). Побочные эффекты при применении Алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плацебо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Последующее 2-летнее наблюдение за 35 пациентами, участвовавшими в исследовании, показало возможность долговременного эффекта препарата при его регулярном введении. Из 35 пациентов у 11 в течение 2 лет регулярно (не менее 2 раз в год) проводились курсы внутримышечного введения Алфлутопа (1-я группа), у 14 – Алфлутоп применялся нерегулярно (2-я группа), а у 10 – Алфлутоп и другие хондропротекторы не применялись совсем (3-я группа). В 1-й группе к концу 2-летнего периода наблюдения среднее число обострений было достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группе (рис. 5).

Алфлутоп представляет собой биоактивный концентрат, основой которого являются гликозаминогликаны (ГАГ) – хондроитин сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат, а также аминокислоты, пептиды и микроэлементы, выделенные высокотехнологичным методом из четырех видов морской рыбы. Механизм



Рисунок 4. Динамика состояния больных с разными вертеброневрологическими синдромами по данным шкалы боли в спине в течение 6 мес. после курса лечения Алфлутопом

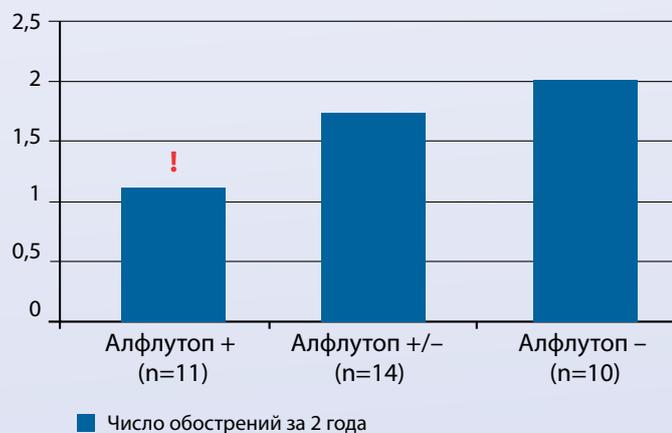


Рисунок 5. Результаты 2-летнего наблюдения

действия препарата многокомпонентный. С одной стороны, Алфлутоп обладает подтвержденной в эксперименте способностью угнетать активность гиалуронидазы, что увеличивает количество гиалуроновой кислоты, одного из основных компонентов хрящевой ткани и межсуставной жидкости. С другой стороны, ГАГ, и прежде всего хондроитин сульфат, опосредованно блокирует ядерный фактор NF-kB, ответственный за экспрессию генов, запускающих каскад провоспалительных цитокинов. Таким образом, **Алфлутоп обладает противовоспалительным действием, предотвращает разрушение макромолекулярной структуры основного вещества суставного хряща.**

Полученный нами опыт позволяет рекомендовать применение Алфлутопа в комплексном

лечении больных остеохондрозом позвоночника с корешковыми и некорешковыми болевыми синдромами следующим образом:

- при обострении (паравертебрально по 1 мл в 4 точки на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю 3–5 раз с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл в течение 10–20 дней; если паравертебральное введение противопоказано или невозможно по техническим причинам – внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней);
- при частичной или полной ремиссии (внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней). С целью предупреждения обострений повторные курсы лечения желательно проводить 2–3 раза в год. ■


**Торговое название**

Алфлутоп®

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций

**Состав:** 1 мл раствора содержит: активное вещество - биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл  
 вспомогательные вещества: фенол, вода для инъекций до 1 мл

**Фармакологические свойства.**

Фармакодинамика. Алфлутоп® – хондропротектор, представляющий собой экстракт морских организмов, состоящий из гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептидов с молекулярной массой 50000 дальтон и макро- и микроэлементов (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. Алфлутоп® стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины. Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8-10 день лечения.

**Показания к применению:** первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондроз, спондилез

**Способ применения и дозы**

**Взрослым.** При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день в течение 3 недель. При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав. Курс лечения целесообразно повторить через 3-6 месяцев после консультации врача.

**Побочные действия.** Редко: зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата, кратковременные миалгии, повышение кровяного давления. В отдельных случаях: при внутрисуставных инъекциях возможно проходящее усиление болевого синдрома.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия:** не выявлены

**Особые указания:** препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением. В случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба) возрастает риск развития аллергических реакций. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами: не влияет

**Передозировка.**

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

**Форма выпуска и упаковка.**

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в поддоны из полиэтилена.

По 2 поддона вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения.**

Хранить в защищенном от света месте, при температуре 15°C-25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту

**Производитель:**

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулуй 3-5, г. Отопень, Румыния

**Владелец регистрационного удостоверения:**

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулуй 3-5, г. Отопень, Румыния

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


Представительство ООО «Биотехнос» в Республике Казахстан  
 Бизнес-центр «Экспо-Сити»  
 ул. Тимирязева 42, павильон 15, 3 этаж  
 050057 Алматы, Казахстан  
 Тел: +7 727 245 88 58, +7 727 245 88 59

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

## Коррекция когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга



**Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева**  
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», кафедра неврологии КазМУНО, г. Алматы

**В результате применения БАД «Церебрал», содержащего в составе Готу Кола, фосфолипиды, аминокислоты, витамины гр. В и Е, а также стандартизированный экстракт Гинкго Билоба, в дозировке 550 мг в сутки в течение 20 дней у 30 пациентов с хронической ишемией головного мозга получены следующие результаты: уменьшение субъективных жалоб; положительная динамика общего самочувствия; регресс клинико-неврологической симптоматики; уменьшение расстройств когнитивных функций.**

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, когнитивные расстройства, Церебрал, Гинкго Билоба.

G.P. Khassenova, G.S. Kaishibayeva

Scientific Practical Center «Institute of Neurology named after Smagul Kaishibayev», Neurology department of Kazakh Medical University of the Continuing Education, Almaty

### Correction of cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia

As a result of applying «Cerebral» supplements containing Gotu Cola, phospholipids, aminoacids, vitamins gr. B and E, as well as the standardized extract of Ginkgo Biloba at a dosage of 550 mg per day for 20 days in 30 patients with chronic cerebral ischemia the following results were obtained: reduction of subjective complaints; positive dynamics of general well-being; regression of clinical-neurological symptoms; reduction of cognitive impairment.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, Cerebral, Ginkgo Biloba.

Г.П. Хасенова, Г.С. Қайшыбаева

Ғылыми-практикалық орталығы «Смағұл Қайшыбаев атындағы Неврология Институты», Қазақ медициналық үздіксіз білім беру Университеті, Алматы қ.

### Созылмалы ми ишемиясы бар емделушілерде когнитивтік функцияларының түзетуі

Созылмалы ми ишемиясы бар 30 емделушілерде 20 күннің ішінде тәулігіне 550 мг мөлшерлеуінде «Церебрал» биологиялық белсенді қоспасы құрамында Гота Кола, фосфолипидтер, аминокышқылдар, витаминдер В және Е, сондай-ақ Гинкго Билобаның стандартталған сығындысы бар қолданудың нәтижесінде келесі нәтижелер алынды: субъективтік шағымдардың азаюы; жалпы көңіл-күйдің оң серпіні; клиника-неврологиялық симптоматиканың кері шегінуі; когнитивтік функцияларда бұзылуы кеміді.

**Түйінді сөздер:** мидың созылмалы ишемиясы, когнитивтік бұзылуы, Церебрал, Гинкго Билоба.

Одним из ведущих направлений в современной неврологии является терапия хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), которая при прогрессировании зачастую приводит к развитию тяжелых двигательных, речевых, когнитивных расстройств, инвалидизирующих пациента. Поэтому так важно обратить внимание на коррекцию когнитивных рас-

стройств, которые можно обнаружить уже на ранних сроках развития хронической ишемии головного мозга [1–7].

Выбор врачом тактики медикаментозной терапии пациентов с ХИГМ часто основывается на субъективных предпочтениях самого врача, а иногда и самого пациента. Сочетание препаратов может быть разнообразным: ноо-

тропы, вазотропы, нейропротекторы и т.д. Для решения рассматриваемой проблемы необходим выбор лекарственного средства, обладающего комплексным, сбалансированным и равноэффективным ноотропным и вазотропным действием [8, 9].

Особую группу представляют фитопрепараты. Назначение их обусловлено значительным

Таблица 1. Распределение пациентов с хронической ишемией головного мозга по возрасту и полу

Пациенты	40–50 лет	51–60 лет	61–70 лет	Старше 70 лет	Всего
Мужчины	2 (6,7%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)	12 (40,0%)
Женщины	3 (10,0%)	7 (23,3%)	3 (10,0%)	5 (16,7%)	18 (60,0%)
Всего	5 (16,7%)	12 (40,0%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)	30 (100%)

фармакологическим эффектом, безопасностью, хорошей переносимостью и широкой доступностью. Поэтому применение фитотерапии при нейрометаболических и сосудистых нарушениях представляется весьма перспективным, тем более что многочисленная категория потребителей негативно относится к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами. Так, сегодня фитопрепараты принимают до 40% населения европейских стран и США [10]. Таким образом, в настоящее время средства природного происхождения завоевывают широкую популярность не только в различных странах, но и в нашей стране.

Особый интерес представляет многокомпонентная биологически активная добавка к пище «Церебрал», производства NATIRIS S.A. (Португалия), Представительство «Вегафарм» (VEGARPHARM LLP), рекомендованная для улучшения умственной работоспособности, повышения и концентрации внимания, для комплексной нормализации высшей нервной деятельности и функциональной активности головного мозга.

В состав комплекса «Церебрал» входят: высокое содержание стандартизированного экстракта *Гинкго Билоба* (550 мг), обладающего сосудорасширяющим, антиоксидантным, гемодилуционным свойствами; *Готу Кола* (110 мг) улучшает когнитивные функции, укрепляет стенки сосудов и капилляров, улучшает циркуляцию крови, эффективно восстанавливает целостность кожного покрова, укрепляет иммунитет; *Соевый лецитин* (95 мг) служит основ-

ным питательным веществом для периферической и центральной нервной системы, обеспечивая нормальный обмен жиров; *Гуарана* (21 мг), являясь природным психостимулятором за счет кофеиноподобного вещества гуаранина, у которого в отличие от кофеина отсутствует негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему и ЖКТ, оказывает антиоксидантное и общеукрепляющее действие, нормализует эмоциональный фон при стрессе, способствует улучшению памяти и концентрации внимания; *Женьшень* (12 мг), обладающий выраженным адаптогенным эффектом, повышает устойчивость организма к экстремальным воздействиям (острой гипоксии, интенсивным физическим нагрузкам, гиподинамией, гипертермией, рентгеновскому облучению, действию бактериотоксинов), снимает утомляемость, головную боль, улучшает аппетит, повышает общий тонус; *L-Аргинин* (313,5 мг) – незаменимая аминокислота, стимулируя выработку гормона роста, улучшает коммуникацию между нейронами, усиливает доставку кислорода в головной мозг, что способствует улучшению памяти, а также регулируя выработку мелатонина, отвечающего за сон и эмоциональное состояние, снижает возбудимость нервной системы, и восстанавливает ее функции; *L-аспарагиновая кислота* (236,5 мг) поддерживает концентрацию внимания, обостряет работу головного мозга; *Витамин Е* (0,75 мг) – антиоксидантный витамин, укрепляющий стенки капилляров, препятствующий дегенеративным изменениям в мозге; *Витамины группы В* (В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>) – являются

основными участниками любых метаболических процессов, в том числе обмене и синтезе углеводов, которые являются главным источником энергии для мозга.

**Цель исследования:** изучение эффективности и переносимости биологически активной добавки к пище «Церебрал» производства NATIRIS S.A. (Португалия) у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

#### Материалы и методы

Для участия в исследовании были отобраны 30 пациентов с установленным диагнозом «Хроническая ишемия головного мозга. Умеренные когнитивные расстройства», которые в течение 20 дней принимали комплекс «Церебрал» внутрь в дозе 1 ампула ежедневно. Пациентам не назначались другие препараты на основе Гинкго Билоба, ноотропы и вазодилататоры.

У всех пациентов до начала и после завершения исследования оценивалась динамика субъективных клинических проявлений заболевания на основании балльной рейтинговой шкалы, неврологического статуса, когнитивных функций с помощью теста «Мини-Ког», а также переносимости комплекса «Церебрал» на основании субъективных ощущений пациентов и объективных клинических данных.

#### Результаты и обсуждение

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены по возрасту и полу (табл. 1).

Пациентов в возрасте от 40 до 50 лет было 5 (16,7%) человек: из

них 2 (6,7%) мужчин, 3 (10%) женщины; от 51 до 60 лет – 5 (16,7%) мужчин, 7 (23,3%) женщин; от 61 года до 70 лет – мужчин и женщин по 3 (10%) человека; старше 70 лет – 2 (6,7) мужчин, 5 (16,7%) женщин.

До начала исследования всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование, выявившее наиболее часто встречающиеся симптомы и синдромы, а также диагноз ХИГМ был подтвержден методами нейровизуализации: магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга (таблицы 2, 3).

До начала исследования цефалгический синдром и расстройство сна выявлены у 25 (83,3%) пациентов, расстройство статики и координации у 21 (70,0%) пациента, у всех 30 (100%) пациентов отмечались когнитивные нарушения, стресс-зависимость и эмоционально-волевые расстройства.

МРТ исследование проведено у 17 (56,6%) пациентов: 7 (23,3%) мужчин и 10 (33,3%) женщин. КТ исследование у 13 (43,3%) пациентов: 4 (13,3%) мужчин и 9 (30,0%) женщин.

В результате исследования применения комплекса «Церебрал» в течение 20 дней мы получили следующие результаты (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, цефалгический синдром и расстройства сна сохранились только у 5 (16,7%) пациентов, у 6 (20%) пациентов сохранились расстройства статики и координации, когнитивные нарушения – у 7 (23,3%) пациентов, стресс-зависимость у 11 (36,7%) пациентов, эмоционально-волевые расстройства – у 10 (33,3%) пациентов. Следует учитывать, что имеющиеся симптомы и синдромы после завершения исследования имели менее выраженный характер.

Для оценки субъективных жалоб до и после завершения исследования пациентами за-

Таблица 2. Клинико-неврологическая характеристика симптомов и синдромов у пациентов с ХИГМ до начала исследования

№ п/п	Симптомы и синдромы	Количество пациентов
1	Цефалгический синдром	25 (83,3%)
2	Расстройства статики и координации	21 (70%)
3	Расстройства сна	25 (83,3%)
4	Когнитивные нарушения	30 (100%)
5	Стресс-зависимость	30 (100%)
6	Эмоционально-волевые расстройства	30 (100%)

Таблица 3. Количество МРТ- и КТ-исследований головного мозга у пациентов с ХИГМ

Пациенты	МРТ	КТ
Мужчины	7 (23,3%)	4 (13,3%)
Женщины	10 (33,3%)	9 (30,0%)
Всего	17 (56,6%)	13 (43,3%)

Таблица 4. Клинико-неврологическая характеристика симптомов и синдромов у пациентов с ХИГМ после завершения исследования

№ п/п	Симптомы и синдромы	Количество пациентов
1	Цефалгический синдром	5 (16,7%)
2	Расстройства статики и координации	6 (20,0%)
3	Расстройства сна	5 (16,7%)
4	Когнитивные нарушения	7 (23,3%)
5	Стресс-зависимость	11 (36,7%)
6	Эмоционально-волевые расстройства	10 (33,3%)

Таблица 5. Количественные показатели уменьшения субъективных жалоб у пациентов с ХИГМ до и после завершения исследования

Симптомы	До начала наблюдения	После завершения наблюдения
Головокружение	2,59	1,34
Шаткость при ходьбе	2,25	1,72
Шум, звон в голове	2,35	1,19
Головная боль	2,69	1,23
Снижение работоспособности	2,71	1,78
Снижение памяти	2,68	1,45
Снижение настроения	2,35	1,65
Нарушение сна	2,31	1,25
Плаксивость	2,18	1,51
Чувство страха	2,28	1,89
Тревога	2,41	1,47
Боли в области сердца	1,86	0,98
Приливы крови к голове	1,59	0,97
Подъемы/перепады АД	1,93	0,89

полнялась таблица с указанием симптомов, каждый из которых имел ответ: «Выраженное – 3 балла», «Умеренное – 2 балла», «Легкое – 1 балл», «Отсутствует – 0 баллов». В результате исследования применения комплекса «Церебрал» у пациентов с ХИГМ субъективные жалобы уменьшились, что отражено в таблице 5.

Согласно таблице 5, в результате применения комплекса «Церебрал» у пациентов с ХИГМ субъективные клинические проявления заболевания на основании балльной рейтинговой шкалы уменьшились по всем показателям. Наглядно результаты шкалы отражены на рисунке 1.

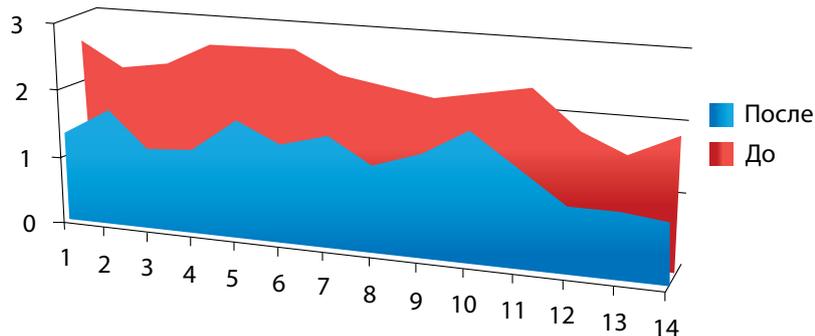
Оценка влияния комплекса «Церебрал» на когнитивные функции проводилась с помощью теста Мини-Ког. Результаты теста оценивались качественным образом: «есть нарушения – нет нарушений». Наличие 2 и более ошибок указывало на умеренные когнитивные расстройства.

В результате применения комплекса «Церебрал» у пациентов с ХИГМ мы отметили положительную динамику расстройств когнитивных функций (рис. 2).

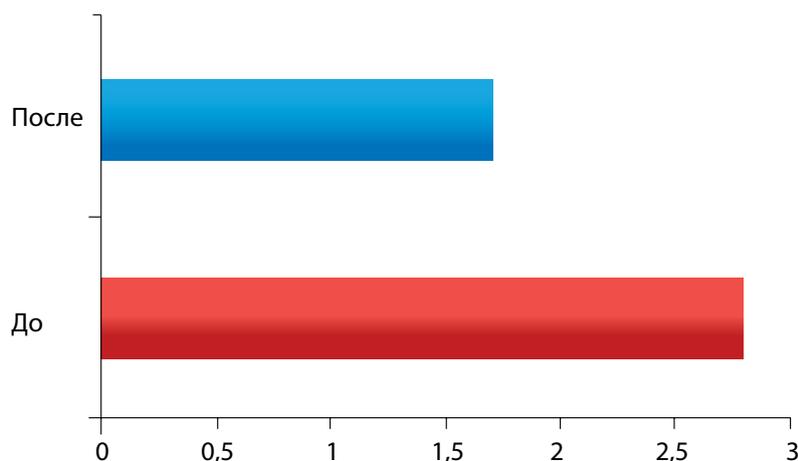
Согласно рисунку 2, имевшиеся расстройства когнитивных функций с 2,8 снизились до 1,7 баллов, что указывает на уменьшение умеренных когнитивных расстройств в результате применения комплекса «Церебрал» у пациентов с ХИГМ.

По завершении наблюдения все пациенты заполняли шкалу общего клинического впечатления (табл. 6).

В результате применения БАД «Церебрал» у пациентов с ХИГМ показатели общего клинического впечатления были «значительными» у 19 (63,3%) пациентов, «умеренными» – у 8 (26,7%) пациентов, «незначительными» – у 3 (10,0%) пациентов.



**Рисунок 1.** Динамика субъективных клинических проявлений заболевания у пациентов с ХИГМ до и после завершения исследования



**Рисунок 2.** Динамика расстройств когнитивных функций у пациентов с ХИГМ в результате исследования

**Таблица 6. Результат исследования применения комплекса «Церебрал» по шкале общего клинического впечатления у пациентов с ХИГМ**

Эффективность	Количество пациентов
Значительная	19 (63,3%)
Умеренная	8 (26,7%)
Незначительная	3 (10,0%)
Без эффекта	–

### Выводы

В результате исследования применения комплекса «Церебрал» в дозировке 550 мг в сутки в течение 20 дней у пациентов с ХИГМ получены следующие результаты: уменьшение субъективных жалоб; положительная динамика общего самочувствия; регресс клиничко-неврологической симптоматики; уменьшение расстройств когнитивных функций, удовлетворительная переносимость. Ни у одного пациента не было отмечено аллергических реакций.

### Рекомендации

Для быстрой диагностики когнитивных расстройств в амбулаторных условиях целесообразно применение теста Мини-Ког. Биологически активная добавка к пище «Церебрал» может широко применяться пациентами с хронической ишемией головного мозга, стресс-зависимыми пациентами, а также при умственных нагрузках у студентов и работающего контингента в интеллектуальных сферах. ■

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
2. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України. – 2006. – №15–16. – С. 18–19.
3. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 2009. – 288 с.
4. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. – СПб.: Б.И., 2005. – 36 с.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11. – Прил. №1. – С. 4–12.
6. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина // Неврол. журн. – 2009. – Т. 14. – №3. – С. 49–55.
7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 108 с.
8. Бурчинский С.Г. Ноотропная и вазотропная фармакотерапия в неврологии: сочетание препаратов или сочетанный эффект? // Международный неврологический журнал. – 2015. – №7 (77). – С. 133–138.
9. Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С., Хасенова Г.П. и др. Пути коррекции когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Материалы региональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении неврологических заболеваний». – 29–30 апреля 2013 г., Туркестан, Казахстан. – С. 43–51.
10. McCabe S. Complimentary herbal and alternative drugs in clinical practice // Perspect. Psychiat. Care. – 2002. – V. 38. – P. 98–107.

## ЦЕРЕБРАЛ

ЦЕРЕБРАЛ 10 мл №20 раствор для приема внутрь содержит биологически активные вещества:

стандартизированный экстракт Гинкго Билоба – 550 мг; Готу Кола – 110 мг; Соевый лецитин – 95 мг; Гуарана – 21 мг; Женьшень – 12 мг; L'Аргинин – 313,5 мг; L'Аспарагиновая кислота – 236,5 мг; Вит. Е – 0,75 мг; Вит. В6 – 0,150 мг; Вит. В2 – 0,120 мг; Вит. В1 – 0,105 мг.

Комплекс «Церебрал» рекомендован для улучшения умственной работоспособности, повышения внимания и скорости реакции, сложно – координаторных способностей, увеличения функциональной активности головного мозга, оказывает тонизирующий эффект. Комплекс «Церебрал» содержит высокий уровень стандартизированного экстракта Гинкго Билоба, обладающего сосудорасширяющим, антиоксидантным, гемодиллюционным свойствами.

**Способ применения:** содержимое 1 ампулы разбавить в стакане воды, принимать внутрь по 1 ампуле 1 или 2 раза в день, перед основным приемом пищи. Продолжительность приема от 1 до 3 недель.  
**Производитель:** NATIRIS S.A., Синтра, Португалия.

В Казахстане раствор для приема внутрь «Церебрал» зарегистрирован и реализуется с 2016 г. Эксклюзивным дистрибьютором в Республике Казахстан и странах СНГ является Представительство «Вегафарм» (VEGAPHARM LLP).



# Распространенность дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан (результаты многоцентрового исследования MAGIC 2)



Г.А. Джунусбекова<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, заместитель директора, Л.Б. Куанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

<sup>2</sup> Корпоративный Фонд «University Medical Center», г. Астана

*Клиническое исследование проводилось при финансовой поддержке «Санofi-Авентис Казахстан»*

**В 21 веке проблема дефицита магния стала еще более актуальной из-за того, что питательное качество пищи ухудшается и психологический стресс приобретает постоянный характер. Реальный дефицит магния может варьироваться от 16 до 45%. Было продемонстрировано, что дефицит магния соответствует значительно высокой степени риска развития таких состояний, как избыточный вес, нарушения сна, колики, миома, церебральный инфаркт, существенная первичная артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, острые стрессовые реакции, нестабильная стенокардия, пароксизмальная тахикардия и т.д. Анализ результатов современных исследований дефицита магния и их корректировка относительно пациентов, страдающих головной болью, указывают на то, что метаболизм магния может играть важную роль как в патогенезе различных типов головной боли, так и в их лечении и профилактике.**

**Цель исследования.** Оценка распространенности и степени дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан.

**Материал и методы.** В исследование включено 846 пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями, наблюдающихся в условиях реальной амбулаторной практики. На протяжении всего периода исследования пациент наблюдался, как минимум, два раза: в начале исследования (Визит 1), через 7 дней (Визит 2). В ходе первого визита пациент заполнял тест на выявление дефицита магния (ДМ). Диагноз подтверждался определением магния в сыворотке крови в рамках существующей клинической практики. На Визите 2 оценивался результат уровня магния в сыворотке крови. Лечение ДМ назначалось по усмотрению исследователя в соответствии с рутинной клинической практикой.

**Результаты и обсуждение.** У 78,0% исследуемых пациентов был обнаружен ДМ. При оценке распространенности ДМ отдельно для кардиологических и неврологических пациентов установлено, что среди последних распространенность ДМ оказалась существенно выше, чем среди кардиологических: 87% против 72% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Достоверно наибольший ДМ среди пациентов кардиологического профиля отмечался среди пациентов с АГ при наличии высокой степени риска развития ССЗ.

Учитывая высокую распространенность АГ в общей популяции, дефицит магния у пациентов данной когорты, по-видимому, недооценивается, что, вероятно, имеет негативные последствия на долгосрочный кардиоваскулярный прогноз. Согласно анализу данных, у пациентов с головной болью тяжелой степени оценка по шкале дефицита магния была значительно выше ( $29,3 \pm 8,8$ ), чем у пациентов с головной болью средней степени тяжести ( $25,0 \pm 6,8$ ) и легкой степени тяжести ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ), хотя данных настоящего исследования недостаточно для подтверждения зависимости степени тяжести головной боли и мигрени от выраженности ДМ, однако была обнаружена взаимосвязь между характером мышечных судорог, бессонницей и степенью ДМ.

Степень дефицита магния была наиболее выражена у пациентов с дневными и ночными судорогами ( $p = 0,0001$ ). У пациентов с бессонницей и нарушением циклов сна и бодрствования был диагностирован ДМ ( $p = 0,04$ ).

**Выводы.** Результаты данного многоцентрового исследования продемонстрировали, что дефицит магния среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан широко распространен и составляет 72% и 87% соответственно. Зарегистрировано недостаточное назначение магнийсодержащих препаратов пациентам с наличием

дефицита магния, что диктует необходимость принятия экстренных профилактических мер по снижению уровня дефицита магния среди населения Казахстана.

**Ключевые слова:** кардиологические и неврологические заболевания, дефицит магния.

G.A. Dzhunusbekova<sup>1</sup> – MD/PhD, Professor, Vice Director, L.B. Kuanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty

<sup>2</sup> Corporate Fund «University Medical Center», Astana

**Observational, multicenter, study of prevalence of magnesium deficiency in patients with cardiac and neurological conditions in Kazakhstan**

*The clinical study was conducted with financial support of «Sanofi-Aventis Kazakhstan»*

In the 21st century, the problem of magnesium deficiency (MD) has become even more urgent due to the fact that the nutritional quality of food is getting worse and psychological stress increases with modern life. Magnesium deficiency can vary from 16% to 45% in Kazakhstan. It has been demonstrated that magnesium deficiency corresponds to a significantly higher risk of developing conditions such as overweight, sleep disturbances, stress reactions, muscle cramps, arterial hypertension, cardiovascular disease (CVD), unstable angina, arrhythmia, etc. Recent research indicates that magnesium metabolism may play an important role in the pathogenesis of headaches as well as in their prevention and treatment.

**The objectives of study.** To evaluate the prevalence of magnesium deficiency in patients with cardiac and neurological conditions. To reveal the degree of magnesium deficiency in patients enrolled with the help of the test and determining the level of magnesium in the blood serum. To determine the correlation between magnesium levels and the severity of the disease. To collect data on concomitant chronic diseases in patients with cardiac and neurological diseases with a magnesium deficiency. To describe the current treatment regimens of magnesium deficiency.

**Material and methods.** This prospective observational study included 846 patients with cardiac and neurological diseases, observed in the «real-life» outpatient clinical practice settings in Kazakhstan. Each patient was examined at least twice throughout the study period: at baseline (Visit 1) and at Day 7 (Visit 2). At Visit 1, the patient performed a validated questionnaire test to detect magnesium deficiency (MD). The diagnosis was confirmed by determination of serum magnesium in the «real-life» clinical practice settings. The serum magnesium level was assessed at Visit 2. Treatment for MD was prescribed as per Investigator's decision in accordance with routine clinical practice only for patients with a confirmed magnesium deficiency.

**Results and discussion.** MD was detected in 78,0% of study subjects. During separate assessment of MD prevalence in cardiac and neurological patients, it was found that MD severity was significantly higher in neurological patients, than in those with cardiac disease: 87% versus 72%, respectively ( $p < 0,0001$ ). The greatest MD signs in cardiac patients was observed in AH (arterial hypertension) patients with high risk of CVD. Considering the high prevalence of hypertension, in general population the magnesium deficiency among this cohort seems to be underestimated in the country and may have negative impact on CVD occurrence in the long term.

The analysis showed that in patients with severe headaches overall score on a scale of magnesium deficit was slightly higher ( $29,3 \pm 8,8$ ), than for those with mild ( $25,0 \pm 6,8$ ) and moderate headaches ( $25,0 \pm 7,5$ ), but this was not statistically significant ( $p = 0,127$ ). However, it was discovered a significant correlation between MD with the type of muscle cramps and sleep disorders. The MD grade was the most pronounced in patients with daytime and nighttime cramps ( $p = 0,0001$ ). In patients with both insomnia and a sleep cyclicity and wakefulness disorders MD has been also detected ( $p = 0,04$ ).

**Conclusion.** The results of this multicenter study demonstrated that magnesium deficiency in patients with cardiac and neurological diseases in Kazakhstan has a wide occurrence and its prevalence is 72% and 87% respectively. Inadequate prescription of magnesium-containing medicines to patients with magnesium deficiency has been reported, which necessitates the implementation of preventive measures to reduce the level of magnesium deficiency in Kazakhstan population.

**Keywords:** cardiac and neurological diseases, magnesium deficiency.

Г.А. Жунюбекова<sup>1</sup>, Л.Б. Куанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы қ.

<sup>2</sup> «University Medical Center» корпоративтік қоры, Астана қ.

**Қазақстан Республикасында кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар пациенттерде магний тапшылығының таралуы (MAGIC 2 көпорталықты зерттеу нәтижелері)**

*Клиникалық зерттеу «Санofi-Авентис Қазақстанның» қаржылық қолдауы арқасында жүргізілді*

21 ғасырда магний тапшылығы проблемасы тағам нәрлігі сапасының нашарлауы салдарынан одан әрі өзекті бола түсуде және психологиялық стресс тұрақты сипатқа ие бола бастады.

Реалды магний тапшылығы деңгейі 16% мен 45% аралығын құрауы ықтимал. Магний тапшылығынан Артық салмақ, Ұйқының бұзылуы, Шаншу, Миома, Церебральды инфаркт, Елеулі бастауыш артериальды гипертензия, Митралды клапан пролапсы, Өткір стрестік реакциялар, Тұрақсыз стенокардия, Пароксизмальды тахикардия секілді сырқаттар айтарлықтай дәрежеде арта түседі.

Магний тапшылығына қатысты замануи зерттеулердің нәтижелері және басы ауыратын пациенттерге қатысты олардың түзетілуі магний метаболизмінің әр түрлі бас аурулары патогенезінде, оларды емдеу мен алдын-алуға маңызды роль атқаратындығын көрсетіп отыр.

**Зерттеудің мақсаты.** Қазақстан Республикасында кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар пациенттерде магний тапшылығының таралуы мен дәрежесін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге реалды амбулаториялық практикада бақылауға алынған кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар 846 пациент енгізілген. Зерттеу барысында пациент жоқ дегенде екі рет тексерілді, зерттеудің алдында (1-ші қаралу) және 7 күннен кейін (2-ші қаралу). Бірінші қаралу кезінде пациент магний тапшылығын анықтау үшін тест толтырған. Диагноз қолданыстағы клиникалық практика шеңберінде қан сарысуындағы магнийді анықтау арқылы расталған. 2-ші рет қаралу кезінде қан сарысуындағы магний деңгейінің нәтижесі бағаланған. Зерттеушінің еркіне орай дағдыдағы клиникалық практикаға сай магний тапшылығы (МТ) емі белгіленген.

**Нәтижелері және талқылауы.** Зерттелген 78,0% пациенттен магний тапшылығы анықталған. Кардиологиялық және неврологиялық пациенттер арасында магний тапшылығының таралуын бағалау кезінде белгілі болғандай, соңғылардың қатарында МТ кардиологиялық науқастарға қарағанда жоғары болған: 87% және 72% сәйкесінше ( $p < 0,0001$ ). Шынайы МТ кардиологиялық профилдегі пациенттер ішінен жүрек тамыр ауруларының даму қаупі жоғары болған АГ пациенттері арасында анағұрлым көбірек болғандығы атап өтілген.

Жалпы алғанда АГ таралуының аса жоғары екендігін ескерер болсақ, бұл қогортадағы пациенттерде магний тапшылығы дұрыс еленбесе керек, сол себепті ол ұзақ мерзімді кардиоваскулярлы болжамның теріс салдарына әкеп соғуы ықтимал.

Басы қатты ауыратын пациенттердің деректері туралы анализге қарайтын болсақ, магний тапшылығы шкаласы бойынша ол ( $29,3 \pm 8,8$ ) құрады, бұл басы орташа дәрежеде ауыратын пациенттерге қарағанда елеулі артық ( $25,0 \pm 6,8$ ) ауырлық дәрежесі жеңіл болғанда ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ), дегенмен бұл зерттеудің мәліметтері бас ауруы дәрежесінің және бас сақинасының ауырлығы магний тапшылығына тәуелді екендігі растауға жеткілісіз, алайда бұлшықеттің тартылу сипаты, ұйықтамау мен МТ дәрежесі арасында өз ара байланыстың бар екендігі анықталды.

Магний тапшылығының дәрежесі әсіресе бұлшық еті күндіз және түнде тартылатын пациенттерде аса білінді ( $p = 0,0001$ ).

Ұйықтай алмайтын және ұйықтау мен ұйықтамау циклы бұзылған пациенттер үшін ДМ диагнозы қойылған ( $p = 0,04$ ).

**Қорытынды.** Осы көпорталықты зерттеу нәтижелері көрсеткендей, Қазақстан Республикасында кардиологиялық және неврологиялық аурулары бар пациенттер арасында магний тапшылығы кеңінен таралған және сәйкесінше 72% мен 87% құрайды. Құрамына магний қосылған препараттардың магний тапшылығы бар пациенттерге жеткіліксіз дәрежеде тағайындалуы тіркелген. Бұл Қазақстан халқы арасында магний тапшылығы деңгейін азайту үшін шұғыл профилактикалық шаралар қолдану қажеттілігін көрсетіп отыр.

**Негізгі сөздер:** кардиологиялық және неврологиялық аурулар, магний тапшылығы.

Дефицит магния (ДМ) – одна из самых обсуждаемых и изучаемых проблем современной медицины, в подтверждение этому мы видим непрерывную динамику упоминаний таких ключевых слов, как «дефицит магния» («magnesium deficiency») в научных базах данных. Результатом поиска в PubMed по ключевому словосочетанию «magnesium deficiency» (дефицит магния) является 1120 клинических исследований и обзоров за период с 1977–2017.

Среди электролитов человеческого организма магний (Mg) занимает четвертое место после кальция, натрия и калия в сыворотке крови [1]. Нормальный уровень Mg в организме человека – основополагающая константа, контролирующая гомеостаз. Магний является необходимым кофактором в более чем 300 ферментных реакциях, играя важную роль в метаболизме глюкозы и чувствительности к инсулину [2]. Суточная потребность в Mg составляет 350–400 мг для мужчин и 280–300 мг для женщин.

Снижение концентрации Mg в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л принято обозначать термином гипомagneмия или гипомagneзиемия, однако необходимо учитывать тот

факт, что магний является внутриклеточным элементом и только 2% магния содержится в биологических жидкостях (1% магния сосредоточен в межклеточном пространстве, 0,5% – в эритроцитах и 0,3% – в плазме), 98% – в скелете, мышцах и мягких тканях [27]. Следует отличать состояние гипомagneзиемии и ДМ, который представляет собой комплекс клинических симптомов, обусловленных снижением внутриклеточного содержания Mg в различных органах и системах, что не всегда четко коррелирует со снижением концентрации Mg в сыворотке крови. Хотя понятия «гипомagneмия» и «дефицит магния» близки, и в некоторых случаях наблюдается прямая зависимость между степенью гипомagneзиемии и тяжестью симптомов, не исключается возможность нормальных показателей концентрации Mg в сыворотке крови, при наличии мультиорганных симптомов ДМ. По данным литературы, уровень Mg в крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества Mg в организме на 80%, благодаря высвобождению Mg из депо костей [23, 37]. Следовательно, нормомagneмия не исключает воз-

можного ДМ, обнаружение гипомagneзии (магний сыворотки меньше 0,8 ммоль/л) является признаком выраженного ДМ в организме [24].

Согласно последним данным диагностика ДМ основывается как на определении сывороточной концентрации Mg, так и на оценке результата стандартизированного опросника [3, 4]. В работе Блинова Д.В. с соавторами (2014), изучавшими проблему ДМ у беременных, диагноз последнего устанавливался на основании имеющегося снижения уровня Mg в сыворотке менее 0,7 ммоль/л и/или суммарной балльной оценкой  $\geq 30$  баллов, полученной в результате использования стандартизированного опросника по выявлению ДМ [5].

Исследования популяций в Германии и России продемонстрировали, что потребление Mg среди населения гораздо ниже нормы суточной потребности Mg. [6]. Несмотря на широкое распространение Mg в продуктах питания, в популяции его реальный дефицит встречается часто (от 16 до 45%) [7–10]. В исследовании 2011 года низкие уровни Mg ( $< 0,8$  ммоль/л в плазме) среди 2000 человек были выявлены у 956 (47,8%) пациентов, тогда как высокие уровни ( $> 1,3$  ммоль/л) –

только у 70 (3,5%) пациентов, что подтверждает высокую распространенность ДМ [12].

Проблема ДМ находится в пристальном поле зрения терапевтов, неврологов, кардиологов, эндокринологов, гинекологов, психиатров. ДМ приводит к появлению и усугубляет течение заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, репродуктивной, костно-суставной систем, снижает стрессоустойчивость. Являясь кофактором внутриклеточных окислительных реакций, магний, прямо или косвенно, обеспечивает энергетический баланс клеток, в связи с чем ДМ, в первую очередь, отражается на функции наиболее Mg зависимых тканей – мозг, миокард, плацента, матка, мышечная ткань, которые имеют максимальную плотность митохондрий [9].

Одной из важнейших функций Mg является регуляция продукции альдостерона. При его дефиците повышается секреция альдостерона, что приводит к задержке жидкости в организме, развитию относительной гиперэстрогении, приводящей к гиперпродукции печенью ангиотензина, что, в свою очередь, повышает уровень альдостерона крови и АД. Кроме того, Mg контролирует нормальную функцию кардиомиоцитов за счет торможения повышения уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , образования свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах. Ионы Mg принимают участие в регуляции нормального цикла сокращения – расслабление миокарда, а также цикла систола-диастола. На фоне дефицита Mg у больных нарушается диастолическая функция, так как расслабление миокарда – активный, энергозатратный процесс, требующий участия ионов магния и молекул АТФ [36].

ДМ приводит к прогрессирующей вазоконстрикции коронарных сосудов. Считается, что дефицит Mg играет важную роль в возникновении целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, сердечной недостаточности (СН), АГ, атеросклероза. В острой фазе инфаркта миокарда уровень Mg в сыворотке

крови падает до 0,45 ммоль/л и снижается дальше по мере нарастания клиники инфаркта. Уже в первые часы острого инфаркта миокарда имеет место удлинение интервала QT (предиктора фатальных аритмий).

Негативным последствием магниевого дефицита является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс  $Ca^{2+} : Mg^{2+}$  приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне  $Mg^{2+}$  сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцирует антикоагулянтные эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяет минимизировать ее дозу [31].

Согласно данным аутопсии концентрация Mg в миокарде людей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в два раза меньше, чем среди пациентов, умерших вследствие других причин [14]. Низкие уровни Mg могут вызывать ряд нарушений сердечного ритма, включая потенциально смертельные [15]. Вследствие внутриклеточного ДМ увеличивается активность синусового узла, что укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную и удлиняет относительную рефрактерность [16]. В Фрамингемском исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий был продемонстрирован низкий уровень Mg в сыворотке крови [17]. В еще одном проспективном исследовании (2013) была выявлена связь ДМ с риском развития ИБС среди женщин-медсестер [18].

Наряду с вышеперечисленными нарушениями, ДМ вызывает резистентность к инсулину [19]. Проведенное перекрестное исследование в 2012 году также связывает гипомagneмию с повышенным риском развития диабетических осложнений, включая ретинопатию, нефропатию и язвы стопы [20]. Инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД) приводят к развитию неврологических последствий.

Свойство магния отвечать за передачу и скорость прохождения нервного импульса от головного мозга к периферическим нервным окончаниям и мышцам, обуславливает развитие неврологической симптоматики при его дефиците [32, 33]. Характерные психоневрологические проявления магниевой недостаточности: тремор, хорееподобные движения, судороги скелетной мускулатуры, головные боли и явления тетании описывались многими исследователями. Кроме того, дефицит Mg может манифестировать в виде повышенной возбудимости и беспокойства, нарушений сна [34, 35].

В ходе проведения различных клинических исследований было обнаружено, что низкие уровни Mg в сыворотке крови сопровождаются также и неврологическими явлениями, риск которых возрастает в три раза [21], риск смертельного исхода – в два раза [22]. Дефицит магния выявляется у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга [28, 29]. Уровень магния в плазме крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда. Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneмию как важный фактор риска смерти от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Следует отметить, что концентрация Mg в плазме обычно не измеряется в качестве рутинных анализов крови. Таким образом, для выявления пациентов с гипомagneмией требуется выявление факторов риска (например, стресс, алиментарный фактор, хроническая диарея, применение диуретиков и др.), и симптомов (например, нарушение сна, нервозность, раздражительность, гипокальциемия, гипокалиемия, судороги икроножных мышц, желудочковые аритмии).

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности и степени дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан.

## Материал и методы

В исследовании участвовали 846 амбулаторных пациентов, наблюдавшихся в условиях рутинной врачебной практики в трёх городах Республики Казахстан. У 660/846 (78,0%) был подтвержден ДМ.

### Критериями включения являлись:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 66 лет (включительно);
- Пациенты с ССЗ [АГ, ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия)];
- Пациенты с неврологическими заболеваниями (судороги, головные боли напряжения, мигрень, расстройства сна);
- Пациенты, подписавшие информированное согласие до включения в исследование.

### Критерии исключения:

- Участие в другом клиническом исследовании, которое идет в настоящее время;
- Пациенты с онкологическими и психиатрическими заболеваниями, а также беременные женщины.

В ходе первого визита каждый исследователь последовательно регистрировал данные пациентов, соответствующие критериям включения. Каждый пациент самостоя-

тельно заполнял тест-опросник на выявление ДМ (разработан и апробирован РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО), уровень Mg в сыворотке крови определялся биохимическим методом. **Второй визит** проводился через 7 рабочих дней ( $\pm 2-3$  дня) со дня первого визита пациента, после получения результатов лабораторного обследования (определение уровня Mg в сыворотке крови). Во время проведения второго визита врачом-исследователем оценивался результат уровня Mg в сыворотке крови. Диагноз ДМ подтверждался снижением уровня Mg в крови менее 0,8 ммоль/л при проведении биохимического анализа крови и/или суммарной балльной оценкой  $\geq 20$ , полученной в результате использования стандартизированного теста по выявлению ДМ. Лечение ДМ назначалось по усмотрению исследователя в соответствии с рутинной клинической практикой.

Все 846 пациентов (100,0%) завершили исследование в соответствии с протоколом и вошли в статистический анализ: 537 пациентов (63,5%) были женского пола и 309 (36,5%) – мужского. Возраст пациентов, включенных в исследование, находился в диапазоне от 18 до 66 лет, средний возраст пациентов составил  $46,7 \pm 12,6$  года.

Анализ данных по сопутствующей

патологии (табл. 1) показал, что наиболее часто встречающимися заболеваниями как среди кардиологических, так и среди неврологических пациентов, были: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; болезни мочеполовой системы; болезни эндокринной системы и органов пищеварения.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью статистических пакетов. Количество пациентов, средние значения, стандартные отклонения, медианы и предельные значения использовались для качественных показателей. Выбранный уровень значимости составлял 5% или 0,05. Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-тест, парный t-тест, дисперсионный анализ) и в случае необходимости непараметрической статистики (тест Манна-Уитни, тест Вилкоксона). Для анализа категориальных данных использовался хи-квадрат критерий.

### Результаты исследования

Из 846 пациентов, включенных в исследование, 418 (49,4%) имели кардиологические заболевания. При этом у 395 пациентов (46,7% от общего количества больных (846 пациентов)) отмечалось наличие АГ и у 228 пациентов (27,0%) – ишемиче-

Таблица 1. Сопутствующие заболевания среди пациентов, включенных в исследование

Заболевания	Все пациенты, n (%)	Кардиологические пациенты, n (%)	Неврологические пациенты, n (%)
Костно-мышечной системы и соединительной ткани	149 (23,5)	36 (9,7)	142 (29,5)
Мочеполовой системы	111 (17,5)	90 (24,1)	72 (14,9)
Эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	98 (15,5)	81 (21,7)	57 (11,8)
Органов пищеварения	86 (13,6)	64 (17,2)	54 (11,2)
Нервной системы	56 (8,9)	21 (5,6)	53 (11,0)
Органов дыхания	48 (7,6)	28 (7,5)	34 (7,1)
Системы кровообращения	35 (5,5)	30 (8,0)	29 (6,0)
Крови и кроветворных органов	10 (1,6)	6 (1,6)	7 (1,5)
Глаза и его придаточного аппарата	10 (1,6)	6 (1,6)	7 (1,5)
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	6 (1,0)	4 (1,1)	5 (1,0)
Прочие	12 (2,0)	3 (0,8)	10 (2,0)

ской болезни сердца (ИБС) (рис. 1).

Из 846 пациентов более двух трети (598 – 70,7%) имели заболевания неврологического профиля, при этом частота диагнозов распределилась следующим образом:

- Мышечные судороги – 364 пациента (43,0%);
- Головные боли напряжения – 430 пациентов (50,8%);
- Мигрень – 74 пациента (8,7%);
- Нарушения сна – 251 пациент (29,7%).

При этом у некоторых пациентов отмечались одновременно несколько диагнозов, в том числе выявлялись как кардиологические, так и неврологические заболевания одновременно. Однако большая часть пациентов имела один, либо два диагноза: 36,1% и 37,5% соответственно. Среди наиболее распространенных сочетаний целесообразно выделить:

- АГ + ИБС – 147 пациентов (17,4%);
- Головные боли напряжения + мышечные судороги – 78 пациентов (9,2%);
- Головные боли напряжения + нарушения сна + мышечные судороги – 62 пациента (7,3%);
- Головные боли напряжения + нарушения сна – 36 пациентов (4,3%);
- АГ + головные боли напряжения + нарушения сна + мышечные судороги – 30 пациентов (3,6%).

Среди 395 пациентов с АГ большая часть входила в группу среднего (29,1%), высокого (28,1%), либо очень высокого риска (32,4%). Степень риска коррелировала с давностью установки диагноза АГ, которая увеличивалась от 3 лет в группе

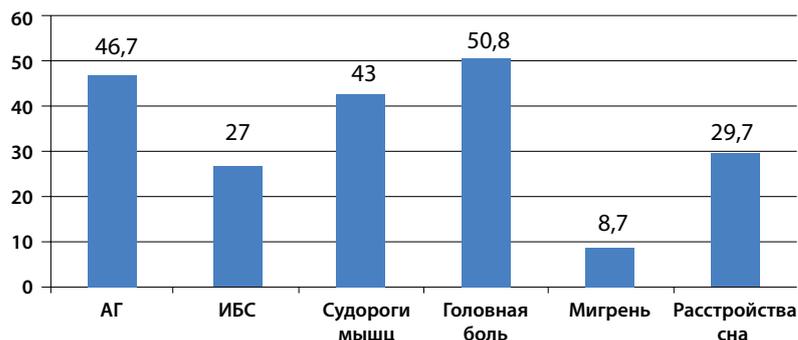


Рисунок 1. Частота встречаемости кардиологических и неврологических заболеваний, %

пациентов с АГ низкого риска до 8 лет в группе пациентов с АГ очень высокого риска.

Анализ данных по общему баллу по шкале ДМ показал, что достоверно ( $p=0,0031$ ) наибольшие значения отмечались среди пациентов высокого уровня риска АГ ( $25,3\pm 7,2$ ), а наименьшие – в группе пациентов с очень высоким уровнем риска АГ ( $21,6\pm 8,5$ ) – таблица 2. Среди 228 пациентов с ИБС большая часть имела II функциональный класс (ФК) – 46,4% и III ФК – 42,9%. При этом только один пациент (0,4%) имел установленный диагноз ИБС IV ФК. Кроме того, у 104 пациентов (46,4%) в анамнезе отмечался перенесенный ранее инфаркт миокарда. Уровень Mg в сыворотке крови пациентов был определен только для 11 пациентов с диагнозом ИБС (ФК III), что не позволило изучить взаимосвязь между уровнем Mg и степенью ИБС. Анализ данных по шкале ДМ не выявил статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС различного ФК. Средние значения этого показателя варьировали от 20 до 23 в различных группах пациентов с ИБС.

При анализе 430 больных с уста-

новленным диагнозом «головные боли напряжения» выявлено, что более чем у половины (62,1%) головные боли были средней степени тяжести и у 35,1% – легкой степени тяжести. У 249 пациентов (58,7%) боли возникали один раз в неделю, у 126 пациентов (29,7%) – один раз в месяц (рис. 2). При этом у пациентов с тяжелыми головными болями общий балл по шкале ДМ был несколько выше ( $29,3\pm 8,8$ ), чем у пациентов с головными болями легкой ( $25,0\pm 6,8$ ) и средней степени тяжести ( $25,0\pm 7,5$ ), однако это не было статистически значимо ( $p=0,127$ ).

Из 74 пациентов с диагнозом мигрень у 66 пациентов (89,2%) отмечалась мигрень без ауры, у 5 пациентов (6,8%) – с аурой и у 3 пациентов (4,1%) не было спецификации мигрени (рис. 3). Давность установки диагноза мигрень варьировала от 1 до 37 лет, с медианой 7 лет среди пациентов с мигренью без ауры и 17 лет – среди пациентов с мигренью с аурой. У 36 пациентов (50,0%) приступы мигрени наблюдались один раз в неделю и у 23 пациентов (31,9%) – один раз в месяц. Проведенный анализ не выявил статистически значимых отличий по

Таблица 2. Характеристика пациентов с диагнозом АГ (n=395)

Степень АГ	Число пациентов, n (%)	Давность диагноза, лет: Med (Min–Max)	Общий балл по шкале ДМ: Med (Min–Max)
Низкий риск	41/392 (10,5)	3 (1–11)	23 (7–34)
Средний риск	114/392 (29,1)	6 (2–22)	23 (5–41)
Высокий риск	110/392 (28,1)	7 (2–36)	26 (6–43)
Очень высокий риск	127/392 (32,4)	8 (1–42)	21 (6–41)
Пропущено	3	12	0
Суммарно	395 (100,0)	7 (1–42)	23 (5–43)

общему баллу по шкале ДМ среди пациентов с различным типом мигрени ( $p=0,967$ ).

Анализ характеристики пациентов с установленным диагнозом нарушения сна показал, что среди 251 пациента с нарушениями сна у 189 (75,3%) уточненный диагноз квалифицировался как бессонница, у 17 пациентов (6,8%) выявлено нарушение цикличности сна и бодрствования, у 10 пациентов (4,0%) отмечалась повышенная сонливость. Давность постановки диагноза варьировала от 1 до 20 лет. У пациентов с одновременным присутствием бессонницы и повышенной сонливости наблюдались минимальные значения общего балла по шкале ДМ ( $19,2 \pm 7,9$ ). Тогда как у пациентов с одновременным присутствием бессонницы и нарушением цикличности сна и бодрствования общий балл по шкале ДМ был максимальным:  $34,5 \pm 4,7$ ;  $p=0,042$ .

Из 364 пациентов с диагнозом: мышечные судороги у 268 пациентов (74,2%) отмечалась в ночное время, у 81 пациента (22,4%) – в дневное, а у 12 пациентов (3,3%) в ночное и дневное время. При этом у 229 пациентов (63,4%) судороги наблюдаются не чаще чем раз в 1–2 недели, тогда как у 132 пациентов (36,6%) – ежедневно или через 1–2 дня. Проведенный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия ( $p=0,0001$ ) по показателям общего балла по шкале ДМ среди пациентов с различным характером мышечных судорог. Так, средние значения этого показателя были минимальны среди пациентов с дневными судорогами ( $23,4 \pm 6,5$ ) и максимальными среди пациентов с дневными и ночными судорогами ( $27,5 \pm 5,6$ ). Группа пациентов с ночными судорогами занимала промежуточное положение ( $26,8 \pm 6,4$ ).

Результаты опросника по выявлению ДМ среди пациентов, включенных в исследование, продемонстрировали, что у 23 пациентов (2,7%) отсутствовал ДМ (0–9), у 236 (27,9%) отмечался риск ДМ (10–19), у 397 (46,9%) – умеренный ДМ (20–29), у 182 (21,5%) – ДМ (30–39), у 8 пациентов (0,9%) – выраженный ДМ (40–56) – таблица 3.

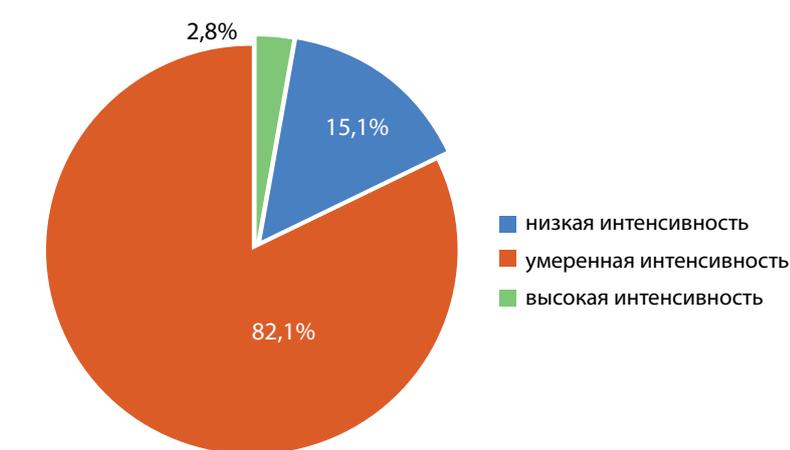


Рисунок 2. Выраженность головной боли напряжения ( $n=430$ )

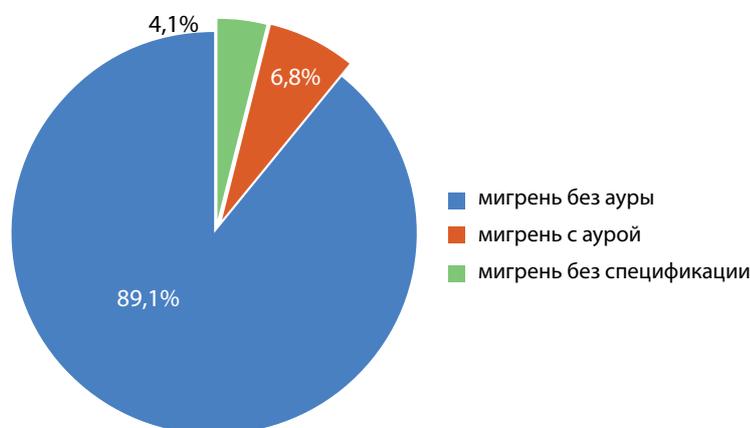


Рисунок 3. Тип мигрени ( $n=74$ )

Далее распространенность ДМ была рассчитана отдельно для кардиологических и неврологических пациентов (табл. 4). Среди неврологических пациентов распространенность ДМ оказалась существенно выше ( $p<0,0001$ ), чем среди кардиологических.

Степень выраженности ДМ, по данным теста-опросника, распределилась следующим образом:

- Нет ДМ (0–9) – 23 пациента (2,7%);
- Риск ДМ (10–19) – 236 пациентов (27,9%);
- Умеренный ДМ (20–29) – 397 пациентов (46,9%)
- ДМ (30–39) – 182 пациента (21,5%)
- Выраженный ДМ (40–56) – 8 пациентов (0,9%).

Анализ корреляции между уровнем Mg и тяжестью основного заболевания показал, что уровень ДМ имел некоторую корреляцию (коэффициент корреляции =  $-0,196$ ;

$p=0,0002$ ) с характером мышечных судорог. Так, дефицит Mg был более выражен среди пациентов с дневными судорогами (суммарный балл по шкале ДМ –  $23,4 \pm 6,5$ ), среди пациентов с ночными судорогами суммарный балл по шкале ДМ составил  $26,8 \pm 6,4$ , среди пациентов с дневными и ночными судорогами ДМ был наименее выражен ( $27,5 \pm 5,6$ ).

Этот результат был подтвержден с помощью построения модели обобщенной линейной регрессии (GLM), где в качестве зависимой переменной был использован характер мышечных судорог. Пол и возраст в этой модели не были выявлены в качестве значимых факторов ( $p>0,05$ ). Однако суммарный балл по шкале ДМ был выявлен в качестве статистически значимого предиктора ( $p<0,001$ ), что указывает на возможную взаимосвязь ДМ с характером мышечных судорог. Также суммарный балл по шкале ДМ был выявлен

как статистически значимый фактор ( $p=0,042$ ) при использовании в качестве зависимой переменной частоты мышечных судорог, что подтверждает взаимосвязь течения заболевания пациентов с диагнозом: мышечные судороги и степени выраженности ДМ у этих пациентов.

Взаимосвязь между уровнем Mg и тяжестью течения остальных кардиологических и неврологических заболеваний не была установлена в данном исследовании.

Среди пациентов с АГ более чем половине назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 71,6% и  $\beta$ -адреноблокаторы (52,8%). Среди пациентов с ИБС в большинстве случаев назначались антиагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы и статины.

Для лечения пациентов с мышечными судорогами в 258 случаях из 364 (70,9%) терапия вообще не применялась, а среди тех, кому терапия была назначена, 54,2% принимали витамины или витаминоподобные средства в различных комбинациях. При этом 14 из 58 пациентов (24,1%) получили это назначение на Визите 1. Кроме того, 16 из 32 пациентов (50,0%) получили на Визите 1 назначения других препаратов для лечения мышечных судорог, среди которых стоит отметить комбинированные и монопрепараты магния. Среди пациентов с головными болями напряжения 40,9% не получали терапии, 172 (66,9%) из 257 пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), 128 пациентов (49,8%) – вазоактивные и метаболические препараты.

У 116 пациентов (13,7%) было зарегистрировано применение магнийсодержащих препаратов (табл. 5), в том числе:

- комбинированные препараты Mg с витамином  $B_6$  – 79 пациентов (68,1%);
- Mg в составе поливитаминно-минеральных комплексов – 18 пациентов (15,5%);
- монопрепараты Mg: неорганические соли Mg – 10 пациентов (8,6%);
- монопрепараты Mg: органи-

Таблица 3. Результаты опросника по выявлению ДМ среди пациентов, включенных в исследование

Параметр	Суммарный балл по шкале ДМ	
Mean	23,3	<0,0001
SD	7,5	
95% CI	(22,8; 23,9)	
Med	23,0	
Min	5,0	
Max	47,0	
Нет ДМ (0–9), n (%)	23/846 (2,7)	<0,0001
Риск ДМ (10–19), n (%)	236/846 (27,9)	
Умеренный ДМ (20–29), n (%)	397/846 (46,9)	
Дефицит магния (30–39), n (%)	182/846 (21,5)	
Выраженный ДМ (40–56), n (%)	8/846 (0,9)	

Таблица 4. Распространенность ДМ среди пациентов кардиологического и неврологического профилей, включенных в исследование

Группа пациентов	Суммарный балл по шкале ДМ	
Кардиологические пациенты (n=418): Mean±SD [95% CI]	23,0±8,0 [22,3–23,8]	0,0001
Неврологические пациенты (n=598): Mean±SD [95% CI]	24,9±7,1 [24,3–25,4]	
Суммарно (n=846): Mean±SD [95% CI]	23,3±7,5 [22,8–23,9]	
Группа пациентов	Выявлен ДМ (Да/Нет)	
Кардиологические пациенты (n=418): Mean±SD [95% CI]	301/418 (72,0%) [67,7%–76,3%]	<0,0001
Неврологические пациенты (n=598): Mean±SD [95% CI]	520/598 (87,0%) [84,3%–89,7%]	
Суммарно (n=846): Mean±SD [95% CI]	660/846 (78,0%) [75,2%–80,8%]	

ческие соли Mg – 6 пациентов (5,2%);

- другие магнийсодержащие препараты – 4 пациента (3,4%).

При этом значительная часть вышеуказанных препаратов была назначена пациентам непосредственно на Визите 1. В частности, 37 из 79 пациентов (46,8%) получили на Визите 1 назначение комбинированных препаратов Mg с витамином  $B_6$ .

### Обсуждение результатов

В ходе настоящего исследования у 660 (78,0%) пациентов был обнаружен ДМ. Установлено, что из всех

наблюдаемых нами пациентов более 2/3 (70,7%) имели неврологические диагнозы и половина (49,4%) – кардиологические заболевания, причем из них у преобладающего большинства (46,7%) отмечалось наличие АГ и примерно у 1/3 пациентов – ИБС. Поскольку известно, что мозг, миокард и мышечная ткань относятся к наиболее зависимым от Mg тканям, можно было предположить наличие ДМ именно у пациентов неврологического и кардиологического профилей. Известно, что ДМ может сопровождаться повышением АД, причем продолжительный ДМ при наличии

Таблица 5. **Терапия магнийсодержащими препаратами у исследуемых групп пациентов**

Терапия	Число пациентов			Текущий прием, n (%)
	предыдущее назначение, n (%)	назначение на Визите 1, n (%)	Всего, n (%)	
Отсутствует	–	–	730/846 (86,3)	–
Монопрепараты Mg: неорганические соли Mg	6/10 (60,0)	4/10 (40,0)	10/116 (8,6)	5/10 (50,0)
Монопрепараты Mg: органические соли Mg	6/6 (100,0)	0/6 (0,0)	6/116 (5,2)	2/6 (33,3)
Комбинированные препараты Mg с витамином В <sub>6</sub>	42/79 (53,2)	37/79 (46,8)	79/116 (68,1)	59/79 (74,7)
Mg в составе поливитамино-минеральных комплексов	15/18 (83,3)	3/18 (16,7)	18/116 (15,5)	6/18 (33,3)
Другие	4/4 (100,0)	0/4 (0,0)	4/116 (3,4)	3/4 (75,0)

сопутствующей АГ является значительным фактором риска развития острых цереброваскулярных заболеваний [25]. Достоверно наибольший ДМ отмечался среди пациентов с АГ при наличии высокой степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет. Эпидемиологические исследования ССЗ определяют гипомagneмию как важный фактор риска возникновения инсультов и смертельных исходов ССЗ [7]. Например, исследование на 1679 пациентов показало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе больных с высокими уровнями Mg (>0,83 ммоль/л, считая по уровню Mg в плазме), чем в группе с меньшими уровнями (<0,75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) [26].

При оценке распространенности ДМ отдельно для кардиологических и неврологических пациентов установлено, что среди последних распространенность ДМ оказалась несколько выше, чем среди кардиологических: 87% против 72% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Согласно анализу данных, у пациентов с головной болью тяжелой степени оценка по шкале дефицита магния была значительно выше ( $29,3 \pm 8,8$ ), чем у пациентов с головной болью средней степени тяжести ( $25,0 \pm 6,8$ ) и легкой степени тяжести ( $25,0 \pm 7,5$ ), ( $p = 0,127$ ), хотя данных настоящего исследования недостаточно для подтверждения зависимости степени тяжести головной боли и мигрени от выраженности ДМ,

однако была обнаружена взаимосвязь между характером мышечных судорог, бессонницей и степенью ДМ. Показано, ДМ был более выражен среди пациентов с дневными судорогами, у которых суммарный балл по шкале ДМ составил  $23,4 \pm 6,5$ . В литературе также показана связь гипомagneмии с развитием подобного рода патологий [21].

Высокая распространенность ДМ среди пациентов кардиологического и неврологического профилей Республики Казахстан указывает на целесообразность назначения магнийсодержащих препаратов. Наряду с этим, всего лишь у 13,7% наблюдаемых пациентов было зарегистрировано применение магнийсодержащих препаратов в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. При этом в значительной мере препараты Mg были назначены пациентам уже непосредственно в ходе исследования. В местах, где ограничены возможности доступа к оборудованию для проведения биохимического анализа микроэлементов, в том числе Mg, целесообразно проводить диагностику, используя альтернативные методы, в том числе опросника для оценки ДМ.

Полученные результаты по уровню распространенности ДМ среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями, по всей видимости, могут быть применимы для различных популяций пациентов (различные регионы проживания, расы), поскольку исследуемые заболевания не являются эт-

носпецифичными. Вероятно, данная проблема высокой распространенности ДМ актуальна и для соседних с Казахстаном государств.

### Выводы

1. Результаты данного многоцентрового исследования продемонстрировали, что дефицит магния среди пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан широко распространен и составляет 72% и 87% соответственно.

2. Анализ общего балла по шкале дефицита магния выявил достоверную связь между степенью риска артериальной гипертензии и уровнем выраженности дефицита магния.

3. Зарегистрировано явно недостаточное назначение магнийсодержащих препаратов пациентам с наличием дефицита магния.

4. Полученные данные диктуют необходимость принятия экстренных профилактических мер по снижению уровня дефицита магния среди населения Казахстана.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Данное исследование проведено в соответствии с действующим законодательством и одобрено Центральной Комиссией по вопросам Этики МЗСР РК (протокол №6 от 17 июня 2015 г.). ■

Список литературы

1. Rychkova T.I. Physiological role of magnesium deficiency and its significance in connective tissue dysplasia in children // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 90. – No.2.
2. Barbagallo M., Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance // *Arch Biochem Biophys*. – 2007. – Vol. 458. – P. 40–47.
3. Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин // *Медицина*. – 2010. – №5 (95). – С. 1–5.
4. Опросник для диагностики дефицита магния (адаптировано из Slagle P. Magnificent Magnesium) // *The Way Up Newsletter*. – 2015. – Vol. 30.
5. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование // *Фармакоэкономика*. – 2014. – Т. 7, №2. – С. 23–32.
6. Abbott R.D., Ando F., Masaki K.H. et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program) // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92 (6). – P. 665–669.
7. Torshin I.Y., Gromova O.A. 25 Moments of Molecular Pharmacology. – М.: Moscow Center for Continuous Mathematical Education, 2012. – 53 p.
8. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике (Малая энциклопедия магния). – М., 2003. – 44 с.
9. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
10. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.
11. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals // *Magnes Res*. – 2001. – Vol. 14 (4). – P. 283–290.
12. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевго статуса в регионах России // *Фарматека*. – 2013. – №6 (259). – С. 116–129.
13. Rude R., Manooglan C., Ehrlich L. et al. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man // *Magnesium*. – 1989. – Vol. 8 (5–6). – P. 266–273.
14. Charkaborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Prospective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review // *Mol Cell Biochem*. – 2002. – Vol. 238 (1–2). – P. 163–179.
15. Efstratiadis G., Sarigianni M., Gougourelas I. Hypomagnesemia and cardiovascular system // *Hippokratia*. – 2006. – Vol. 10. – P. 147–152.
16. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1 // *Архив внутренней медицины*. – 2014. – №2 (16). – С. 5–10.
17. Rumawas M.E., McKeown N.M., Rogers G., Meigs J.B., Wilson P.W., Jacques P.F. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr*. – 2006 Dec; 25 (6): 486–92.
18. Chiuve S.E., Sim Q., Curhan G.C. et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women // *J Am Heart Assoc*. – 2013. – Vol. 2(2): e000114.
19. Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J. et al. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65. – P. 3–13.
20. Dasgupta A., Sarma D., Saikia U.K. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 16. – P. 1000–1003.
21. Amighi J., Sabeti S., Schlager O. et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35 (1). – P. 22–27.
22. Booth J.V., Phillips-Bute B., McCants C.B. et al. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery // *Am Heart J*. – 2003. – Vol. 145 (6). – P. 1108–1113.
23. Altman D., Carroli G., Duley L. et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9321). – P. 1877–1890.
24. Акарачкова Е.С. Применение Магне В<sub>6</sub> в терапевтической практике // *Трудный пациент*. – 2007. – №5. – С. 48–54.
25. Takase B., Akima T., Uehata A. et al. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans // *Clin Cardiol*. – 2004. – Vol. 27 (4). – P. 223–227.
26. Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11. – No4. – P. 416–421.
27. Spätling L., Spätling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *BJOG // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 120–125. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06839.x.
28. Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update // *Magnes Res*. – 2009. – Vol. 22 (3). – P. 158–162.
29. Cojocarui I.M., Cojocarui M., Burcin C., Atanasiu N.A. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke // *Rom J Intern Med*. – 2007. – Vol. 45 (3). – P. 269–73.
30. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals // *Magnes Res*. – 2001 Dec. – Vol. 14 (4). – P. 283–90.
31. Tsuji H., Venditti F.J.Jr., Evans J.C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Am J Cardiol*. – 1994. – 74. – P. 232–235.

32. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 268 с.
33. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1992. – 101 с.
34. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – №1. – С. 37–40.
35. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Звонкова Н.Г., Пак Л.А., Шелковский В.И. Магний и его препараты в психоневрологии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2012. – №4. – С. 8–12, 58–60.
36. Rude R., Manooglan C., Ehrlich L., DeRusso P., Ryzen E., Nadler J. Mechanisms of blood pressure regulation by magnesium in man // Magnesium. – 1989. – Vol. 8 (5–6). – P. 266–273.
37. Мамедалиева Н.М. Распространенность дефицита магния среди беременных женщин в Республике Казахстан (результаты многоцентрового исследования PROMISE) // Медицина. – 2013. – №12 (138). – С. 20–26.

#### Список участников исследования

Номер центра	Регион	ФИО главного исследователя
001	Астана	Куанова Лариса Булатовна
002	Астана	Королькова Светлана Юрьевна
003	Астана	Жумабаева Гульнар Копабаевна
004	Астана	Сатгыбаева Жанар Мадениятовна
005	Астана	Кривега Юлия Александровна
006	Астана	Абенова Нилифар Кабдрахимовна
007	Астана	Тургумбаева Жанатгуль Кабидуллиновна
008	Астана	Сункарбекова Жанат Есимовна
009	Астана	Сарбалинова Гульжан Канапиевна
010	Астана	Данильчик Ирина Анатольевна
011	Караганда	Азарова Наталья Владимировна
012	Караганда	Беляев Руслан Андреевич
013	Караганда	Казибекова Акмарал Акмаровна
014	Караганда	Евстафьева Наталья Александровна
015	Караганда	Королькова Наталья Леонидовна
016	Караганда	Марамова Шырын Сериковна
017	Шахтинск	Шевцова Марина Александровна
018	Темиртау	Федорова Юлия Сергеевна
019	Караганда	Ким Ирина Виссарионовна
020	Караганда	Салехова Мария Петровна
021	Алматы	Мусиралиева Айнела Абдуллаевна
022	Алматы	Енсева Акжемис Туралиевна
023	Алматы	Ким Юлия Александровна
024	Алматы	Барменбаева Майра Олжабаевна
025	Алматы	Елубай Амангул
026	Алматы	Турчак Нина Викторовна
027	Алматы	Сенгирбекова Замзагуль Исаевна
028	Алматы	Досжанова Шынар Нурадиновна
029	Алматы	Шаймерденова Айгерим Сержановна
030	Алматы	Евлахина Ирина Сергеевна
031	Алматы	Байдаулетова Алия Иманалиевна

Впервые опубликовано в журнале «Medicine (Almaty)», №8 (182), 2017 г., стр. 22–32.

## ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

Разработан и апробирован РСЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО

Отметьте один из вариантов ответа	Регулярно (ежедневно или через 1–2 дня)	Эпизодически (1 раз в 1–2 недели)	Никогда
Питание «всухомятку» или «фаст-фуд»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чрезмерное употребление алкоголя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чрезмерное употребление кофе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Недостаток свежих овощей и фруктов в рационе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Повышенная психическая нагрузка (стресс)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Физическое переутомление	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Головокружение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Раздражительность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Бессонница	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ощущение «разбитости» после сна	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Судороги в ногах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Тики в области глаз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Онемение конечностей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Периодические сердцебиения, перебои в сердечном ритме	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Головные боли	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ощущение нехватки воздуха	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ощущение «кома» в горле	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отметьте один из вариантов ответа		<b>ДА</b>	<b>НЕТ</b>
Курение		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Хронические заболевания почек		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Низкая инсоляция (зимний период года, работа в темных помещениях)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Переохлаждение		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Повышенная потливость		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Прием лекарственных препаратов (мочегонных, антибиотиков, контрацептивов, гормонов)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Беременность		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Боль в спине при беременности		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Период реабилитации после тяжелых заболеваний, травм		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Повышение артериального давления		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Плаксивость		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Быстрая утомляемость		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Периодическое ощущение тревоги		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сниженный фон настроения		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Частые диареи, запоры		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Гиперфункция щитовидной железы		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ощущение «холодных рук и ног»		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

Разработан и апробирован РСЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО

**ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ:** Определите баллы для каждого вопроса на основании ответа пациента (подробнее см. ниже). Сложите баллы для расчета оценки дефицита магния.

**БАЛЛЫ ПРИ СЛЕДУЮЩИХ ОТВЕТАХ НА ВОПРОСЫ:**

<b>Регулярно</b> (ежедневно или через 1–2 дня)	2
<b>Эпизодически</b> (1 раз в 1–2 недели)	1
<b>Никогда</b>	0
<b>ДА</b>	1
<b>НЕТ</b>	0

**РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТА ПО СУММЕ БАЛЛОВ:**

<b>40–56:</b>	<b>«выраженный дефицит магния»</b>	} <b>показан прием препаратов магния</b>
<b>30–39:</b>	<b>«дефицит магния»</b>	
<b>20–29:</b>	<b>«умеренный дефицит магния»</b>	
10–19:	«группа риска по дефициту магния»	
0–9:	«нет дефицита магния»	

### Диагнозы МКБ–10:

E61.2 Недостаточность магния  
E83.4 Нарушения обмена магния.  
Гипермагниемия Гипомагниемия

# Эффективность и безопасность терапии острого болевого синдрома в поясничной области в практике врача



**Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев**  
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

**Применение препарата «Кеторол» методом введения блокад с 0,5% раствором новокаина в смежные паравerteбральные зоны пациентам с острым болевым синдромом оказывает положительную динамику на клинико-неврологические симптомы и синдромы, снижение интенсивности болевого синдрома и значительное улучшение качества жизни у пациентов.**

**Ключевые слова:** *Кеторол, острый болевой синдром.*

G. Khassenova, G. Kaishibayeva, S. Kaishibayev

Scientific Practical Center «Institute of Neurology named Smagul Kaishibayev», Almaty

## **Efficiency and safety of acute pain syndrome in the lumbar region in the doctor's practice**

The use of «Ketorol» by the method of blockade with 0,5% solution of novocaine in adjacent paravertebral zones to patients with acute pain syndrome has a positive dynamics in clinical and neurological symptoms and syndromes, a decrease in the intensity of the pain syndrome and a significant improvement in the quality of life in patients.

**Keywords:** *Ketorol, acute pain syndrome.*

Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев

«Смағұл Қайшыбаев атындағы неврология институты» ҒПО, Алматы қ.

## **Дәрігер тәжірибесінде бел бөліміндегі өткір ауырсыну синдромы терапиясының қауіпсіздігі және тиімділігі**

Өткір ауырсыну синдромы бар емделушілердің шектес омыртқажанылық аймағына «Кеторол» препаратын қолдана отырып, 0,5% ерітінді новокаинмен блокада әдісімен жасағанда клиника-неврологиялық симптомдары және синдромдары динамикасына оң әсерін тигізеді, ауырсыну синдромының қарқындылығын төмендетеді және емделушінің өмір сүру сапасын анағұрлым жақсартады.

**Түйінді сөздер:** *Кеторол, өткір ауырсыну синдром.*

### **Введение**

В настоящее время одной из наиболее распространенных медико-социальных проблем остается терапия острого болевого синдрома в спине. Практически каждый человек в течение своей жизни испытывает боль в той или иной степени выраженности в различных отделах позвоночника, которая нередко вызывает трудности в повседневной врачебной практике [1].

Нетрудоспособность, возникающая вследствие острого болевого синдрома, влечет за собой огромный экономический ущерб и резко снижает качество жизни пациентов. При отсутствии адекватной терапии острого болевого синдрома, который должен быть купирован в течение 2–4 недель, происходит хронификация боли, которая вызвана сенситизацией периферической и центральной нервной систем, «бомбардируе-

мых» болевыми импульсами от воспаленных мышц, связок, фасеточных суставов и других структур позвоночника, что в дальнейшем усложняет работу врача и требует уже междисциплинарного подхода к лечению хронической боли. Вслед за этим растут не только затраты на лечение пациента, но и ограничивают его повседневную активность [2–5].

В связи с этим современный подход к лечению острой боли в

спине подразумевает максимально раннее применение препаратов, воздействующих в первую очередь на патофизиологические механизмы боли независимо от этиологической природы их развития. Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении острой боли в спине является применение НПВП, хондропротекторов, миорелаксантов, которые особенно эффективны на ранних стадиях развития боли [6–9]. Т.к. НПВП не рекомендуется применять дольше 10–14 дней, острый болевой синдром целесообразно купировать путем лечебных медикаментозных блокад с применением НПВП.

### Материал и методы

Нами проанализированы результаты лечения 25 (100%) пациентов с острым болевым синдромом в пояснице с целью изучения эффективности и безопасности препарата «Кеторол», вводимого путем паравертебральных блокад в смежные болевые зоны (20 мл 0,5% раствора новокаина и 2 мл кеторола) в течение 5 дней.

Оценка терапевтической эффективности и безопасности исследуемого препарата проводилась с использованием следующих методов: всем пациентам до начала лечения проводились инструментальные исследования (рентгенография позвоночника, магнитно-резонансная и компьютерная томографии); до и после завершения лечения проводилось клинично-неврологическое обследование; интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); подвижность позвоночника оценивалась по тесту Томайера; оценка результатов лечения проводилась по шкале общего клинического впечатления; статистическая обработка данных проводилась с использованием

Таблица 1. Распределение пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области, по полу и возрасту (P%±m)

Группы	30–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	Всего
Женщины	4 (16%±18,3)	4 (16%±18,3)	4 (16%±18,3)	12 (48%±14,4)
Мужчины	5 (20%±17,9)	4 (16%±18,3)	4 (16%±18,3)	13 (52%±13,9)
Всего	9 (36%±16,0)	8 (32%±16,5)	8 (32%±16,5)	25 (100%)

Таблица 2. Количество рентгенологических, МРТ и КТ исследований у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области (P%±m)

Исследования	Группа пациентов
Рентген позвоночника	16(64%±12,0)
МРТ, КТ	9(36%±16,0)
Всего	25(100%)

Таблица 3. Клинично-неврологическая характеристика симптомов и синдромов у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области до лечения (P%±m)

№ п/п	Симптомы, синдромы	Группа пациентов
1	Болевой синдром	25 (100%)
2	Мышечно-тонический синдром	25 (100%)
3	Антаглическая поза	9 (36%±16,0)
4	Сколиоз	2 (8%±19,1)
5	Болезненность паравертебральных точек	25 (100%)
6	Симптомы натяжения нервных стволов	10 (40%±15,5)
7	Снижение или оживление рефлексов	16 (64%±12,0)
8	Чувствительные расстройства	3 (12%±17,8)

методов параметрической статистики. Средний возраст мужчин – 42,8±12,2 лет; женщин – 43,3±11,66 лет. Все пациенты были разделены по полу и возрасту (табл. 1).

В возрасте от 30 до 40 лет было 9 (36%±16,0) пациентов, из них 4 (16%±18,3) женщины, 5 (20%±17,9) мужчин; от 41 до 50 лет женщин – 4 (16%±18,3), мужчин – 4 (16%±18,3); в группе от 51 до 60 лет мужчин и женщин было по 4 (16%±18,3) пациента.

Всем пациентам до лечения проведено рентгенологическое обследование (табл. 2).

Результаты рентгенологического обследования выявили у

всех пациентов остеохондроз поясничного отдела позвоночника, у 4 (16%±18,3) пациентов протрузии межпозвоночных дисков и у 5 (20%±17,9) – грыжи межпозвоночных дисков (впервые выявленные), клиника которых была обусловлена мышечно-тоническим болевым синдромом.

### Результаты и обсуждение

До лечения нами выявлены болевые рефлекторные синдромы поясничного уровня (люмбагия, люмбоишиалгия) – 25 (100%) пациентов. Наиболее часто встречались следующие неврологические симптомы и синдромы (табл. 3).

Болевой и мышечно-тонический синдромы, болезненность паравертебральных точек отмечались у всех 25 (100%) пациентов. Анталгическая поза отмечалась у 9 (36%±16,0) пациентов. Сколиоз позвоночного столба у 2 (8%±19,1) пациентов. У 10 (40%±15,49) пациентов были выявлены симптомы натяжения нервных стволов. Снижение или оживление сухожильных рефлексов отмечалось у 16 (64%±12,0) пациентов. Чувствительные расстройства выявлены у 3 (12%±17,8) пациентов.

В результате лечения отмечался регресс клиничко-неврологической симптоматики (табл. 4).

У 23 (92%±5,7) пациентов регрессировали болевой и мышечно-тонический синдром, болезненность паравертебральных точек; у 8 (32%±16,5) пациентов – анталгическая поза и симптомы натяжения нервных стволов; у 14 (56%±13,3) пациентов отмечалось восстановление сухожильных рефлексов; у 2 (8%±19,1) пациентов выпрямился сколиоз и уменьшились чувствительные расстройства.

Для оценки интенсивности болевого синдрома до и после завершения лечения пациенты самостоятельно заполняли карты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в мм. В результате лечения суммарный показатель по шкале ВАШ значительно улучшился (рис. 1).

Тест Томайера: до лечения – 41,5±6,43 см, после лечения – 27,5±3,75 см, что указывает на улучшение подвижности позвоночника (рис. 2).

По завершении курса терапии все пациенты заполняли шкалу общего клинического впечатления, которая позволила наглядно оценить результаты лечения (табл. 5).

В результате лечения у 20 (80%±8,9) пациентов показатель общего клинического впечатления был «значительным», у 3 (12%±17,8) пациентов – «умеренный», «незначительный эффект» от лечения был у 2 (8%±19,1) пациентов. Аллергических реакций

Таблица 4. Регресс клиничко-неврологической симптоматики у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области (P%±m)

№ п/п	Симптомы, синдромы	Группа пациентов
1	Болевой синдром	-23 (92%±5,7)
2	Мышечно-тонический синдром	-23 (92%±5,7)
3	Анталгическая поза	-8 (32%±16,5)
4	Сколиоз	-2 (8%±19,1)
5	Болезненность паравертебральных точек	-23 (92%±5,7)
6	Симптомы натяжения нервных стволов	-8 (32%±16,5)
7	Снижение или оживление рефлексов	-14 (56%±13,3)
8	Чувствительные расстройства	-2 (8%±19,1)

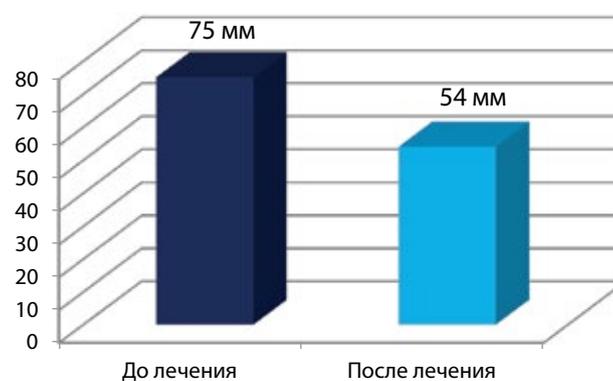


Рисунок 1. Показатели по шкале ВАШ у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области в результате лечения

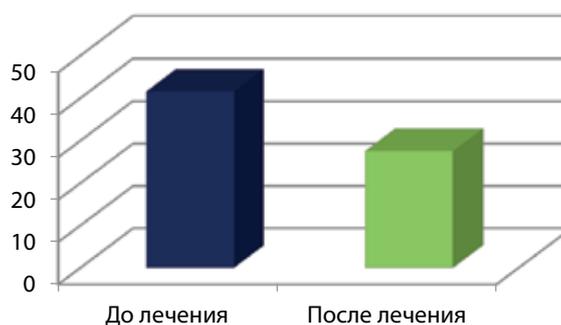


Рисунок 2. Результаты теста Томайера у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области в результате лечения

Таблица 5. Результаты общего клинического впечатления у пациентов с острым болевым синдромом в поясничной области в результате лечения (P%±m)

Эффективность лечения	Группа пациентов
Значительная	20 (80%±8,9)
Умеренная	3 (12%±17,8)
Незначительная	2 (8%±19,1)
Без эффекта	-

не наблюдалось. Пациенты, у которых регресс болевого синдрома был незначительным продолжили лечение витаминами группы В и кеторолом в/м, физиолечением.

### Заключение

Результаты проведенного нами клинического исследования эффективности и безопасности препарата «Кеторол» методом

введения блокад с 0,5% раствором новокаина в смежные паравертебральные зоны пациентам с острым болевым синдромом, обусловленным остеохондрозом позвоночника, указывают на положительный регресс клинико-неврологических симптомов и синдромов, снижение интенсивности болевого синдрома, увеличение подвижности позвоноч-

ника и значительное улучшение качества жизни у пациентов.

### Рекомендации

Для быстрого купирования острого болевого синдрома в поясничной области рекомендуется начинать терапию медикаментозными блокадами препарата «Кеторол» с 0,5% раствором новокаина в смежные паравертебральные зоны. ■

### Список литературы

1. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, №8. – С. 547–555.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Междисциплинарный подход в лечении хронической боли: настоящее и будущее. // Научно-практический журнал «Manage pain». – 2016. – №4. – С. 3–8.
3. Алексеев В.В., Баринев А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. – М.: МедПресс, 2009. – 302 с.
4. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии // Русский медицинский журнал. Специальный выпуск «Болевой синдром». – 2010. – №18. – С. 15–19.
5. Неспецифическая боль в нижней части спины: клинические рекомендации / под ред. Ш.Ф. Эрдеса. – М.: Комплект-Сервис, 2008. – 70 с.
6. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи): руководство. – Новосибирск: Сибмедииздат, НГМУ, 2007. – 172 с.
7. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.
8. Кайшибаев Н.С. с соавт. Трансдермальный электрофорез препарата Алфлутоп в смежные паравертебральные зоны у пациентов с нейромышечным болевым синдромом при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. Вестник АГИУВ, спецвыпуск. – 2013. – С. 108–112.
9. Лукина Е.В., Колоколов О.В., Колоколова А.М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов // РМЖ. – 2013. – №16. – С. 852.

# Мультимодальные серотонинергические антидепрессанты (история создания, изучения нейрохимической активности и классификации)<sup>1</sup>



**Д.С. Данилов** – д.м.н., заведующий отделением Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Впервые в хронологическом порядке описывается история селективных серотонинергических антидепрессантов, непосредственно воздействующих на серотониновые рецепторы и одновременно ингибирующих обратный захват серотонина. Рассматривается история создания и введения в практику их основных представителей. Систематизируется история изучения их нейрохимической активности. Приводится эволюция их классификаций. Анализируются факты из истории оценки эффективности, переносимости и безопасности терапии этими средствами больных депрессией. На основании представленных данных обосновывается рациональность отнесения представителей селективных серотонинергических антидепрессантов, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина и непосредственно воздействующих на серотониновые рецепторы, в единую группу – «мультимодальные серотонинергические антидепрессанты».

**Ключевые слова:** серотонинергические антидепрессанты, мультимодальные антидепрессанты, блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов, антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина («SARIs»), частичные агонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина («SPARIs»), производные фенилпиперазина, тразодон, этоперидон, нефазодон, вилазодон, вортиоксетин, история.

## Сведения об авторе:

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.  
E-mail: clinica2001@inbox.ru, тел: 8 (499) 255-30-81.

## Введение

Прошло 60 лет с тех пор как в 1957 г. в клинической практике стали использоваться первые антидепрессанты – имипрамин и ипрониазид. Дальнейшая история создания и изучения эффектов этой группы психотропных средств была насыщена различными достижениями, отражающимися в том обширном арсенале антидепрессантов, которым располагают психиатры в настоящее время. Особое положение в ней занимает история средств селективного серотонинергического

действия, популярность которых при лечении больных депрессией очень высока на протяжении нескольких последних десятилетий. Широкой аудитории специалистов хорошо известны такие группы серотонинергических антидепрессантов, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, циталопрам, пароксетин и др.), блокаторы серотониновых 5HT<sub>2</sub>-рецепторов (тразодон, нефазодон) и селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин, механизм действия которого, вероятно, далеко выходит за рамки серотонинергической активности).

В течение текущего десятилетия в клинической практике появились новые представители селективных серотонинергических антидепрессантов (вилазодон, вортиоксетин), нейрохимическую активность которых нельзя объяснить только влиянием на обратный захват серотонина или блокадой серотониновых

<sup>1</sup> Впервые основные положения статьи были представлены автором в докладе «Серотонинергические антидепрессанты: история в современности» на III Ежегодной научно-практической конференции «Дроздовские чтения» (15 ноября 2016 г., Москва). Настоящая статья, посвященная истории серотонинергических антидепрессантов мультимодального (рецепторного) действия, является частью проекта «История серотонинергических антидепрессантов». Другая его часть, посвященная истории селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, была представлена автором в статьях «Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история» (Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – №1) и «История селективных ингибиторов обратного захвата серотонина» (Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – №5–6).

5HT<sub>2</sub>-рецепторов. Их серотонинергический механизм действия более сложен. Данные о его особенностях определили появление в последние годы нового понятия «мультимодальные (мультифункциональные) серотонинергические антидепрессанты». Его семантика подразумевает, что нейрохимическая активность таких средств сочетает в себе, по крайней мере, два нейрохимических механизма, связанных с воздействием на серотонинергическую систему, которые выгодно дополняют друг друга в виде повышения эффективности или улучшения переносимости лечения [3].

В настоящее время характеристика «мультимодальный антидепрессант» обычно используется при описании действия вортиоксетина. Поэтому у части психиатров сложилось впечатление об уникальности его нейрохимической активности, а значит, и клинических эффектов. Однако анализ исторических фактов свидетельствует об ошибочности такого мнения. Несмотря на новизну термина «мультимодальный серотонинергический антидепрессант», такой профиль активности не является достижением современного этапа развития психофармакологии. Экскурс в историю доказывает, что сходной нейрохимической активностью обладают другие антидепрессанты, в т.ч. созданные 50 лет назад. Этот факт ставит вопрос о правомерности выделения в современной классификации антидепрессантов отдельной и достаточно обширной группы – «мультимодальные серотонинергические антидепрессанты» – и включения в нее не только новых, но и «старых», хорошо известных серотонинергических средств.

#### **Создание первых серотонинергических антидепрессантов тразодона и этоперидона и начало изучения их нейрохимической активности (60–70-е гг. XX в.)**

История селективных серотонинергических антидепрессантов начала свой отсчет в 1966 г., когда психофармакологи итальянской фармацевтической компании Angelini под руководством В. Silvestrini создали фенилпиперазиновый антидепрессант тразодон. Считается, что он появился благодаря формулированию «теории психической боли». Предполагалось, что депрессия ассоциирована с уменьшением болевого порога [68 и др.], а применение некоторых средств, повышающих его, может приводить к развитию антидепрессивного эффекта. Первые сообщения о тразодоне появились в периодической печати через несколько лет после его создания. В 1968 г. сотрудники отдела фармакологии компании Angelini представили статью «Pharmacological properties of AF 1161, a new psychotropic drug». Примерно в это же время были опубликованы первые клинические наблюдения основных лечебных эффектов тразодона – антидепрессивного, противотревожного и анальгетического, которые стали предметом для изучения в течение следующих 50 лет. В 1971 г. тразодон стал применяться в Италии. На протяжении следующих 10 лет он стал использоваться в других европейских странах и был зарегистрирован для применения в СССР.

В 1976 г. в Европе был зарегистрирован еще один антидепрессант из группы фенилпиперазинов этоперидон, созданный, как и тразодон, сотрудниками компании Angelini. Интересно, что один из первых докладов об этоперидоне был представлен на 1-ом совместном итальяно-советском совещании, проведенном в рамках 18 National Congress of the Italian Society of Pharmacology в 1976 г. Первое упоминание об этоперидоне в периодической печати появилось в 1977 г. в виде результатов исследования его эффектов у лабораторных животных [4]. В отличие от тразодона, этоперидон широко не использовался в практике, хотя некоторое время включался в классификации антидепрессантов. Другим фенилпиперазиновым соединением, которое, судя по доступным в настоящее время данным, производилось немецкой фармацевтической компанией Merck KGaA и применялось в клинической практике в Европе, был мепипразол. Первые сообщения о его эффектах появились в 1970 г. [17]. Однако считалось, что основное действие мепипразола, в отличие от тразодона и этоперидона, связано с ослаблением тревоги, а не с нивелированием депрессивного аффекта. Поэтому мепипразол обычно относился к группе транквилизаторов со слабым антидепрессивным эффектом, подобно еще одному соединению, содержащему пиперазиновое кольцо, – бупирону (был зарегистрирован в качестве анксиолитика в Европе в 1983 г. и в США в 1986 г.).

В течение 10 лет нейрохимический субстрат антидепрессивного действия тразодона оставался не установленным. Первые данные о его влиянии на серотонинергическую систему были получены только в 1976 г., когда итальянские исследователи E. Stefanini и S. Garattini установили его способность блокировать захват серотонина тромбоцитами [28] и нейронами [73]. Было показано, что тразодон ингибирует обратный захват серотонина в несколько сотен раз сильнее, чем захват норадреналина и дофамина [73], т.е. обладает селективным серотонинергическим действием. В 1976 г. появились первые данные о влиянии на серотонинергическую систему этоперидона [78 и др.]. В этот же период было показано, что таким же эффектом обладает метаболит тразодона и этоперидона мета-хлорфенилпиперазин (meta-chlorophenylpiperazine – m-CPP), причем оказалось, что он блокирует обратный захват серотонина в несколько раз сильнее, чем тразодон [28 и др.].

Открытие серотонинергической активности тразодона, этоперидона и m-CPP в 70-е гг. пришлось как нельзя кстати, поскольку в 1969 г. советский психофармаколог И.П. Лапин и его аспирант Г.Я. Оксенкруг сформулировали серотонинергическую теорию патогенеза депрессии, получившую всемирную известность. Поэтому в течение нескольких десятилетий антидепрессивное действие тразодона и этоперидона объяснялось именно их способностью ингибировать обратный захват серотонина. Формулирование серотонинергической теории патогенеза депрессии привело к тому, что в различных странах начались активные целенаправленные исследования по созданию антидепрессантов,

обладающих селективной серотонинергической активностью – ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Поскольку они увенчались успехом только в 1974 г., когда был создан флуоксетин, то первым серотонинергическим антидепрессантом по праву можно считать trazодон.

Несмотря на популярность мнения о связи антидепрессивной активности с ингибированием обратного захвата серотонина, уже во второй половине 70-х гг. итальянский исследователь М. Wielosz и его коллеги показали, что этот эффект trazодона выражен гораздо слабее, чем аналогичная способность трициклических антидепрессантов (ТЦА) и экспериментального серотонинергического средства, названного в дальнейшем флуоксетином. Вскоре слабость (по сравнению с ТЦА) влияния trazодона на обратный захват серотонина была подтверждена исследователями из США [52 и др.]. В этих исследованиях участвовали сотрудники фармацевтического отдела компании Mead Johnson – подразделения американской фармацевтической компании Bristol-Myers, коллектив которой в это время приступил к созданию новых фенилпиперазиновых антидепрессантов (см. ниже).

Наряду с мнением о способности trazодона ингибировать обратный захват серотонина, т.е. об усилении активности серотонинергической системы, в конце 70-х гг. появились прямо противоположные данные о его «антисеротонинергическом» действии. В это время trazодон даже называли «антисеротонинергическим средством». Было установлено, что прием больными невысоких доз trazодона (100 мг/сут.) уменьшает экскрецию с мочой основного метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а применение trazодона у лабораторных животных устраняет поведенческие эффекты введенных им ранее веществ, обладающих «серотонинстимулирующим» действием. В начале 80-х гг. в экспериментальной модели депрессии вновь были получены данные о том, что однократное и постоянное введение trazодона нивелирует эффекты «серотонинстимулирующих» средств. Исходя из этого наблюдения, в это время впервые была выдвинута гипотеза о способности trazодона блокировать постсинаптические серотониновые рецепторы [37]. В дальнейшем после усовершенствования технологии изучения процесса связывания рецепторов с лигандами это предположение было доказано (см. ниже).

### **Синтез нефазодона, появление первых доказательств влияния производных фенилпиперазина на серотониновые рецепторы и создание литоксетина (80-е гг. XX в.)**

В конце 70-х – начале 80-х гг. начался новый этап развития психофармакологии антидепрессантов – производных фенилпиперазина. В этот период клинические эффекты trazодона привлекли пристальное внимание североамериканских исследователей. В результате в 1981 г. trazодон был разрешен для применения в США

и стал первым «антидепрессантом второго поколения», введенным в практику в этой стране [30]. За год до разрешения использования trazодона в США сотрудники фармацевтической компании Bristol-Myers, усовершенствовав его молекулу, синтезировали новый фенилпиперазиновый антидепрессант нефазодон. Период испытаний нефазодона длился около 15 лет и в 1994–1996 гг. он был одобрен для применения в странах Северной Америки [19, 30 и др.]. С момента первых испытаний и до момента запрещения использования нефазодона (см. ниже) его эффекты были оценены у 7 тысяч больных депрессией при проведении клинических исследований [19], а всего он был назначен 9,4 миллионным больным депрессией [19].

Одновременно с созданием нефазодона появились первые весомые доказательства прямого влияния trazодона на серотониновые рецепторы. В начале 80-х гг. были получены данные о том, что trazодон является их антагонистом [12]. Было установлено, что trazодон, m-CPP и миансерин (был зарегистрирован в качестве антидепрессанта в Европе в 1974 г.) обладают очень высоким и сопоставимым сродством к 5HT<sub>2</sub>-рецепторам сосудистой стенки [12]. Эти находки стали прямым подтверждением косвенных свидетельств «антисеротонинергической» активности trazодона, полученных в 70-е гг. (см. выше). Во второй половине 80-х гг. появились сообщения о способности нефазодона блокировать 5HT<sub>2</sub>-рецепторы.

Во второй половине 70-х гг. американские и японские исследователи М. Aprison, К. Takahashi, J. Hingtgen и К. Tachiki сформулировали новую теорию, объясняющую патогенез развития депрессии гиперсенситизацией постсинаптических серотониновых рецепторов вследствие снижения концентрации серотонина в синаптической щели. Поэтому открытие у trazодона и нефазодона способности блокировать эти рецепторы привело к появлению точки зрения о том, что именно такой их эффект приводит к развитию антидепрессивного действия [37]. В середине 80-х гг. это мнение было подкреплено новыми данными о том, что trazодон практически не воздействует на обратный захват серотонина в мозге, но является антагонистом серотониновых рецепторов [27].

Наряду с данными о способности trazодона ингибировать обратный захват серотонина и блокировать серотониновые рецепторы постепенно распространилось мнение о дозозависимости этих эффектов. В конце 70-х гг. было показано, что использование невысоких доз trazодона ослабляет эффекты стимуляторов серотонинергической системы, а использование его высоких доз усиливает серотонининдуцированные двигательные феномены. В результате был сделан вывод, что при использовании в невысоких дозах trazодон проявляет свойства «антагониста серотонинергической системы», а в высоких дозах (также как m-CPP) обладает свойствами ее агониста [51]. В начале 80-х гг. такое мнение получило распространение и было отражено в обобщающих обзорных исследованиях. Некоторые авторы акценти-

рвали внимание, что при использовании высоких доз тразодона происходит одновременное ингибирование обратного захвата серотонина и серотониновых рецепторов [44]. В начале 90-х гг. появились данные о том, что нефазодон ингибирует обратный захват серотонина и блокирует серотониновые рецепторы, а его длительное применение сопровождается снижением плотности их кортикального пула [20].

В конце 80-х гг. изучение нейрхимической активности производных фенилпиперазина продолжилось. В этот период нейрхимическая активность тразодона стала предметом изучения в СССР. А.Б. Катаонов и другие сотрудники Всесоюзного Научного центра психического здоровья АМН СССР при сравнении способности тразодона и имипрамина блокировать захват серотонина тромбоцитами установили, что серотонинергическое действие обоих антидепрессантов реализуется через различные механизмы. Эти же исследователи изучили механизм действия комбинаций тразодона и имипрамина, зимелидина (представитель группы СИ-ОЗС) и имипрамина в препаратах синапсом мозга и показали, что зимелидин и имипрамин конкурентно воздействуют на одни и те же звенья серотонинергической системы, тогда как тразодон и имипрамин – на различные ее звенья.

Вскоре после создания в 1980 г. нефазодона в США специалисты французской фармацевтической компании Synthelabo синтезировали соединение, получившее название литоксетин. Первые сообщения о нем появились в периодической печати во второй половине 80-х гг. [2 и др.]. Литоксетин разрабатывался как антидепрессант, ингибирующий обратный захват серотонина. Однако оказалось, что одновременно с блокадой белка-переносчика серотонина литоксетин блокирует серотониновые 5HT<sub>3</sub>-рецепторы. Хотя в клинической практике литоксетин никогда не использовался, его можно считать прототипом антидепрессантов, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и 5HT<sub>3</sub>-рецепторы. В настоящее время применение таких средств считается перспективным направлением психофармакотерапии депрессии (см. ниже).

#### **Период широкой популярности терапии депрессии тразодонам и оценка ее эффективности, переносимости и безопасности (80–е гг. XX в.)**

В 60–70-е гг. эффекты терапии тразодонам начали изучаться в Европе. Уже в 1973 г. был опубликован обзор литературы, результаты которого свидетельствовали о сопоставимости эффективности терапии депрессии тразодонам и ТЦА и даже о более быстром ослаблении симптомов депрессии при применении тразодона [77]. Однако в европейских странах исследования проводились не столь активно, как это стало происходить в 80-е гг. после разрешения использования тразодона в Северной Америке. Подавляющая часть новых исследований была посвящена сравнению эффективности терапии тразодонам и ТЦА, поскольку в тот период имен-

но они являлись средствами первого ряда при лечении депрессии. Часть этих исследований была проведена независимыми специалистами, другая часть – при поддержке или при непосредственном участии специалистов компаний – производителей генериков тразодона (Bristol-Myers, Mead Johnson, Roussel Laboratories и др.).

Результаты почти всех исследований свидетельствовали о том, что терапия депрессии тразодонам так же или даже более эффективна, чем терапия ТЦА. Известность получили результаты 2-х исследований сравнения эффективности терапии тразодонам и имипрамина, проведенных в США в Feighner Research Institute под руководством J. Feighner. Обобщение их результатов, представленное в 1986 г., свидетельствовало о большей эффективности терапии тразодонам, чем терапии ТЦА, больных с тяжелой депрессией [24]. В 1987 г. в специальном выпуске журнала «Psychopathology» был представлен целый ряд обобщающих обзоров, подводящих итог пятилетнего применения тразодона в США. В них были сделаны выводы о высокой эффективности и сравнительно хорошей переносимости терапии [65 и др.]. В 1988 г. J. Feighner и его коллеги и в 1989 г. L. Fabre опубликовали результаты анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) использования тразодона в США [21, 25]. Полученные данные свидетельствовали о сопоставимой эффективности тразодона и ТЦА и гораздо лучшей переносимости тразодона при лечении депрессии. Во многих исследованиях было показано, что, кроме антидепрессивного действия, терапия тразодонам приводит к развитию анксиолитического и седативного эффектов у больных депрессией, которые более выражены, чем при лечении имипрамина. Несмотря на этот факт, результаты других исследований показали, что у больных с невротическими расстройствами, сопровождающимися тревогой, эффективность терапии тразодонам уступает эффективности лечения имипрамина, алпразоламом или диазепамом [10 и др.].

В конце 70-х – в 80-х гг. во многих североамериканских и европейских клинических исследованиях (в т.ч. двойных слепых плацебо-контролируемых) было продемонстрировано, что при применении тразодона гораздо реже, чем при терапии ТЦА, развиваются холинолитические побочные эффекты. В 1980 г. в США был проведен анализ результатов 15 мультицентровых исследований (379 больных эндогенной депрессией), посвященный исключительно сравнению выраженности холинолитического действия при терапии тразодонам и имипраминам [31]. Его результаты показали, что терапия тразодонам переносится гораздо лучше, чем лечение имипраминам. Данные о хорошей переносимости терапии тразодонам, полученные в клинической практике, были обоснованы с нейрхимических позиций. В первой половине 80-х гг. было проведено сравнение силы связывания с мускариновыми рецепторами (холинолитическое действие) ряда антидепрессантов. Оказалось, что активность тразодона в отношении этого типа холинорецепторов слабее, чем не только у различных ТЦА, но и у многих «антидепрессантов второго поколения».

Особое внимание в 80-е гг. обращалось на оценку безопасности trazодона при его передозировке у больных, совершивших попытку суицида. В 1986 г. были опубликованы результаты обобщения данных об исходах таких случаев (на основании информации, полученной из American Association of Poison Control Centers, National Institute on Drug Abuse и London Centre of the UK National Poisons Information Service). Было показано, что передозировка trazодоном (особенно при его использовании без сочетания с другими лекарственными средствами) гораздо более безопасна, чем передозировка ТЦА и ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). О большей безопасности trazодона по сравнению с ТЦА также свидетельствовали результаты многих других обобщающих исследований [21, 65 и др.]. Данные, полученные при проведении ряда специальных исследований (например, при оценке мембраностабилизирующего эффекта или риска кардиальной токсичности), также показали сравнительную безопасность trazодона. В 1987 г. был опубликован обзор под примечательным названием «The greater safety of trazodone over tricyclic antidepressant agents: 5-year experience in the United States» [65], содержание которого подчеркивало преимущество trazодона перед ТЦА.

Всего в 70–80-е гг. было проведено более 50 исследований, посвященных сравнению эффективности, переносимости и безопасности trazодона и других антидепрессантов (амитриптилин – 16, имипрамин – 15, миансерин – 10, флуоксетин – 3, дотепин – 2, доксерин – 2, номифензин – 2, кломипрамин – 1, дезипрамин – 1, мапротилин – 1, амоксапин – 1, кароксазон – 1 исследование) при лечении депрессии. Почти все результаты свидетельствовали о сопоставимой и даже более высокой эффективности, лучшей переносимости и более высокой безопасности использования trazодона по сравнению с применением других антидепрессантов. Исключение составляли результаты единичных исследований, в которых эффективность терапии ТЦА превосходила эффективность терапии trazодоном. Например, в 1986 г. было высказано мнение, что терапия trazодоном эффективна при депрессиях легкой и средней степеней тяжести, а при тяжелой депрессии ее эффективность не доказана [66]. Авторы этого исследования предлагали применять trazодон в качестве антидепрессанта третьего ряда при неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний для использования ТЦА и ИМАО [66].

Основная часть исследований клинических эффектов trazодона (в т.ч. в виде сравнения с эффектами ТЦА) была проведена именно в 80-е гг. Хотя в этот период еще не были четко сформулированы современные принципы доказательной медицины, методика проведения большинства исследований (двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования) эффективности и переносимости терапии trazодоном позволяет считать их результаты надежными. Примечательно, что последнее в истории РКИ, посвященное сравнению клинических эффектов trazодона и ТЦА

при лечении депрессии, датируется 1990 г. Позже такие исследования, видимо, не проводились.

Данные о высокой эффективности и хорошей переносимости терапии депрессии trazодоном (по сравнению с лечением ТЦА и ИМАО) привели к его широкому использованию в 80-е гг. Trazодон прочно удерживал позицию лидера при лечении депрессии вплоть до 90-х гг., пока популярность не завоевали СИОЗС. Особенно часто trazодон применялся в Северной Америке. В течение нескольких лет после начала использования в США trazодон был назначен более 2 миллионам больным [32], а во всем мире к этому моменту им лечилось около 4 миллионов пациентов. По данным эпидемиологических исследований в 1987 г. в США trazодон занимал второе место после амитриптилина по частоте назначений среди всех антидепрессантов. В 1988 г. J. Feighner [25] в обзоре, посвященном анализу результатов РКИ, привел данные о том, что в США trazодон занимает первое место при выборе терапии депрессии среди всех антидепрессантов.

Введение в практику первых представителей СИОЗС в 80-х гг. сопровождалось сравнением их клинических эффектов и эффектов trazодона. Однако число таких исследований было очень скромным. Этот факт, возможно, объясняется тем, что СИОЗС в тот период еще только завоевывали свои позиции при лечении депрессии. В настоящее время в базе National Center for Biotechnology Information (NCBI) США представлены указания всего на 3 сравнительных РКИ эффективности и переносимости терапии trazодоном и СИОЗС (флуоксетин), проведенных в конце 80-х гг. Их результаты оказались противоречивыми (равная эффективность терапии trazодоном и флуоксетином, более высокая эффективность терапии trazодоном, более высокая эффективность терапии флуоксетином), а методика их проведения была далека от совершенства (например, небольшое число больных в каждом исследовании). Столь же скромным было число исследований сравнения эффектов trazодона и СИОЗС у лабораторных животных. Первое такое исследование (сравнение с флуоксетином), было проведено в 1977 г. [62]. Его авторы сделали вывод, что trazодон, подобно флуоксетину, проявляет свою активность благодаря воздействию на серотонинергические процессы в головном мозге. Два других экспериментальных исследования были посвящены сравнению эффектов trazодона и зимелидина, причем одно из них было проведено в СССР (см. выше).

#### **Первые попытки определения положения производных фенилпиперазина в классификации антидепрессантов (80–90-е гг. XX в.)**

Поскольку trazодон не является трициклическим соединением, а механизм его действия не связан с ингибированием МАО, его нельзя было причислить к двум основным группам антидепрессантов, применявшихся в 70–80-е гг., – ТЦА и ИМАО. В тот период также не было весомого основания для выделения trazодона в

отдельную группу селективных серотонинергических антидепрессантов, поскольку в течение 10 лет (с момента введения тразодона в практику в 1971 г. и до момента начала использования первых СИОЗС зимелидина и индалпина в 1982–1983 гг.) он был единственным их представителем, доступным для применения. Такое выделение произошло позже (см. ниже).

В 70–90-е гг. при классификации антидепрессантов тразодон и нефазодон обычно относились к группам «антидепрессантов второго поколения», «атипичных антидепрессантов» или «других антидепрессантов». Эти группы выделялись американскими, западноевропейскими и японскими исследователями. В них объединялись средства разной химической структуры (но не ТЦА) и разного механизма действия (но не ИМАО). Некоторые исследователи выделяли нефазодон (вместе с венлафаксином) в группу «антидепрессантов четвертого поколения», а тразодон – в группу «антидепрессантов второго поколения» [67 и др.]. Такое классификационное деление вряд ли имело практическое значение, а отражало лишь хронологию истории создания и введения в практику новых антидепрессантов.

Хотя в 80–90-е гг. при характеристике строения молекул тразодона, этоперидона и нефазодона нередко указывалось, что они являются производными фенилпиперазина, их объединение в одну группу антидепрессантов на основании сходства химической структуры (подобно ТЦА) происходило казуистически редко. В доступной литературе обнаруживается лишь единственный источник, датированный 1994 г., в котором такое объединение было проведено. Иногда на основании особенностей химического строения тразодон относился к группе «бициклических антидепрессантов» или объединялся с другими антидепрессантами в обширную и разнородную группу «моно-, би-, тетра-, и гетероциклических антидепрессантов».

Сразу после начала использования в клинической практике зимелидина и индалпина в 1982–1983 гг. тразодон был объединен с ними в группу СИОЗС. Установление в конце 80-х гг. способности нефазодона ингибировать обратный захват серотонина также позволило причислить его к группе СИОЗС. Однако новые доказательства сравнительно слабого влияния производных фенилпиперазина на обратный захват серотонина, полученные в 90-е гг., поставили под сомнение правомерность такого классификационного подхода. Например, оказалось, что сила аффинитета тразодона, нефазодона, этоперидона и их метаболита *m*-ССР к белку-переносчику серотонина значительно уступает силе аффинитета к нему всех СИОЗС, большинства ТЦА и венлафаксина [58 и др.].

#### **Появление новой классификационной рубрики «блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов» и детализация данных о влиянии тразодона и нефазодона на этот тип серотониновых рецепторов (90-е гг. XX в.)**

С начала 90-х гг. исследователи все чаще стали объединять тразодон, нефазодон и другие фенилпипера-

зиновые антидепрессанты в одну группу на основании общности механизма их нейрохимической активности – способности ингибировать обратный захват серотонина и блокировать серотониновые рецепторы. Одними из первых эту точку зрения в 1990 г. высказали М. D'Amico и другие исследователи из фармацевтической компании Bristol-Myers, изучавшие эффекты нефазодона. В дальнейшем такое классификационное выделение получило широкое признание. Поскольку отличительной от СИОЗС особенностью действия фенилпиперазиновых антидепрессантов считалась их способность блокировать 5HT<sub>2</sub>-рецепторы, их стали обозначать как «блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов». Данные, полученные в первой половине 90-х гг., свидетельствовали, что по силе аффинитета к этому типу серотониновых рецепторов тразодон, нефазодон и этоперидон превосходят СИОЗС и большинство ТЦА, уступая только амитриптилину. Классификационная рубрика «блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов» широко применялась вплоть до середины первого десятилетия XXI в. и фактически подчеркивала наличие в спектре нейрохимической активности тразодона и нефазодона прямого рецепторного действия.

Выделению тразодона и нефазодона в группу «блокаторов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов» способствовало появление международной номенклатуры серотониновых рецепторов. В 1986 г. группа западноевропейских и австралийских исследователей, начавшая работу 2 годами ранее, предложила их первую детальную классификацию [5]. На основании результатов лигандных исследований были выделены 3 типа серотониновых рецепторов: 5HT<sub>1</sub>-, 5HT<sub>2</sub>- и 5HT<sub>3</sub>-рецепторы (предположение о существовании 5HT<sub>1</sub>- и 5HT<sub>2</sub>-рецепторов было высказано еще в 70-е гг. на основании результатов исследований с радиоактивными изотопами). Причем в это время уже было известно, что 5HT<sub>1</sub>-рецепторы представлены несколькими подтипами – 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>1B</sub>- и 5HT<sub>1C</sub>-рецепторами. В 1993–1994 гг. члены комитета по номенклатуре серотониновых рецепторов, к которому к этому моменту присоединились исследователи из США, предложила их новую классификацию. На основании достижений молекулярной биологии (расшифровка структуры рецепторов и клонирование их генов) в ней выделялось уже 7 типов серотониновых рецепторов [39, 40 и др.]: 5HT<sub>1</sub>- (в т.ч. 5HT<sub>1A</sub>-, 5HT<sub>1B</sub>-, 5HT<sub>1D</sub>-, 5HT<sub>1E</sub>- и 5HT<sub>1F</sub>), 5HT<sub>2</sub>- (в т.ч. 5HT<sub>2A</sub>-, 5HT<sub>2B</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-), 5HT<sub>3</sub>-, 5HT<sub>4</sub>-, 5HT<sub>5</sub>-, 5HT<sub>6</sub>- и 5HT<sub>7</sub>-рецепторы.

Открытие различных подтипов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов позволило детализировать данные о влиянии на них тразодона и нефазодона. В первой половине 90-х гг. было сообщено, что они являются антагонистами 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов (до 1993 г. 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы обозначались как 5HT<sub>1C</sub>-рецепторы). Специалисты швейцарской фармацевтической компании Hoffmann-La Roche [41] показали, что среди различных антидепрессантов наиболее высоким сродством к 5HT<sub>2C</sub>-рецепторам обладают тразодон, различные ТЦА, миансерин и флуоксетин. Предполагалось, что почти все эти антидепрессанты яв-

ляются антагонистами 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов. Во второй половине 90-х гг. появились сообщения, что тразодон и нефазодон блокируют 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы (хотя об этой их способности было известно и ранее в виде данных о влиянии на 5HT-рецепторы, т.к. до 1993–1994 гг. 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы обозначались как 5HT-рецепторы). Специалисты американского исследовательского университета Emory показали, что среди различных антидепрессантов наиболее сильный антагонизм к 5HT<sub>2A</sub>-рецепторам проявляют нефазодон, тразодон и их метаболиты гидроксинефазодон и m-CPP (по этому показателю они уступают только амитриптилину) [58].

Установление способности тразодона и нефазодона блокировать 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы привело к появлению мнения о том, что такое нейрхимическое действие определяет выгодные отличия клинических эффектов производных фенилпиперазина от клинических эффектов СИОЗС. В первую очередь, популярность завоевала точка зрения, что эти отличия касаются профиля и тяжести побочных эффектов терапии, а именно редкости развития и слабой выраженности желудочно-кишечных расстройств, нарушений сексуальной функции, тревоги и бессонницы. Также вновь обсуждался вопрос о том, что блокада 5HT<sub>2</sub>-рецепторов может вносить вклад в развитие антидепрессивного эффекта, т.к. в конце 90-х гг. были получены данные о том, что использование тразодона приводит к повышению уровня внеклеточного серотонина не только за счет прямого ингибирования его обратного захвата, но и опосредованно – за счет блокады 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов [61].

### **Изучение влияния блокаторов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов на 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы и попытки создания новых селективных серотонинергических антидепрессантов рецепторного действия – любазодона и других (90-е гг. XX в.)**

В первой половине 90-х гг. на основании результатов экспериментальных исследований появились данные о том, что тразодон, нефазодон, этоперидон и их метаболит m-CPP, подобно анксиолитику буспиرونу, обладают сродством к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам. Было показано, что среди многих антидепрессантов нефазодон, этоперидон и тразодон проявляют наибольшую активность по отношению к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам [14]. Однако характер аффинитета производных фенилпиперазина к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам в этот период определен не был. Приводились данные, что нефазодон и m-CPP являются их агонистами или, напротив, что тразодон, нефазодон, этоперидон и m-CPP являются их антагонистами или частичными агонистами.

Во второй половине 90-х гг. результаты ряда радиолигандных исследований [58], вновь показали, что тразодон, нефазодон и m-CPP обладают гораздо более высокой активностью в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов, чем ряд ТЦА, СИОЗС и венлафаксин. Авторы этих исследований [58] получили данные о том, что m-CPP

является агонистом 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов, но не смогли определить характер аффинитета к ним тразодона и нефазодона. Несмотря на это, они указали, что способность тразодона и нефазодона непосредственно воздействовать на соматодендритические (т.е. расположенные на телах и дендритах серотонинергических нейронов) 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы может играть важную роль в развитии антидепрессивного эффекта. Такая точка зрения была обоснована данными о том, что одновременное применение СИОЗС и частичных агонистов 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов или антагонистов 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов сокращает время наступления антидепрессивного действия за счет более быстрого и гораздо большего повышения уровня внеклеточного серотонина по сравнению с использованием только СИОЗС.

Отдельное внимание в 80–90-е гг. было сосредоточено на изучении нейрхимической активности m-CPP. Предполагалось, что она может играть роль в реализации клинических эффектов его «родительских» молекул – тразодона, этоперидона, нефазодона и мепипразола.

Уже в начале 80-х гг. было известно, что m-CPP является антагонистом 5HT<sub>2</sub>-рецепторов, а сила его аффинитета по отношению к ним сопоставима с силой аффинитета тразодона и миансерина. Во второй половине 80-х гг. были получены данные о том, что m-CPP блокирует 5HT<sub>2</sub>-рецепторы (в дальнейшем они стали обозначаться как 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы) и стимулирует 5-HT<sub>1C</sub>-рецепторы (в дальнейшем они стали обозначаться как 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы). В 1990 г. американские специалисты, обобщив результаты более ранних исследований, высказали мнение, что m-CPP является агонистом 5HT<sub>1C</sub>- (т.е. 5HT<sub>2C</sub>-) и 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов и слабым антагонистом 5HT<sub>2</sub>-рецепторов (т.е. 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов) [45]. В 1994 г. исследователи, создавшие современную номенклатуру серотониновых рецепторов, указывали, что m-CPP обладает агонистической активностью в отношении 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов [39]. В дальнейшем данные о том, что m-CPP стимулирует 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы и блокирует 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы неоднократно подтверждались и получили признание.

Особое положение в истории изучения нейрхимической активности m-CPP занимала оценка силы и характера его аффинитета к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам. Результаты исследований, проведенных в начале 90-х гг., показали, что сила сродства m-CPP к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам превышает силу сродства к ним тразодона и этоперидона [64]. Предполагалось, что m-CPP (так же как тразодон и этоперидон) является их антагонистом или частичным агонистом [64]. Чуть позже появились данные о том, что m-CPP, подобно анксиолитику буспиرونу, стимулирует 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы, а сила этой активности у обоих соединений оценивалась как примерно сопоставимая [39].

Представление о том, что антидепрессивный эффект производных фенилпиперазина развивается благодаря их прямому влиянию на различные подтипы серотониновых рецепторов, привело к тому, что в середине 90-х гг. стали предприниматься попытки синтеза но-

вых соединений рецепторного действия. Исследователи из Института фармакологии Академии наук Польши синтезировали целый ряд «тразодоноподобных» соединений. Они оценили силу их активности в отношении 5HT<sub>1A</sub>- и 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов и выделили среди них наиболее вероятных кандидатов в антидепрессанты. В этот же период специалисты японской фармацевтической компании Yamapouchi представили сообщение об антидепрессанте любазодоне, схожем по химической структуре с фенилпиперазинами. Его нейрохимическая активность заключалась в сильной способности ингибировать обратный захват серотонина и блокировать 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы и более слабой способности блокировать 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы. Однако в начале XXI в. клинические испытания этого антидепрессанта были прекращены. В конце 90-х гг. XX в. специалисты фармацевтических компаний SmithKline Beecham и Roche Bioscience создали ряд экспериментальных средств, которые обладали способностью блокировать 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы. В 1997 г. обе компании независимо друг от друга заявили о первенстве в синтезе селективных блокаторов 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов.

Интересно, что в 90-е гг. фармакологи из лаборатории медицинской химии французского университета Auvergne при попытке создания новых анальгетиков синтезировали целый ряд арилпиперазиновых соединений, сходных по химическому строению с тразодоном. Таким образом, в этот период история создания арилпиперазиновых соединений (к которым в т.ч. относится тразодон) фактически вернулась к своему истоку (описание анальгетического действия тразодона и формулирование теории психической боли – см. выше). Однако в условиях эксперимента было показано, что применение новых соединений хотя и приводит к развитию обезболивающего эффекта (также описанного при использовании антидепрессантов группы фенилпиперазина), но не сопровождается развитием антидепрессивного действия.

#### **Продолжение изучения клинических эффектов тразодона и оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии нефазодоном (90-е гг. XX в.)**

В первой половине 90-х гг. продолжалось обобщение данных об эффективности терапии тразодоном. В Канаде был представлен мета-анализ исследований сравнения эффектов тразодона и ТЦА. В него отбирались двойные слепые РКИ, результаты которых были опубликованы в период с 1983 по 1991 г. (всего было отобрано 6 РКИ). Результаты этого мета-анализа вновь подтвердили факт сопоставимости эффективности тразодона и ТЦА (имипрамина) при лечении больных депрессией [60]. Результаты другого мета-анализа позволили исследователям из Новой Зеландии сделать заключение о равной эффективности терапии тразодоном (при ее лучшей переносимости и более высокой безопасности) и ТЦА у пожилых больных [35]. Авторы

пришли к заключению, что такие особенности эффектов тразодона позволяют широко использовать его при лечении пожилых пациентов, хотя указывалось, что число исследований и число обследованных больных недостаточно велико для того, чтобы полученные результаты можно было бы считать окончательными [35]. Перечисленные обобщающие статистические исследования стали последними в той части истории оценки эффективности терапии тразодоном, которая касается ее сравнения с эффективностью терапии ТЦА.

Одновременно с прекращением исследований сравнения эффективности терапии тразодоном и ТЦА, в начале 90-х гг. среди практикующих врачей стала распространяться точка зрения (не подкрепленная результатами РКИ) о том, что эффективность терапии тразодоном ниже, чем эффективность терапии ТЦА. Анализируя такую ситуацию, одни исследователи пришли к выводу, что в повседневной клинической стационарной и амбулаторной практике тразодон обычно использовался в дозах ниже терапевтических [6]. Другие исследователи ссылались на то, что результаты, свидетельствующие о высокой эффективности терапии тразодоном, могли быть не очень надежными, например, из-за малой численности выборок обследованных больных, не позволяющей обнаружить статистически значимые различия между группами, или из-за неправильной интерпретации полученных данных в виде переоценки возможности доказательства нулевой гипотезы о равной эффективности двух препаратов в клинических исследованиях [60].

В 80–90-е гг. после создания и введения в клиническую практику нефазодона было проведено сравнение его эффективности с эффективностью ТЦА при лечении депрессии. Удивительно, но число таких исследований очень мало. В настоящее время в базе NCBI представлено всего 7 исследований эффективности нефазодона (в сравнении с эффективностью ТЦА) при лечении депрессии, 1 мета-анализ этих исследований, 1 исследование эффективности терапии только в отношении когнитивных нарушений у больных депрессией и 3 обзорных статьи. Эти исследования были проведены в Feighner Research Institute (уже упомянутом при описании истории оценки эффективности тразодона), независимыми специалистами или сотрудниками фармацевтической компании Bristol-Myers. Полученные результаты оказались довольно противоречивыми. В одних исследованиях не было выявлено различия эффективности терапии тразодоном и ТЦА, в других – эффективность терапии одним антидепрессантом преобладала над эффективностью терапии другим антидепрессантом (нефазодон эффективнее ТЦА или ТЦА эффективнее нефазодона). Результаты мета-анализа, подготовленного в 1996 г. специалистами компании Bristol-Myers и обобщившего 4 РКИ, показали равную эффективность применения нефазодона и имипрамина при лечении «тяжелой и умеренной» депрессий [53]. Результаты большинства исследований

(в т.ч. мета-анализа) указывали на то, что при терапии нефазодоном (так же как при применении тразодона – см. выше) наблюдается более значительное ослабление тревоги (в т.ч. при невротических расстройствах), чем при применении ТЦА [23 и др.].

В середине 90-х гг. на основании обобщения данных, полученных в домаркетинговых исследованиях, специалисты компании Bristol-Myers пришли к заключению, что терапия нефазодоном переносится лучше, чем терапия ТЦА, и примерно так же, как терапия СИОЗС. Одновременно были получены данные об относительной безопасности нефазодона в случаях его передозировки. В постмаркетинговый период все исследователи сходились во мнении, что терапия нефазодоном переносится гораздо лучше, чем терапия ТЦА, особенно в отношении антихолинергических побочных эффектов. Результаты двойного слепого перекрестного РКИ, проведенного в Нидерландах в начале XXI в., показали, что терапия нефазодоном (так же как пароксетином) не вызывает ухудшения когнитивных функций в отличие от терапии amitриптилином [79]. В это же время на основании результатов мета-анализа РКИ был сделан вывод о том, что использование нефазодона в меньшей степени способствует повышению веса больных, чем применение имипрамина [75].

Примечательно, что создание и введение в клиническую практику нефазодона не сопровождалось сравнением эффективности и переносимости терапии этим антидепрессантом и тразодоном. В настоящее время в базе NCBI не представлено ни одного РКИ, посвященного изучению этого вопроса. Единственное исследование, в котором сравнивалась безопасность терапии во время беременности, было проведено только в 2003 г.

Казалось бы, в 90-е гг. большой интерес должно было вызвать сравнение эффективности и переносимости терапии блокаторами 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и СИОЗС, поскольку в это время уже существовало представление о селективной серотонинергической активности обеих групп антидепрессантов, а СИОЗС стали широко использоваться в практике. Однако сравнительные исследования их клинических эффектов практически не проводились. Такая ситуация, возможно, была связана с тем, что высокая популярность СИОЗС привела к резкому ослаблению интереса исследователей к «старым» антидепрессантам, в т.ч. к тразодону и нефазодону, а, возможно, сложилась из-за сознательного стремления избежать подобного сравнения. В настоящее время в базе NCBI содержатся данные всего о 3 РКИ, посвященных сравнению эффективности тразодона и флуоксетина, 1 – тразодона и сертралина, 3 – нефазодона и флуоксетина, 1 – нефазодона и пароксетина, 1 – нефазодона и сертралина при лечении депрессии. Результаты всех РКИ, проведенных в 90-е гг., свидетельствовали о сопоставимости ослабления симптомов депрессии при лечении блокаторами 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и СИОЗС. Важные результаты были получены при сравнении переносимости терапии обеими группами антидепрессантов. Было показано, что в отличие от терапии СИОЗС, примене-

ние блокаторов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов не приводит к развитию нарушений сна (а, напротив, сопровождается снотворным эффектом) и гораздо реже вызывает нарушения сексуальной функции (а в некоторых случаях даже способствует ее улучшению).

По отношению к числу исследований, посвященных сравнению клинических эффектов блокаторов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и СИОЗС, еще более скромным выглядит число исследований, в которых сравнивалась эффективность и переносимость терапии блокаторами 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и антидепрессантами неселективного или несеротонинергического действия. В настоящее время удастся обнаружить 2 исследования сравнения эффектов тразодона и мirtазапина, 1 – тразодона и венлафаксина и 1 – тразодона и бупропиона. Их результаты свидетельствуют либо о сопоставимом ослаблении депрессивной симптоматики при терапии тразодоном, венлафаксином, мirtазапином или бупропионом, либо о большем ее ослаблении и о меньшей частоте и выраженности побочных эффектов при лечении мirtазапином. Однако скромное число этих исследований и их поддержка фармацевтическими компаниями-производителями мirtазапина, венлафаксина и бупропиона (Organon, Wyeth-Ayerst и Burroughs Wellcome Co) не позволяют сделать сколь-либо надежных выводов о сопоставимости или различии эффектов тразодона и антидепрессантов неселективного или несеротонинергического действия.

В XXI в. описанный выше недостаток сравнительных РКИ компенсирован не был. В этот период было проведено всего 8 РКИ, посвященных сравнению эффективности и переносимости терапии больных депрессией блокаторами 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и другими антидепрессантами (в основном СИОЗС): 3 – пароксетином, 3 – сертралином, 2 – флуоксетином и 1 – венлафаксином. Их результаты, так же, как в 90-е гг. XX в., свидетельствовали о сопоставимом ослаблении депрессивной симптоматики при лечении сравниваемыми антидепрессантами и о более редком развитии при терапии блокаторами 5HT<sub>2</sub>-рецепторов серотонинергических побочных эффектов. Об этом же свидетельствовали результаты мета-анализа, представленного в 2007 г. специалистами Гарвардского университета [59], хотя его авторы подчеркивали предварительность сделанных заключений и необходимость продолжения изучения этого вопроса из-за небольшого числа РКИ с качественной методикой.

**Утрата тразодоном и нефазодоном популярности применения в качестве антидепрессантов, запрещение использования нефазодона и широкое применение тразодона в качестве дополнительного средства при лечении депрессии (конец 90-х гг. XX в. – первое десятилетие XXI в.)**

Начиная с 90-х гг. серотонинергические антидепрессанты рецепторного действия утратили былую по-

пулярность (см. выше) при терапии депрессии, а средствами первого ряда при лечении таких больных стали считаться СИОЗС. В самом начале XXI в. в США СИОЗС назначались почти 70% больных, а тразодон и нефазодон (в качестве основных антидепрессантов) – примерно 6% пациентов [69]. Тем не менее, такой скромный показатель частоты назначения фенилпиперазиновых антидепрессантов отнюдь не означал их полного забвения. В период с 2001 по 2009 г. число случаев назначения тразодона все же увеличилось на 45%, хотя для различных СИОЗС этот показатель составил примерно от 120% до 160% [63].

В конце XX – начале XXI вв. стали появляться сообщения о том, что на фоне приема нефазодона развиваются тяжелые поражения печени. В 1994–2003 гг. в Канаде было зафиксировано 51 наблюдение такой патологии (в 2 наблюдениях потребовалась операция пересадки печени). В 2003 г. ВОЗ опубликовала данные, что при приеме нефазодона был описан 91 случай поражений печени. В связи с риском гепатотоксичности нефазодон был запрещен для использования в 2003 г. в Канаде и в 2004 г. в США. Примечательно, что результаты мета-анализа, проведенного через 5 лет после этого события, показали, что степень доказанности связи поражений печени с приемом нефазодона слаба [29]. Таким образом, повторилась ситуация, которая нередко происходила в истории психотерапии: введение в практику нового психотропного средства → наблюдения развития на фоне лечения тяжелой соматической патологии → запрещение использования психотропного средства → появление данных о переоценке риска терапии.

В отличие от драматичной судьбы нефазодона, судьба тразодона сложилась более благополучно. Несмотря на наличие сообщений о гепатотоксичности, вопрос о запрещении его применения не рассматривался. Однако в конце 90-х гг. XX в. и в первом десятилетии XXI в. в связи с широкой популярностью СИОЗС (которая, вероятно, была связана не столько с преимуществами эффектов СИОЗС – см. ниже, сколько с активным маркетингом этих антидепрессантов фармацевтическими компаниями), тразодон стал использоваться при лечении депрессии в качестве основного антидепрессанта гораздо реже, чем ранее. Чаще он применялся как дополнение к терапии антидепрессантами более новых поколений, особенно СИОЗС. Практика такой терапии зародилась в 90-е гг. Ее цель заключалась в повышении эффективности и в улучшении переносимости лечения. Невысокие дозы тразодона стали часто назначаться при нарушениях сна или тревоге, развивающихся в структуре депрессивного симптомокомплекса или вызванных применением СИОЗС, и для коррекции сексуальных нарушений, связанных с приемом СИОЗС. Анализ частоты назначения антидепрессантов в одном из медицинских учреждений США в период с 1995 по 1998 г. показал, что комбинация СИОЗС и тразодона использовалась у 27% больных. Данные, представленные в 1996 г. National Disease and Therapeutic Index, свидетель-

ствовали о том, что в тот период тразодон был вторым по популярности средством для коррекции инсомнии в США.

В первом десятилетии XXI в. были предприняты попытки доказать рациональность применения невысоких доз тразодона в качестве средства дополнительной терапии депрессии. Результаты ряда исследований продемонстрировали эффективность коррекции тразодоном инсомнии и сексуальной дисфункции, возникновение которых связывалось с приемом СИОЗС или ингибиторов МАО-А. Однако методика проведения этих исследований была далека от совершенства из-за их открытого дизайна и малого числа обследованных больных. Несмотря на отсутствие строгих доказательств эффективности, в настоящее время тразодон часто используется в качестве гипнотика, тогда как его применение в качестве основного средства при лечении депрессии считается нетипичным. В 2010 г. бразильские исследователи привели данные о том, что тразодон занимает второе место по популярности среди всех средств, используемых для коррекции бессонницы. Практика использования тразодона в качестве снотворного средства также распространена в России.

В настоящее время широко обсуждается вопрос об эффективности применения невысоких доз тразодона для коррекции «первичной инсомнии» и эректильной дисфункции, не связанных с депрессией. Несмотря на его активное изучение, государственные органы-регуляторы фармацевтического рынка США, России и стран Азии пока не внесли перечисленные состояния в список показаний к назначению тразодона. Такой факт, однако, не мешает практикующим врачам использовать тразодон в качестве снотворного средства или средства для коррекции эректильной дисфункции [70].

#### **Формирование предпосылок для создания новых селективных серотонинергических антидепрессантов с рецепторной активностью и появление вилазодона (90-е гг. XX в. – 2011 г.)**

Несмотря на активное изучение роли серотониновых рецепторов в реализации антидепрессивного действия, с 1994 до 2011 г. в клиническую практику не было введено ни одного нового серотонинергического антидепрессанта с рецепторной активностью. Такой перерыв отчасти был связан с активным развитием в течение нескольких десятилетий психофармакологии СИОЗС и стагнацией развития психофармакологии других групп антидепрессантов. Однако данные о возможности развития антидепрессивного действия за счет прямого влияния на различные подтипы серотониновых рецепторов все-таки привели к тому, что в конце XX в. – начале XXI в. различные фармацевтические компании начали поиск новых соединений, обладающих такой нейрхимической активностью. Цель этого поиска заключалась в расширении перечня высокоэффективных и одновременно хорошо переносимых антидепрессантов.

Стремление к расширению арсенала средств для лечения депрессии в 90-е гг., кроме финансовой заинтересованности фармацевтических компаний, было продиктовано соображением, что терапия даже самыми новыми для того периода антидепрессантами не всегда была достаточно эффективной и хорошо переносимой [9]. В 90-е гг. XX в. и начале XXI в. мнение о том, что СИОЗС являются средствами первого ряда при лечении депрессии, разделялось не всеми исследователями. Некоторые специалисты придерживались точки зрения о переоценке эффективности СИОЗС по сравнению с ТЦА («значительный процент пациентов не получает пользы от приема СИОЗС» [38], «при применении СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) ремиссии формируются менее чем у 50% больных» [50], «при терапии СИОЗС эффект развивается медленно» [76]), хотя признавали их гораздо лучшую переносимость и безопасность. Достойной альтернативой ТЦА в смысле высокой эффективности терапии они считали представителей группы «атипичных антидепрессантов», особенно выделяя среди них блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов, бупропион и венлафаксин [38]. Такая позиция обосновывалась тем, что основной клинический эффект этих атипичных антидепрессантов развивается благодаря одновременному влиянию на несколько нейрохимических мишеней, а не исключительно за счет ингибирования обратного захвата серотонина, как это происходит при применении СИОЗС. Одновременно блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов и другие атипичные антидепрессанты рассматривались в качестве альтернативы ТЦА в смысле хорошей переносимости и высокой безопасности лечения [38], поскольку нейрохимические мишени их воздействия не ответственны за развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений, которые возникают при приеме ТЦА. Примечательно, что в июне 2016 г. коллектив британских и китайских исследователей представил протокол мета-анализа РКИ, который планировалось посвятить оценке эффективности СИОЗС [42]. В качестве предпосылки для проведения этого мета-анализа стало предположение о возможной завышенности эффективности терапии СИОЗС, а значит, неоправданности их отнесения к антидепрессантам первого ряда при лечении депрессии. Результаты этого мета-анализа пока не опубликованы.

Поиск новых серотонинергических антидепрессантов с прямой рецепторной активностью происходил примерно одновременно с распространением в фармакологии концепции «Designed multiple ligands», которая отчасти стимулировала исследователей к целенаправленному созданию серотонинергических антидепрессантов с более широким, чем у СИОЗС, спектром нейрохимической активности. Эта концепция подразумевала, что лекарственное средство, одновременно воздействующее на несколько патогенетических механизмов болезни, должно быть более эффективным, чем средство, воздействующее на один патогенетический механизм.

Во второй половине 90-х гг. XX в. специалисты немецкой фармацевтической компании Merck KGaA

синтезировали соединение, которое впоследствии получило название вилазодон. Строение основной части молекулы вилазодона оказалось схожим со структурой молекул антидепрессантов тразодона и нефазодона и анксиолитиков буспирона и мепипразола, производимого этой же фармацевтической компанией (см. выше). Интересно, что после завершения 1 фазы клинических испытаний компания Merck KGaA передала право на дальнейшее изучение клинических эффектов вилазодона британской фармацевтической компании GlaxoSmithKline, которая провела 2 фазу испытаний. Однако поскольку преимущество эффективности применения вилазодона перед эффективностью использования плацебо оказалось неубедительным, GlaxoSmithKline вернула право на изучение эффектов вилазодона компании Merck KGaA, специалисты которой завершили его клинические испытания. В 2011 г. вилазодон был разрешен для лечения большого депрессивного расстройства в США.

Вилазодон создавался как средство, одновременно обладающее частичным агонизмом в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов и способностью ингибировать обратный захват серотонина. Замысел исследователей заключался в том, что частичный агонизм вилазодона к соматодендритическим 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам будет препятствовать воздействию на них внеклеточного серотонина, обратный нейрональный захват которого будет заблокирован. Предполагалось, что в результате такого взаимодействия нарушится физиологический механизм отрицательной обратной связи, при котором стимуляция соматодендритических 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов серотонином приводит к ослаблению его выброса в синаптическую щель. Ожидалось, что благодаря особому нейрохимическому механизму терапия вилазодоном будет приводить к более быстрому наступлению более выраженного антидепрессивного эффекта, чем лечение СИОЗС. Результаты одного из первых исследований нейрохимических эффектов вилазодона были опубликованы сотрудниками компании Merck KGaA в 1997 г. в статье «EMD 68843, a serotonin reuptake inhibitor with selective presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonistic properties». Они показали, что вилазодон действительно сочетает в себе свойства СИОЗС и частичного агониста 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов.

Для обозначения особенностей нейрохимической активности вилазодона англоязычные исследователи предложили использовать акроним «SPARI» (Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor) [72]. В настоящее время вилазодон является единственным представителем этой группы серотонинергических антидепрессантов. Хотя на практике сочетание ингибирования обратного захвата серотонина и частичного агонизма в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов может быть достигнуто при комбинированном использовании СИОЗС и буспирона, результаты нейрохимических исследований демонстрируют, что такая комбинация более слабо воздействует на 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы, чем вилазодон [72]. Точно оценить практическую значимость этого различия пока невозможно, поскольку сравнительные

исследования эффективности применения вилазодона и комбинации СИОЗС и бупроприона не проводились.

### Продолжение расширения группы селективных серотонинергических антидепрессантов с рецепторной активностью и создание вортиоксетина (2000–2013 гг.)

В 2000 г. специалисты американской фармацевтической компании Eli Lilly представили данные о соединении LY 367265, которое одновременно ингибировало обратный захват серотонина и блокировало 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы, причем эти эффекты проявлялись в большей степени, чем у нефазодона. Предполагалось, что LY 367265 будет обладать такой же силой антидепрессивной активности, как СИОЗС, но, в отличие от них, его применение не вызовет бессонницу и нарушения сексуальной функции. Хотя LY 367265 так и не приобрело облика психофармакологического средства, в дальнейшем исследователи из компании Eli Lilly продолжили активные попытки создания антидепрессантов, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и влияющих на различные серотониновые рецепторы (5HT<sub>1B</sub>-, 5HT<sub>1D</sub>-, 5HT<sub>2A</sub>-, 5HT<sub>2B</sub>-), которые продолжают до сих пор.

В самом начале XXI в. исследователи из датской фармацевтической компании Lundbeck приступили к поиску новых соединений, которые обладали бы способностью одновременно блокировать обратный захват серотонина и воздействовать на 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы [13 и др.]. Создание антидепрессантов с таким нейрхимическим механизмом оценивалось как перспективное направление в развитии психофармакологии [13]. Это мнение основывалось на уже известном факте, что многие антидепрессанты (некоторые ТЦА, миансерин, тразодон, нефазодон, флуоксетин и др.) являются сильными антагонистами 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов [13 и др.]. Оно также подкреплялось экспериментальными данными о возможной взаимосвязи между влиянием на 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы и развитием антидепрессивного действия [13]. Поскольку признавалось, что роль этих рецепторов в развитии антидепрессивного эффекта все-таки изучена мало [13], в 2004 г. специалисты компании Lundbeck провели новое исследование, результаты которого вновь продемонстрировали взаимосвязь между влиянием на 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы и развитием антидепрессивного действия [13]. Однако, несмотря на активное изучение возможности создания новых молекул, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы, исследования компании Lundbeck не увенчались успехом.

Большого успеха специалисты компании Lundbeck достигли при целенаправленном поиске соединений, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина, стимулирующих 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы и блокирующих 5HT<sub>3</sub>-рецепторы. В результате скрининга различных молекул семейства арилпиперазинов было найдено соединение, обладающее наиболее оптимальным соот-

ношением нейрхимической активности к белку-переносчику серотонина, 5HT<sub>1A</sub>- и 5HT<sub>3</sub>-рецепторам. Позже оно получило название вортиоксетин.

При создании вортиоксетина ожидалось, что его агонизм к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам усилит серотонинергическую активность за счет десенситизации их соматодендритического пула и прямой стимуляции их постсинаптического пула [3], что приведет к быстрому развитию выраженного антидепрессивного эффекта. Предполагалось, что блокада постсинаптических 5HT<sub>3</sub>-рецепторов ослабит тормозную активность ГАМК-ергических нейронов, что усилит высвобождение серотонина, норадреналина, дофамина и ацетилхолина [3] (такое взаимодействие между этими нейрхимическими системами к этому времени уже было описано), т.е. внесет вклад в развитие антидепрессивного и прокогнитивного действия. Рассчитывалось, что агонизм вортиоксетина к 5HT<sub>1A</sub>-рецепторам (как у бупроприона) позволит достичь развития выраженного анксиолитического действия, а антагонизм к 5HT<sub>3</sub>-рецепторам (как у ондансетрона) ослабит желудочно-кишечные побочные эффекты, вызванные блокадой обратного захвата серотонина [3].

Данные, полученные при проведении нейрхимических исследований, показали, что кроме влияния на 5HT<sub>1A</sub>- и 5HT<sub>3</sub>-рецепторы, вортиоксетин также является частичным агонистом 5HT<sub>1B</sub>-рецепторов и антагонистом 5HT<sub>7</sub>-рецепторов [3]. Предполагалось, что влияние на эти рецепторы также привнесет вклад в развитие антидепрессивного эффекта [3], поскольку результаты проведенных ранее исследований свидетельствовали, что стимуляция пресинаптических 5HT<sub>1B</sub>-рецепторов уменьшает обратный захват серотонина, а блокада постсинаптических 5HT<sub>7</sub>-рецепторов, расположенных на ГАМК-интернейронах шва и префронтальной коры, подавляет активность ГАМК-ергической системы и усиливает выброс серотонина в синаптическую щель [72].

Результаты исследования, проведенного сотрудниками компании Lundbeck [3], действительно продемонстрировали, что концентрация внеклеточного серотонина при применении вортиоксетина увеличивается в гораздо большей степени, чем это происходит при использовании даже тех доз СИОЗС и ИОЗСН, которые в максимальной степени блокируют белок-переносчик серотонина. Эта находка, по мнению исследователей, подтвердила значение участия 5HT<sub>1A</sub>- 5HT<sub>1B</sub>-, 5HT<sub>3</sub>- и 5HT<sub>7</sub>-рецепторов в развитии эффектов вортиоксетина.

Первое обобщение данных о нейрхимической активности вортиоксетина и о результатах 2 и 3 фаз его клинических испытаний было представлено в 2010 г. в статье «Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety». В этом же году в Амстердаме на 7 European Neuroscience-Seventh Biennial FENS Forum был представлен один из первых устных докладов. Через 3 года после этих событий вортиоксетин был зарегистрирован для применения в качестве антидепрессанта. Начиная с 2010 г. сотрудники компании Lundbeck, аффилированные с ней специ-

алисты и независимые исследователи при описании профиля нейрохимической активности и клинических эффектов вортиоксетина часто стали использовать понятие «мультиמודальный антидепрессант».

### **Начало изучения эффективности и переносимости терапии депрессии вилазодоном и вортиоксетином (первые десятилетия XXI в.)**

На фоне оптимистичного прогноза о выдающихся клинических эффектах вилазодона, основанного на данных о профиле его нейрохимической активности, парадоксальным фактом представляется скудность истории изучения его клинических эффектов. Подавляющая часть проведенных исследований была посвящена сравнению эффективности терапии вилазодоном и применения плацебо. Лишь единичные исследования были посвящены сравнению эффективности и переносимости терапии вилазодоном и другими антидепрессантами (причем, только СИОЗС).

Результаты большинства РКИ свидетельствовали о превосходстве эффективности терапии вилазодоном перед эффективностью применения плацебо по степени ослабления депрессивной симптоматики и по доле больных, достигших состояния ремиссии. Результаты некоторых РКИ продемонстрировали, что при применении вилазодона антидепрессивный эффект развивается уже через 1 неделю. Однако в некоторых исследованиях, результаты которых не были опубликованы, различия эффективности применения вилазодона и плацебо выявлено не было. Вероятно, именно по этой причине фармацевтическая компания GlaxoSmithKline прекратила 2 фазу клинических испытаний вилазодона (см. выше).

В 2013 г. исследователь из Великобритании L. Dawson высказал мнение, что способность вилазодона воздействовать на 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы была обнаружена исключительно в исследованиях *in vitro*, а результаты исследований *in vivo* оказались неубедительными [15]. На этом основании было выдвинуто предположение, что в клинических условиях эффективность и переносимость терапии вилазодоном может не отличаться от этих показателей при лечении СИОЗС [15]. Первое сравнительное РКИ эффективности терапии вилазодоном и СИОЗС (циталопрам) было проведено только в 2015 г. Его результаты показали отсутствие различия динамики тяжести депрессивной симптоматики в процессе лечения между обследованными группами больных. В этом же году сотрудники Колумбийского университета D. Hellerstein и J. Flaxer вновь высказали мнение о том, что преимущество эффективности терапии вилазодоном перед эффективностью терапии СИОЗС в скорости наступления и выраженности антидепрессивного эффекта (столь ярко предсказанное при изучении профиля нейрохимической активности вилазодона) не доказано [36]. В 2017 г. было проведено второе сравнительное РКИ эффективности терапии вилазодоном и СИОЗС (пароксетин) у пожилых больных. Его результаты также свидетельствовали о сопостави-

мости динамики тяжести депрессивной симптоматики в процессе лечения в обследованных группах. Других сравнительных исследований пока проведено не было. Авторы лишь одного исследования сделали заключение о большей эффективности терапии вилазодоном по сравнению с применением СИОЗС и ИОЗСН. Однако это исследование не было сравнительным, а его методика заключалась в назначении вилазодона больным, у которых предшествующая терапия СИОЗС или ИОЗСН оказалась неэффективной.

История изучения эффективности терапии вортиоксетином более богата событиями, чем история изучения клинических эффектов вилазодона, несмотря на то, что она более коротка. Результаты большинства РКИ и обобщающих их мета-анализов показали, что терапия вортиоксетином приводит к более выраженному ослаблению симптомов депрессии, чем применение плацебо. В небольшой части исследований не было выявлено различий в степени ослаблений депрессивной симптоматики при применении вортиоксетина (особенно при использовании его низких доз) и плацебо.

В свете данных об уникальности профиля нейрохимической активности вортиоксетина важными представляются результаты РКИ, посвященных сравнению эффективности терапии этим и другими антидепрессантами. Парадоксально, но число таких исследований довольно скромно. К настоящему моменту было проведено 5 РКИ эффективности терапии вортиоксетином и дулоксетином, 3 – вортиоксетином и агомелатином и 1 – вортиоксетином и венлафаксином при лечении больных депрессией. Их результаты свидетельствуют, что применение вортиоксетина так же эффективно (а в некоторых случаях даже более эффективно), чем использование других антидепрессантов. Лишь в одном исследовании терапия агомелатином оказалась эффективнее терапии вортиоксетином [18]. Однако авторы мета-анализа, результаты которого были представлены в 2015 г., пришли к заключению, что, несмотря на теоретические данные о возможности превосходства эффективности терапии вортиоксетином над эффективностью терапии другими антидепрессантами, убедительных клинических доказательств такого различия в настоящее время не существует (ни по степени ослабления симптомов депрессии, ни по скорости наступления терапевтического эффекта) [43]. Исследований, посвященных сравнению эффективности терапии вортиоксетином, СИОЗС или ТЦА, по всей видимости, не проводилось.

Интересными выглядят результаты мета-анализов, цель которых заключалась в непрямом сравнении эффективности терапии вортиоксетином и другими антидепрессантами. Результаты одного из них [47] показали отсутствие различий эффективности вортиоксетина и агомелатина, венлафаксина, дезвенлафаксина, дулоксетина, эсциталопрама, сертралина или вилазодона. Однако результаты другого анализа свидетельствовали, что терапия вортиоксетином менее эффективна, чем терапия дулоксетином, хотя лучше переносится [46]. Результаты еще одного непрямого сравнения [11] продемонстриро-

вали равную эффективность терапии вортиоксетином и дулоксетином, венлафоксином, эсциталопрамом, сертралином, левомилнаципраном или вилазодоном. В России недавно было проведено не прямое статистическое сравнение эффективности терапии вортиоксетином и тразодоном<sup>1</sup>. Его результаты показали, что терапия тразодоном в дозе 300 мг/сут. более эффективна, чем лечение вортиоксетином в дозах 5 и 10 мг/сут., и так же эффективна, как лечение вортиоксетином в дозах 15 и 20 мг/сут. Полученные данные представляют особый интерес в связи с тем, что тразодон и вортиоксетин фактически являются представителями одной нейрхимической группы антидепрессантов, одновременно блокирующих обратный захват серотонина и влияющих на различные подтипы серотониновых рецепторов (см. ниже).

Учитывая оптимистичное теоретическое предположение о том, что особенности нейрхимической активности вилазодона и, особенно, вортиоксетина должны определять лучшую переносимость такой терапии по сравнению с переносимостью терапии СИОЗС, удивительными выглядят формулировки, обобщающие клинические данные о профиле побочных эффектов этих новых серотонинергических антидепрессантов. Авторы обзорной статьи, опубликованной в 2016 г., сообщили, что в настоящее время существуют только «предварительные» данные о «некотором» преимуществе терапии вилазодоном и вортиоксетином перед терапией СИОЗС при оценке частоты и выраженности развития нарушений сексуальной функции [8], и лишь «ограниченное число работ свидетельствует» о том, что применение вортиоксетина и вилазодона не приводят к значительному повышению веса у больных большим депрессивным расстройством [8].

#### Современное представление о профиле рецепторной активности тразодона и новый взгляд на положение блокаторов 5HT<sub>2</sub>-рецепторов в современной номенклатуре антидепрессантов (2000–2017 гг.)

В XXI в., несмотря на создание новых серотонинергических антидепрессантов, интерес к изучению механизма действия тразодона не угас. Отчасти это было связано с появлением его новых лекарственных форм пролонгированного действия. Результаты современных исследований не только подтвердили данные об особенностях нейрхимической активности тразодона, полученные в XX в., но и позволили изучить ее более детально. Большинство исследований были посвящены оценке взаимодействия тразодона с 5HT<sub>1A</sub>-рецепторами. Важность изучения этого вопроса определялась популярностью в XXI в. гипотезы о роли этого подтипа серотониновых рецепторов в реализации антидепрессивного эффекта [72 и др.] различных селективных или неселективных антидепрессантов, нейрхимическая активность которых связана с влиянием на

серотонинергическую систему головного мозга.

В начале XXI в. было установлено, что систематическое введение тразодона приводит к снижению плотности 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов в головном мозге [74]. В эксперименте было показано, что тразодон является агонистом 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов, а его метаболит m-CPP обладает частичной агонистической активностью [56]. Результаты этого исследования фактически поставили точку в вопросе о характере взаимодействия (агонизм, антагонизм, частичный агонизм) тразодона и m-CPP с 5HT<sub>1A</sub>-рецепторами, ответ на который не был получен в XX в. (см. выше). Одновременно было установлено, что активность тразодона в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов выше, чем в отношении белка-переносчика серотонина [56]. На этом основании было подтверждено высказанное в XX в. предположение о том, что развитие антидепрессивного эффекта при терапии тразодоном в большей степени связано с влиянием на серотониновые рецепторы, а не с ингибированием обратного захвата серотонина. Также было показано, что активность тразодона в отношении 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов выше, чем активность сходного с ним по химическому строению анксиолитика бупропиона, развитие противотревожного эффекта которого объясняется исключительно влиянием на этот подтип рецепторов [56].

В настоящее время развитие антидепрессивного эффекта тразодона также связывается с его прямым влиянием на 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы. В 2004 г. итальянские исследователи показали, что блокада тразодоном 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов (в дозах, которые непосредственно не влияют на обратный захват серотонина) снижает активность ГАМК-ергической системы в коре головного мозга, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации внеклеточного серотонина [49] и развитию антидепрессивного действия. В 2007 г. североамериканские исследователи установили, что блокада постсинаптических 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов (через воздействие на промежуточные ГАМК-нейроны) стимулирует высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что приводит к развитию антидепрессивного и прокогнитивного эффектов [1]. Результаты еще одного исследования, проведенного в 2012 г. в Канаде, показали, что применение тразодона способствует активации дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки и норадреналинергических нейронов в голубом пятне благодаря блокаде 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов [33]. Перечисленные открытия стали подтверждением данных, полученных на стыке XX и XXI вв., которые свидетельствовали, что блокада 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов приводит к повышению уровня дофамина в различных областях головного мозга. Ведущие зарубежные психофармакологи, например, S. Stahl и M. Millan, признали надежность этих фактов и их перспективность для дальнейшего изучения [54, 70, 72].

<sup>1</sup> Данилов Д.С. Сравнение эффективности серотонинергических антидепрессантов мультимодального рецепторного действия тразодона и вортиоксетина при лечении больных эндогенной депрессией (мета-анализ двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017; 9 (1): 11–19.

Обобщение данных, полученных за всю историю изучения нейрохимической активности тразодона, в настоящее время позволяет сделать заключение о сложном характере его селективной серотонинергической активности. Признается, что наряду с ингибированием обратного захвата серотонина тразодон обладает способностью стимулировать 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы и блокировать 5HT<sub>2A</sub>- и 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы. Хотя некоторые исследователи (вероятно, пользуясь устаревшими данными) до сих пор относят тразодон к СИОЗС [30 и др.], следует учитывать, что при его применении сила блокады белка-переносчика серотонина уступает силе влияния на ряд серотониновых рецепторов. В 2010 г. на основании обобщения данных литературы канадские [34] и венгерские [26] специалисты пришли к заключению, что сила аффинитета тразодона к различным звеньям серотонинергической системы убывает в ряду: 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы > 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы > белок-переносчик серотонина > 5HT<sub>2C</sub>-рецепторы. Обсуждается роль в развитии антидепрессивного эффекта тразодона способности его метаболита m-CPP влиять на различные подтипы серотониновых рецепторов. Обобщение результатов экспериментальных исследований, представленное в 2009 г. известным американским психофармакологом и психофармакотерапевтом S. Stahl, показало, что сила аффинитета m-CPP к серотониновым рецепторам убывает в ряду: 5HT<sub>2C</sub>- > 5HT<sub>3</sub>- > 5HT<sub>2A</sub>- > 5HT<sub>1B</sub>- > 5HT<sub>1A</sub>- > 5HT<sub>1D</sub>-рецепторы (причем, в отношении большинства этих рецепторов m-CPP проявляет агонистическую активность) [70].

В XXI в. при характеристике особенностей нейрохимического действия тразодона и нефазодона вместо термина «блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов» психиатры из англоязычных стран, а вслед за ними специалисты из неанглоязычных регионов, все чаще стали использовать понятие «Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors» («SARIs») [8, 22, 48, 55, 70 и др.]. К этой группе также были отнесены другие производные фенилпиперазина – этоперидон, мепипразол и лорпипразол [22]. В отличие от понятия «блокаторы 5HT<sub>2</sub>-рецепторов», содержание термина «SARIs» подчеркивало, что представители этой группы антидепрессантов одновременно блокируют 5HT<sub>2</sub>-рецепторы и ингибируют обратный захват серотонина. Во втором десятилетии XXI в. понятие «SARIs» прочно вошло в обиход и стало использоваться в ведущих руководствах по психофармакотерапии [71] наряду с аббревиатурами, которыми обозначались другие группы серотонинергических антидепрессантов – «SSRIs» (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – СИОЗС) и «SPARIs» (Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitors – вилазодон). Однако в настоящее время, вероятно, следует признать, что понятие «SARIs», характеризующее нейрохимическую активность тразодона и нефазодона, является не очень удачным. Оно слишком узко для описания более широкого профиля их нейрохимической активности (например, способности стимулировать 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы), т.е. фактически мультимодальности действия.

## Заключение

Изучение истории создания и исследования нейрохимической активности серотонинергических антидепрессантов свидетельствует о том, что в настоящее время существует целый ряд препаратов, одновременно ингибирующих обратный захват серотонина и прямо воздействующих на серотониновые рецепторы. Первое такое средство – тразодон – было синтезировано в 1967 г. В течение последующих 50 лет эта группа антидепрессантов постепенно расширялась за счет создания этоперидона, нефазодона, вилоксазина и целого ряда экспериментальных средств. Последний мультимодальный серотонинергический антидепрессант – вортиоксетин – был введен в практику в 2013 г. (см. таблицу). Таким образом, «мультимодальность» действия некоторых представителей серотонинергических антидепрессантов не является достижением современного этапа развития психофармакологии.

Несмотря на то что понятие «мультимодальный антидепрессант» в настоящее время обычно используется при описании эффектов вортиоксетина (судя по данным базы PubMed, в 2010–2017 гг. оно было вынесено в названия не менее 25 статей, посвященных этому антидепрессанту), еще до его появления такой термин применялся для характеристики нейрохимической активности тразодона, нефазодона и вилазодона [7, 9, 16, 26, 55, 57, 70]. Причем, уже после создания вортиоксетина некоторые специалисты подчеркивали, что среди других серотонинергических антидепрессантов наиболее широким профилем серотонинергической активности обладает тразодон [26] (в т.ч. учитывая профиль нейрохимической активности его метаболита m-CPP).

Отличительная черта нейрохимической активности селективных серотонинергических антидепрессантов мультимодального действия характеризуется их способностью одновременно ингибировать обратный захват серотонина, блокировать или стимулировать различные подтипы серотониновых рецепторов. Хотя профиль рецепторной активности каждого из этих средств имеет особенности (см. таблицу), все они являются агонистами серотониновых 5HT<sub>1A</sub>-рецепторов. Молекулы всех мультимодальных серотонинергических антидепрессантов схожи по химическому строению, что, очевидно, определяет общность их нейрохимической активности.

В настоящее время популяризуется представление о том, что особенности профиля нейрохимической активности определяют более высокую эффективность и лучшую переносимость терапии мультимодальными серотонинергическими антидепрессантами, по крайней мере, по сравнению с терапией СИОЗС. Однако анализ истории оценки ее эффективности и переносимости свидетельствует, что клинических доказательств такого различия до сих пор не получено. Наиболее надежная доказательная база сформирована только в отношении терапии тразодоном. В отношении высокой

эффективности и лучшей переносимости терапии другими серотонинергическими антидепрессантами с рецепторной активностью она пока довольно слаба.

В современных классификациях антидепрессантов trazodon, nefazodon, vilazodon и vortioxetin относятся к различным подгруппам серотонинергических средств (см. выше). Представленные факты из 50-летней истории серотонинергических антидепрессантов обосновывают рациональность объединения перечисленных препаратов в самостоятельную группу –

«мультимодальные серотонинергические антидепрессанты» или «серотонинергические антидепрессанты, воздействующие на белок-переносчик серотонина и серотониновые рецепторы». Рациональность ее выделения определяется соображением необходимости усовершенствования номенклатуры антидепрессантов на основании современных достижений понимания механизма их нейрхимической активности и создания у широкого круга психиатров представления о схожести эффектов перечисленных средств. ■

### Список литературы<sup>2</sup>

- Alex K.D., Pehek E.A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* – 2007; 113 (2): 296–320.
- Angel I., Taranger M.A., Claustre Y. et al. Anorectic activities of serotonin uptake inhibitors: correlation with their potencies at inhibiting serotonin uptake *in vivo* and 3H-mazindol binding *in vitro*. *Life Sci.* – 1988; 43 (8): 651–6.
- Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J. Med. Chem.* – 2011; 54 (9): 3206–21.
- Barcellona P.S., Fanelli O., Campana A. Teratological study of etoperidone in the rat and rabbit. *Toxicology.* – 1977; 8 (1): 87–94.
- Bradley P.B., Engel G., Feniuk W. et al. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology.* – 1986; 25 (6): 563–76.
- Bryant S.G., Hokanson J.A., Brown C.S. A drug utilization review of prescribing patterns for trazodone versus amitriptyline. *J. Clin. Psychiatry.* – 1990; 51 (Suppl): 27–9.
- Caraci F., Leggio G.M., Salomone S. et al. New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets. *F1000Res.* – 2017; 6: 397.
- Carvalho A.F., Sharma M.S., Brunoni A.R. et al. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature. *Psychother. Psychosom.* – 2016; 85 (5): 270–88.
- Chang T., Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J. Clin. Psychiatry.* – 2010; 71 (8): 971–5.
- Charney D.S., Woods S.W., Goodman W.K. et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J. Clin. Psychiatry.* – 1986; 47 (12): 580–6.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J. Affect Disord.* – 2016; 196: 225–33.
- Cohen M.L., Fuller R.W., Kurz K.D. Evidence that blood pressure reduction by serotonin antagonists is related to alpha receptor blockade in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* – 1983; 5 (5): 676–81.
- Cremers T.I., Giorgetti M., Bosker F.J. et al. Inactivation of 5-HT(2C) receptors potentiates consequences of serotonin reuptake blockade. *Neuropsychopharmacology.* – 2004; 29 (10): 1782–9.
- Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl).* – 1994; 114 (4): 559–65.
- Dawson L.A. The discovery and development of vilazodone for the treatment of depression: a novel antidepressant or simply another SSRI? *Expert Opin Drug Discov.* – 2013; 8 (12): 1529–39.
- DeVane C.L., Grothe D.R., Smith S.L. Pharmacology of antidepressants: focus on nefazodone. *J. Clin. Psychiatry.* – 2002; 63 (Suppl 1): 10–7.
- Dotevall G., Groll E. Controlled clinical trial of mepiprazole in irritable bowel syndrome. *Br. Med. J.* – 1974; 4 (5935): 16–8.
- Dragheim M., Nielsen R.Z. A randomized, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) switched after inadequate response to SSRI or SNRI treatment (NCT01488071) [poster]. NCDEU 53rd Annual Meeting; 2013 May 28–31; Hollywood, FL.
- Dunner D.L., Laird L.K. Comparative safety and tolerability of nefazodone. *J. Clin. Psychiatry.* – 2002; 63 (Suppl 1): 33–36.
- Eison A.S., Eison M.S., Torrente J.R. et al. Nefazodone: preclinical pharmacology of a new antidepressant. *Psychopharmacol Bull.* – 1990; 26 (3): 311–5.
- Fabre L.F. United States experience and perspectives with trazodone. *Clin. Neuropharmacol.* – 1989; 12 (Suppl 1): 11–7.
- Fagiolini A., Comandini A., Catena Dell’Osso M. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* – 2012; 26 (12): 1033–49.
- Fawcett J., Marcus R.N., Anton S.F. et al. Response of anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J. Clin. Psychiatry.* – 1995; 56 (Suppl 6): 37–42.
- Feighner J.P. Review of studies of trazodone at the Feighner Research Institute in ambulatory and hospitalized patients (article in French). *Encephale.* – 1986; 12 Spec No: 243–8.
- Feighner J.P., Boyer W.F. Overview of USA controlled trials of trazodone in clinical depression. *Psychopharmacology (Berl).* – 1988; 95 (Suppl): 50–3.
- Frecska E. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2010; 12 (4): 477–82.
- Fuller R.W., Snoddy H.D., Cohen M.L. Interactions of trazodone with serotonin neurons and receptors. *Neuropharmacology.* – 1984; 23 (5): 539–44.

<sup>2</sup> В списке литературы приведены ссылки на небольшую часть проанализированных первоисточников. За их полным перечнем заинтересованный читатель может обратиться к автору статьи (clinica2001@inbox.ru).

28. Garattini S., De Gaetano G., Samanin R. et al. Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochem Pharmacol.* – 1976; 25 (1): 13–6.
29. Gartlehner G., Gaynes B.N., Hansen R.A. et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* – 2008; 149 (10): 734–50.
30. Gartlehner G., Hansen R.A., Thieda P. et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. *Comparative Effectiveness Review No.7.* (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No.290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
31. Gershon S., Newton R. Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant – trazodone. *J. Clin. Psychiatry.* – 1980; 41 (3): 100–4.
32. Gershon S., Yeragani V.K., Aleem A. Tolerance and pharmacovigilance of trazodone (article in French). *Encephale.* – 1986; 12 Spec No: 249–57.
33. Ghanbari R., El Mansari M., Blier P. Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012; 22 (7): 518–26.
34. Ghanbari R., El Mansari M., Blier P. Sustained administration of trazodone enhances serotonergic neurotransmission: *in vivo* electrophysiological study in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010; 335 (1): 197–206.
35. Haria M., Fitton A., McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging.* – 1994; 4 (4): 331–55.
36. Hellerstein D.J., Flaxer J. Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* – 2015; 10: 49–62.
37. Hingtgen J.N., Hendrie H.C., Aprison M.H. Postsynaptic serotonergic blockade following chronic antidepressive treatment with trazodone in an animal model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1984; 20 (3): 425–8.
38. Horst W.D., Preskorn S.H. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J. Affect Disord.* – 1998; 51 (3): 237–54.
39. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* – 1994; 46 (2): 157–203.
40. Humphrey P.P., Hartig P., Hoyer D. A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci.* – 1993; 14 (6): 233–6.
41. Jenck F., Moreau J.L., Mutel V. et al. Brain 5-HT<sub>1C</sub> receptors and antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1994; 18 (3): 563–74.
42. Jia Y., Zhu H., Leung S.W. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in treating major depressive disorder: a protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* – 2016; 6 (6): 1–6.
43. Kelliny M., Croarkin P.E., Moore K.M. et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Therapeutics Clinical Risk Management.* – 2015; 11: 1193–212.
44. Kelwala S., Stanley M., Gershon S. History of antidepressants: successes and failures. *J. Clin. Psychiatry.* – 1983; 44 (5 Pt 2): 40–8.
45. Li A.A., Marek G.J., Hand T.H. et al. Antidepressant-like effects of trazodone on a behavioral screen are mediated by trazodone, not the metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Eur J. Pharmacol.* – 1990; 177 (3): 137–44.
46. Li G., Wang X., Ma D. Vortioxetine versus duloxetine in the treatment of patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Drug Investig.* – 2016; 36 (7): 509–17.
47. Llorca P.M., Lançon C., Brignone M. et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr. Med. Res. Opin.* – 2014; 30 (12): 2589–606.
48. López-Muñoz F., Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr. Pharm. Des.* – 2009; 15 (14): 1563–86.
49. Luparini M.R., Garrone B., Pazzagli M. et al. A cortical GABA-5HT interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004; 28 (7): 1117–27.
50. Machado M., Iskedjian M., Ruiz I. et al. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006; 22 (9): 1825–37.
51. Maj J., Palider W., Rawlów A. Trazodone, a central serotonin antagonist and agonist. *J. Neural Transm.* – 1979; 44 (3): 237–48.
52. Mann J.J., Friedman E., Georgotas A. et al. The antidepressant effects of trazodone and inhibition of platelet serotonin reuptake. *Commun. Psychopharmacol.* – 1980; 4 (4): 293–301.
53. Marcus R.N., Mendels J. Nefazodone in the treatment of severe, melancholic, and recurrent depression. *J. Clin. Psychiatry.* – 1996; 57 (Suppl 2): 19–23.
54. Millan M.J. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie.* – 2005; 60 (5): 441–60.
55. Nutt D.J. Beyond psychoanalitics – can we improve antidepressant drug nomenclature? *J. Psychopharmacol.* – 2009; 23 (4): 343–5.
56. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [35S]GTPγS binding. *J. Psychopharmacol.* – 2005; 19 (3): 235–41.
57. Osváth P. Current treatment of depression and agitation in the elderly – clinical use of trazodone (article in Hungarian). *Neuropsychopharmacol Hung.* – 2013; 15 (3): 147–55.
58. Owens M.J., Morgan W.N., Plott S.J. et al. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997; 283 (3): 1305–22.
59. Papakostas G.I., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry.* – 2007; 22 (7): 444–7.
60. Patten S.B. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ.* – 1992; 146 (7): 1177–82.
61. Pazzagli M., Giovannini M.G., Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats. *Eur. J. Pharmacol.* – 1999; 383 (3): 249–57.

62. Quock R.M. Effect of trazodone and fluoxetine pretreatment upon fenfluramine- and apomorphine-induced hyperthermia in the rabbit. *Pharmacol. Res. Commun.* – 1977; 9 (8): 737–41.
63. Raatjes B., Dantz B. Trazodone: the forgotten antidepressant. *Psychiatric Annals.* – 2011; 41 (3): 148–157.
64. Raffa R.B., Shank R.P., Vaught J.L. Etoperidone, trazodone and MCP: *in vitro* and *in vivo* identification of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> (antagonistic) activity. *Psychopharmacology (Berl).* – 1992; 108 (3): 320–6.
65. Rakel R.E. The greater safety of trazodone over tricyclic antidepressant agents: 5-year experience in the United States. *Psychopathology.* – 1987; 20 (Suppl 1): 57–63.
66. Remick R.A. Antidepressants: which one? *Can. Fam. Physician.* – 1986; 32: 587–92.
67. Rotzinger S., Bourin M., Akimoto Y. et al. Metabolism of some «second»- and «fourth»-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine. *Cell Mol Neurobiol.* – 1999; 19 (4): 427–42.
68. Silvestrini B. Trazodone and the mental pain hypothesis of depression. *Neuropsychobiology.* – 1986; 15 (Suppl 1): 2–9.
69. Stafford R.S., MacDonald E.A., Finkelstein S.N. National Patterns of Medication Treatment for Depression, 1987 to 2001. *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2001; 3 (6): 232–235.
70. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* – 2009; 14 (10): 536–46.
71. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications* (4<sup>th</sup> ed.). Cambridge: Cambridge University Press. – 2013. – 608 p.
72. Stahl S.M., Lee-Zimmerman C., Cartwright S. et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr. Drug. Targets.* – 2013; 14 (5): 578–85.
73. Stefanini E., Fadda F., Medda L. et al. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sci.* – 1976; 18 (12): 1459–65.
74. Subhash M.N., Srinivas B.N., Vinod K.Y. Alterations in 5-HT<sub>1A</sub> receptors and adenylyl cyclase response by trazodone in regions of rat brain. *Life Sci.* – 2002; 71 (13): 1559–67.
75. Sussman N., Ginsberg D.L., Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry.* – 2001; 62 (4): 256–60.
76. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry.* – 2006; 163 (1): 28–40.
77. Udabe R.U. Clinical experience with a new psychotropic drug trazodone: a review of the literature. *Curr. Ther. Res.* – 1973; 15 (Suppl 10): 755–763.
78. Valeri P., Angelucci L. Inhibition of monoamine uptake in brain by etoperidone (abstracts). 18th National Congress of the Italian Society of Pharmacology. 1st USSR-Italian Joint Meeting. Italy, Modena. – 1976: 137.
79. van Laar M.W., Volkerts E.R., Verbaten M.N. et al. Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology (Berl).* – 2002; 162 (4): 351–63.

Таблица. Мультимодалные серотонинергические антидепрессанты и их некоторые метаболиты

Представитель, страна и компания-создатель	Год разрешения для применения <sup>a</sup>	Профиль активности к 5HT-рецепторам <sup>b</sup>	Химическое название <sup>c,d</sup>
Тразодон, Италия, Angelini	1971	5HT <sub>1A</sub> -, 5HT <sub>1D</sub> -, 5HT <sub>2A</sub> -, 5HT <sub>2B</sub> -, 5HT <sub>2C</sub> -	2-(3-[4-(3- <b>хлорфенил</b> )пиперазин-1-ил]пропил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он
Этоперидон, Италия, Angelini	1976	5HT <sub>1A</sub> -, 5HT <sub>2A</sub> -	2-(3-[4-(3- <b>хлорфенил</b> )пиперазин-1-ил]пропил)-4,5-диэтил-1,2,4-триазол-3-он
Нефазодон, США, Bristol-Myers	1994	5HT <sub>1A</sub> -, 5HT <sub>2A</sub> -, 5HT <sub>2C</sub> -	1-(3-[4-(3- <b>хлорфенил</b> )пиперазин-1-ил]пропил)-3-этил-4-(2-феноксипропил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он
Вилазодон, Германия, Merck KGaA	2011	5HT <sub>1A</sub> -	5-(4-[4-(5-циано-1H-индол-2-ил)бутил]пиперазин-1-ил)бензофуран-2-карбоксамид
Вортиоксетин, Дания, Lundbeck	2013	5HT <sub>1A</sub> -, 5HT <sub>1B</sub> -, 5HT <sub>1D</sub> -, 5HT <sub>3</sub> -, 5HT <sub>7</sub> -	1-[2-(2,4-диметил-фенилсульфанил)-фенил]пиперазин
m-CPP (метаболит тразодона, этоперидона и нефазодона)	–	5HT <sub>1A</sub> -, 5HT <sub>1B</sub> -, 5HT <sub>1D</sub> -, 5HT <sub>2A</sub> -, 5HT <sub>2B</sub> -, 5HT <sub>2C</sub> -, 5HT <sub>3</sub> -, 5HT <sub>7</sub> -	1-(3-хлорфенил)пиперазин

**Примечания:** а – по данным EMA (European Medicines Agency) и FDA (US Food and Drug Administration); б – 5HT-рецепторы, к которым перечисленные антидепрессанты проявляют аффинитет в наномолярных концентрациях; в – в соответствии с номенклатурой IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry); д – жирным шрифтом с нижним подчеркиванием в химических названиях выделены обозначения основных частей молекул антидепрессантов. Сравнение показывает, что все перечисленные антидепрессанты очень близки между собой по химическому строению и фактически являются представителями одной химической группы.

# Остеохондроз позвоночника: этиология, патогенез, диагностика и лечение



**В.В. Скворцов**, С.К. Мирзоян, А.В. Кулинич  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Боль в пояснице возникает приблизительно у 60–85% людей зрелого и пожилого возраста. Основной причиной данной патологии является остеохондроз позвоночника. Хронические боли в пояснице, продолжающиеся более 3 месяцев, затрагивают приблизительно 15–45% населения. Для этой группы пациентов влияние остеохондроза на качество жизни и экономическое благосостояние довольно значительно. Несмотря на высокую распространенность боли в пояснице у населения в целом, диагностический подход и терапевтические варианты разнообразны и часто непоследовательны, что приводит к росту издержек и трудности сбора статистики на всей территории страны, также это приводит к задержке лечения остеохондроза.**

**Ключевые слова:** *остеохондроз, позвоночник, боли в пояснице.*

## **Osteochondrosis of the spine: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment**

Skvortsov V.V., Mirzoyan S.K., Kulinich A.V.

VSMU

Back pain occurs in approximately 60-85% of people in the mature and elderly. The main cause of this pathology is the osteochondrosis of the spine. Chronic low back pain lasting more than 3 months, affects approximately 15-45% of the population. For this population, the impact of osteochondrosis on quality of life and economic well-being is significant. Despite the high prevalence of lower back pain in the general population, the diagnostic approach and therapeutic options are diverse and often inconsistent, leading to increased costs and difficulties in collecting statistics throughout the country. This also leads to a delay in the treatment of osteochondrosis.

**Key words:** *osteochondrosis, spine, back pain.*

### **Введение**

При остеохондрозе позвоночника происходит дистрофия межпозвоночного диска, что в дальнейшем может привести к тому, что они становятся более плоскими и менее упругими, что отрицательно сказывается на их функции. Также в фиброзном кольце появляются радиальные трещины при нагрузке на позвонки. Все это приводит к уменьшению расстояния между позвонками и их смещению относительно друг друга.

Также остеохондроз позвоночника представляет собой патологический процесс, при котором происходит образование множества концевых остеофитов, происходит сужение дискового пространства,

возникает вакуум-феномен в позвоночном канале и реактивные изменения тел позвонков. Если остеофиты выступают в спинномозговой канал или межпозвоночное пространство, эти костные образования могут сжимать нервы с образованием радикулопатии или спинального стеноза. Более того, эти костные выступы могут ограничивать подвижность позвоночника и вторгаться в другие органы или ткани.

Наиболее часто при остеохондрозе позвоночника поражаются шейные и поясничные отделы позвоночника из-за их большой подвижности и, следовательно, большей функциональной нагрузке. Грудной отдел, надежно фиксиро-

ванный ребрами и поэтому малоподвижный, редко страдает от данного патологического процесса.

### **Этиология**

Остеохондроз является полиэтиологичным заболеванием, для объяснения которого предложено множество теорий развития остеохондроза, такие как: аутоиммунная, механическая, изменения возрастного метаболизма и многие другие. Ни одна из этих теорий не дает нам полный ответ о природе остеохондроза, они скорее дополняют друг друга. Большинство экспертов согласны, что важную роль в развитии остеохондроза играет наследственность, однако это не уменьшает роль приобретенных фак-

торов и именно среди них клиницисту требуется найти первопричину, которая привела к сложной цепочке различных изменений [1, 2].

Наиболее обоснованной является теория, которая предполагает первопричиной остеохондроза ишемический фактор. Это подтверждается данными, которые были получены при исследовании кровоснабжения позвоночника. Была установлена четкая связь между уменьшением общей площади просвета поясничной и средней крестцовой артерии и распространением остеохондроза в поясничном отделе.

Также при остеохондрозе поясничного отдела были выявлены множественные мальформации сосудов, кровоснабжающих эту область. К ним можно отнести множественные изгибы, шунты между артериями и венами и сужение сосудов. Все это приводит к недостаточному кровоснабжению диска, при этом нарушается равновесие между синтезом и разрушением его функциональных составляющих [3].

### Патогенез

Высокая частота одновременных дегенеративных изменений межпозвонкового диска, тел позвонков и связанных с ним суставов предполагает прогрессирующий и динамический механизм, при этом взаимозависимые изменения происходят вторично с сужением дискового пространства. Считается, что межпозвоночные диски подвергаются тому, что Киркалди Уиллис и Бернард назвали «дегенеративным каскадом» состоящим из трех перекрывающихся фаз, которые могут продолжаться в течение десятилетий. В фазе I (фазу дисфункции) происходят начальные эффекты повторяющейся микротравмы с развитием периферических болезненных разрывов фиброзного кольца и связанного с ним разделения концевых пластин, что может поставить под угрозу доставку питательных веществ в диск и удаление отходов

жизнедеятельности. Такие разрывы могут сливаться, образуя радиальные трещины, которые увеличивают риск развития протрузии диска, и способствуют уменьшению жидкой части диска, что приводит к дегенеративным изменениям и уменьшению высоты диска. Трещины могут вдаваться в сосудистую ткань и нервные окончания, увеличивая болевой синдром. Фаза II (фаза неустойчивости) характеризуется потерей механической целостности, с прогрессирующими дисковыми изменениями, резорбцией, внутренним разрушением и дополнительными кольцевыми разрывами в сочетании с дальнейшей дегенерацией, которая может вызывать подвывих и нестабильность. Во время фазы III (фаза стабилизации) продолжающееся сужение дискового пространства и фиброз происходят вместе с образованием остеофитов и междискового мостика [4].

Дальнейшая механическая прогрессия основывается на этом дегенеративном каскаде межпозвонкового диска, что объясняет другие дегенеративные изменения осевого позвоночника. Существует несколько последствий сужения дискового пространства. Прилегающие ножки позвонков сближаются с сужением межпозвонкового пространства по вертикали. Возникающая слабость продольных связок из-за их умеренной избыточности позволяет выпирать желтой связке и возникает нестабильность позвонков.

Из-за увеличения подвижности позвонка может возникнуть подвывих верхнего суставного отростка, при этом произойдет сужение переднезаднего размера спинномозгового канала и каналов, в которых проходят верхние корешки спинномозговых нервов. Также из-за слабости связочного аппарата возникают изменения в нагрузке на различные отделы позвонка, что влияет на образование остеофитов и гипертрофию суставных поверхностей как на нижних, так и на верхних суставных отростках, при этом остеофиты могут вдаваться

в спинномозговой канал и межпозвоночное пространство. Косой наклон суставных отростков может также вызвать ретроспондилолистез, в результате чего происходит первичное вовлечение позвоночного канала, нервных корешков и межпозвонкового канала [5].

Биохимические исследования механизма образования остеофитов подтверждают вышеуказанный процесс. Считается, что остеофит образуется из надкостницы через пролиферацию периферического суставного хряща, который впоследствии подвергается эндохондральной кальцификации и оссификации. Изменение механической силы и силы давления, а также изменения кровоснабжения и динамического давления жидкости оказываются важнейшими факторами в образовании остеофитов. Мезенхимальные стволовые клетки синовиальной поверхности или периостия являются вероятными предшественниками, с синовиальными макрофагами и средой факторов роста и молекулами внеклеточного матрикса, действующими как вероятные медиаторы в этом процессе [6].

### Клиника

Боль в различных отделах позвоночника в месте дегенеративных изменений не удивительна, поскольку болевые рецепторы были обнаружены на суставных поверхностях отростков позвонков, межпозвоночных дисках, крестцово-подвздошных суставах, нервной ткани и миофасциальных структурах внутри осевого позвоночника. Эти дегенеративные анатомические изменения могут завершиться клиникой спинального стеноза или сужением в спинномозговом канале путем прогрессирующего вставания остеофитов, гипертрофии нижнего суставного отростка, грыжи диска, выпирания желтой связки, или спондилолистеза. В результате возникают болевые симптомы, охватываемые термином нейрогенной хромоты (синдром Шарко). Он может включать (в различной степени) боль в пояснице,

боль в ногах, а также онемение и моторную слабость нижних конечностей, которые ухудшаются при вертикальном положении и при ходьбе, а улучшаются при сидячем и лежащем положении.

Клинические проявления радикулопатии могут исходить из многих источников, большинство из которых можно объяснить дегенеративным процессом. Пропалс диска может влиять на нисходящие корешки «конского хвоста», корешки спинальных нервов, выходящих из своих каналов в позвонке. Остеофиты аналогичным образом могут воздействовать на все те же нервные структуры, что были описаны выше. Гипертрофические изменения в суставном отростке могут влиять на нервные корешки в верхнем канале, дуральном мешке или до выхода из следующего межпозвонкового пространства в зависимости от их проекции [7].

### Диагностика

Первоначальное обследование пациентов с болью в пояснице начинается со сбора анамнеза заболевания и жизни, а также тщательного физического и неврологического обследования с соответствующими типами тестов. Эти первые этапы обследования осложняются субъективностью жалоб пациентов, страдающих от хронической боли, и присущей этой патологии трудностью изолировать интересующую нас анатомическую область во время провокационных тестов без влияния соседних областей.

Радиографические исследования, будь то простая рентгенография, компьютерная томография, компьютерная томография с миелографией или МРТ, могут служить подтверждающими доказательствами для поиска и локализации дегенеративного поражения или области сжатия нервов. Однако визуализация – это несовершенный метод, определяющий основную причину поясничных болей только у 15% пациентов с остеохондрозом при отсутствии явной дисковой грыжи или неврологического дефицита. Кроме того, отсутствует

четкая корреляция между серьезностью симптомов и степенью анатомических или радиографических изменений. Хотя существуют корреляции между числом и степенью остеофитов и болями в спине, распространенность дегенеративных изменений среди бессимптомных пациентов лежит в основе трудности, связанной с клинической значимостью наблюдаемых радиографических изменений у пациентов с остеохондрозом [8].

Симптомы компрессии нервных волокон, выясненные субъективно при сборе анамнеза болезни, могут быть подтверждены электромиографическими исследованиями нервной проводимости. Диагностические инъекции могут способствовать локализации путем выделения и обезболивания раздраженных нервных корешков (посредством эпидуральной анестезии) или путем блокирования подозреваемых болевых рецепторов в суставах отростков позвонка, крестцово-подвздошных суставах или дискового пространства (под контролем дискографии).

### Лечение

Учитывая ограниченную способность изолировать причинные источники хронической боли при остеохондрозе позвоночника, существуют небольшие разногласия относительно окончательного подхода к лечению. Практические различия в лечении с помощью консервативных и инвазивных подходов существуют между практикующими врачами по всей стране. Есть несколько вариантов лечения хронических болей в спине. Рассмотрим две наиболее распространенные категории: физиотерапию и фармакотерапию.

### Лечебная физкультура

Комплексы физических упражнений до сих пор остаются одной из важнейших основ консервативной терапии остеохондроза. Обычно комплексы включают в себя аэробные упражнения, упражнения на укрепление мышц и на растяжку. Значительные изменения в режиме, интенсивности и частоте пред-

писанных программ представляют проблемы для оценки эффективности среди пациентов. Среди пациентов, страдающих хроническими болями симптомами, наблюдались небольшие, но статистически значимые улучшения в отношении уменьшения боли и функционального улучшения. Такие результаты дополняются другими консервативными подходами, включая НПВС, мануальную терапию и ежедневную физическую активность [9].

### Чрескожная электрическая стимуляция нерва

Данный метод представляет собой физиотерапевтический метод, суть которого состоит в том, что с помощью электродов на поверхности кожи обеспечивают электрическую стимуляцию периферических нервов в попытке облегчить боль неинвазивно. Такие устройства широко доступны в амбулаторных лечебных учреждениях.

### Поясничные корсеты

Поясничные корсеты могут облегчить жизнь пациентам, страдающим хроническими болями в пояснице. Корсеты могут быть жесткими и полужесткими, предназначены для ограничения движения позвоночника, стабилизации, исправления деформации.

### Мобилизация по Мейтланду для позвоночника

Мобилизация по Мейтланду для позвоночника – это метод мануальной терапии, который включает в себя медленные и постепенные манипуляции с суставами позвоночника за пределами привычного, но не анатомического диапазона движения. Причиной эффективности терапии служит: высвобождение захваченных синовиальных складок, релаксацию напряженных мышц, нарушение суставной или перипартикулярной адгезии, разблокирование сегментов движения, которые подверглись непропорциональному смещению, редукция пропалса диска, смещение мелких структур в су-

ставной поверхности, механическое раздражение рецепторов соединительных волокон, изменение нейрофизиологической функции, устранение или уменьшение мышечного спазма.

Имеющиеся исследования относительно эффективности данного метода в лечении хронической боли при остеохондрозе позвоночника позволяют говорить, как о краткосрочном, так и долгосрочном уменьшении боли, а также краткосрочном функциональном улучшении [10].

### Массаж

Массаж при остеохондрозе позвоночника, по-видимому, дает некоторое облегчение боли у пациентов. Однако он оказался менее эффективным, чем чрескожная электрическая стимуляция нерва, мобилизация позвоночника по Мейтланду, акупунктура и другие релаксационные практики. Однако данный метод терапии очень популярен у определенных групп пациентов, что следует учитывать при подборе терапии.

### Медикаментозная терапия

Усилия, направленные на борьбу с болью и отеком, сведение к минимуму риска инвалидности и улучшение качества жизни при остеохондрозе часто требуют лекарственного дополнения физиотерапии. Была изучена эффективность различных препаратов в лечении боли при остеохондрозе, вторичной по отношению к дегенеративным процессам. Тем не менее, до сих пор нет четкого консенсуса в отношении золотого стандарта подхода к фармакологическому купированию болевого синдрома.

### НПВС

НПВС широко рассматриваются как подходящая первая ступень в лечении болевого синдрома, обеспечивающая болеутоляющий и противовоспалительный эффекты. Имеются адекватные данные, демонстрирующие эффективность в снижении хронической боли, причем использование обычно ограни-

чивается жалобами на желудочно-кишечный тракт.

Эффективным, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике представителем НПВС является Кетонал® (кетопрофен), который доказал свою эффективность при остеохондрозе. Препарат представляет собой производное пропионовой кислоты, которое за счет угнетения активности циклооксигеназы 1-го и 2-го типов реализует свое противовоспалительное и противоболевое действие.

Также Кетонал® имеет ряд специфических свойств. Так, благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, помимо периферического, он способен оказывать центральный анальгетический эффект. Особо следует подчеркнуть отсутствие повреждающего действия на хрящевую ткань, что часто осложняет применение других НПВС при длительном лечении. Также Кетонал® не обладает гепатотоксическим действием, что несомненно, представляет интерес при проведении комбинированного лечения, требующего назначения нескольких препаратов у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, обезболивающий эффект Кетонала не носит прямого дозозависимого характера.

Итогом многочисленных клинических исследований явился факт установления высокой эффективности Кетонала при острых болях при остеохондрозе. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, в которых противовоспалительная эффективность кетопрофена сравнивалась с традиционно применяемыми НПВП, свидетельствуют о его достаточной эффективности и хорошей переносимости. Важно, что применение кетопрофена позволяет достоверно сократить сроки лечения, быстрее купировать обострение остеохондроза, обеспечивает более раннее расширение двигательного режима, что, в итоге приводит к повышению качества жизни больных.

Важно, что Кетонал® выпускается в виде различных лекарственных форм – для парентерального

введения, перорального применения, в виде ректальных суппозиторий, а также в формах для наружного местного применения. Несомненный интерес представляет лекарственная форма Кетонал® дуо, которая характеризуется способностью обеспечивать адекватную концентрацию препарата в крови. В ее состав входят гранулы, высвобождающие препарат из таблеток с разной скоростью: одни – медленно, обеспечивая быстрое наступление обезболивающего эффекта, другие, с определенными химическими и физико-химическими особенностями, – постепенно и в более поздние сроки.

Благодаря этому обеспечивается возможность поддержания стабильной и предсказуемой концентрации препарата в крови на протяжении 20–24 ч., что, несомненно, отличает Кетонал® дуо от традиционно применяемых лекарственных форм, требующих 2–3-кратного приема в течение суток. Важно, что Кетонал® дуо может назначаться пациентам, которые получают лечение в амбулаторных условиях, продолжая свою трудовую деятельность, при этом имея ограниченные возможности для регулярного применения препарата в течение суток.

Также важно, что уменьшение кратности приема препарата на протяжении суток (однократный прием) ассоциирован с повышением приверженности больного к лечению. В целом многообразие форм выпуска Кетонала обеспечивает возможность индивидуализированного лечения, в зависимости от интенсивности и характера остеохондроза, а также конкретных условий проведения терапии (амбулаторная, стационарная), предпочтения больного тех или иных лекарственных форм. Такое разнообразие лекарственных форм позволяет реализовать принцип ступенчатой терапии. Например, при остром остеохондрозе, требующем экстренного купирования боли, целесообразно парентеральное введение препарата, способное обеспечить быстрое наступление эффекта.

# КЕТОНАЛ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ  
И ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ  
ДЕЙСТВИЕ

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

### РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ревматоидный артрит • серонегативные спондилоартриты
- подагра, псевдоподагра • остеоартрит
- внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава)

### БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

- послеоперационный • альгодисменорея
- боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями



ДЕЙСТВИЕ НАЧИНАЕТ  
ПРОЯВЛЯТЬСЯ  
**ЧЕРЕЗ 20 МИНУТ**  
ПОСЛЕ ПРИЕМА

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ  
ДЕЙСТВИЯ КЕТОНАЛ ДУО  
ДОСТИГАЕТ  
**18-20 ЧАСОВ**



# КЕТОНАЛ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ  
И ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ  
ДЕЙСТВИЕ

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗИРОВКИ	ПРИМЕНЕНИЕ	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОЗРАСТУ
КЕТОНАЛ® ДУО, капсулы, 150 мг	по 1 капсуле 1 раз в день	Взрослые и подростки старше 18 лет

**Торговое название:** Кетонал® ДУО. **Международное непатентованное название:** Кетопрофен. **Лекарственная форма:** Капсулы с модифицированным высвобождением 150 мг. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит; серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит); подагра, псевдоподагра; остеоартрит; внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава). Болевой синдром: послеоперационный; альгодисменорея; боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями. **Способ применения и дозы:** Капсулы Кетонал® ДУО следует глотать, запивая полным стаканом воды, можно также запивать молоком. Стандартная доза составляет одна капсула Кетонала® ДУО (150 мг) один раз в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **Побочные действия:** Часто: диспептические явления, снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли. **Противопоказания:** Индивидуальная повышенная чувствительность к кетопрофену или любому вспомогательному компоненту препарата; пациентам с историей ринита, бронхоспазма, астмы, аллергической сыпи или аллергических реакций, вызванных приемом кетопрофена или подобных действующих веществ, таких как другие нестероидные противовоспалительные препараты или салицилаты (например, такие как ацетилсалициловая кислота); тяжелая сердечная недостаточность; для лечения послеоперационной боли в случае хирургического аорто-коронарного шунтирования; пациентам с хронической диспепсией в анамнезе; пациентам с пептической язвой в активной форме, или любой историей желудочно-кишечного кровотечения, образования язв или прободения; кровотечения (желудочно-кишечные, церебро-васкулярные или другие активные кровотечения); склонность к кровотечениям; выраженные нарушения функций печени или почек; нарушения со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции); пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы или нарушением всасывания глюкозы или галактозы (содержит лактозу); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** Одновременный прием антацидных или других лекарственных препаратов, уменьшающих кислотность желудочного сока, не оказывает влияния на скорость и объем всасывания препарата. Кетонал® ДУО уменьшает действие диуретиков и гипотензивных средств, и увеличивает действие пероральных гипогликемических препаратов и некоторых противосудорожных препаратов (фенитоин). Кетонал® ДУО может уменьшать эффективность мифепристона. Прием НПВС нужно начинать не ранее, чем через 8-12 дней после отмены мифепристона. Кетонал® ДУО не должен назначаться совместно с другими НПВП и салицилатами. **Особые указания:** Нестероидные противовоспалительные препараты, включая Кетонал® ДУО, обладают агрессивным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и длительное, бесконтрольное применение этих препаратов может привести к развитию язвы желудка. С особой осторожностью кетопрофен стоит назначать пациентам с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе. Прием кетопрофена может ухудшить фертильность и не рекомендуется для женщин, которые хотят забеременеть.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: В случае возникновения головокружения, пространственной дезориентации, сонливости, расфокусированного зрения или судорог не следует вести транспорт или управлять потенциально опасными механизмами. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

PK-LS-5N®003761 от 23.09.2016, без ограничения срока действия

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан,  
г. Алматы, ул. Луганского 96 (старый адрес), ул. Курмангазы, 95 (новый адрес с 09.01.2018 г.).  
Тел.: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47.

E-mail: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com).

8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

**SANDOZ** A Novartis  
Division

При наличии болей при остеохондрозе слабой и умеренной интенсивности возможно применение энтеральных лекарственных форм Кетонала, которые характеризуются сочетанием достаточного клинического эффекта и хорошей переносимости. Следует также отметить возможность применения и накожных лекарственных форм Кетонал, применение которых способно обеспечить максимальную локальную (в месте нанесения) концентрацию препарата при минимизации его системного действия. Таким образом, Кетонал® (кетопрофен), как препарат, обладающий благоприятным терапевтическим профилем, может широко использоваться в возрастной когорте пациентов с различными вариантами остеохондроза [11].

### Опиоидные препараты

Опиоидные препараты можно рассматривать как альтернативную или дополнительную терапию для пациентов, страдающих от нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта или недостаточного купирования боли при лечении НПВС. Практика назначения опиоидов для пациентов с хронической болью при остеохондрозе позво-

ночника широко варьируется от 3 до 6% в различных литературных исследованиях. Пациенты склонны сообщать о большем расстройстве/страданиях и более высоких показателях функциональной инвалидности. Два мета-анализа свидетельствуют о скромной краткосрочной пользе применения опиоидов для лечения хронической боли при остеохондрозе, также следует помнить о возникновении толерантности и злоупотреблениях, связанных с долгосрочным использованием наркотиков у этой группы пациентов [12].

### Антидепрессанты

Использование антидепрессантов для лечения болевого синдрома при остеохондрозе также было изучено с учетом их предлагаемой обезболивающей ценности при низких дозах и двойной роли в лечении коморбидной депрессии, которая сопровождает данное заболевание, и может отрицательно влиять как на сон, так и на чувствительность боли. В двух отдельных обзорах имеющейся литературы были найдены доказательства уменьшения боли при применении антидепрессантов, но они не оказывают существенного влияния на функционирование [13].

### Заключение

Остеохондроз позвоночника – сложное для диагностики и лечения заболевание. Его определения широко варьируются в различных источниках. Кроме того, из-за отсутствия единой этиологической теории развития остеохондроза в настоящее время отсутствует конкретный подход к его диагностике и лечению, основанный на золотом стандарте, несмотря на значительные исследовательские усилия по разработке консервативных и инвазивных методов лечения болевого синдрома и замедления прогрессирования заболевания. Учитывая широкую распространенность данной патологии у населения и ее социально-экономические последствия, эта область будет по-прежнему оставаться важной исследовательской направленностью. Одной из важнейших задач в лечении остеохондроза является купирование болевого синдрома. С этой целью могут использоваться широкий спектр лекарственных препаратов. Наиболее подходящей терапией первой ступени являются НПВС, в частности препарат «Кетонал® дуо». Также могут быть использованы физиотерапия и мануальная терапия. ■

### Список литературы

1. Ананьева, Л.П. Боли в нижней части спины в практике ревматолога — локальная терапия версатисом / Л.П. Ананьева, Е.Ю. Панасюк, Л.Н. Денисов, А.В. Кузин // Справочник поликлинического врача. 2007. - № 9. - С. 45-49.
2. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, клиника, лечение) / В.А. Епифанов, А.В. Епифанов. М.: МЕД пресс-информ, 2008. - 272 с.
3. Кинзерский А.Ю. Ультразвуковая диагностика остеохондроза позвоночника. / А.Ю. Кинзерский. Челябинск: Рекпол, 2007. - 144 с.
4. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2007;10(1):7-111.
5. Котельников Г.П. Справочник ортопедии. / Г.П. Котельников, А.П. Чернов. М.: Медицина, 2005. - 356с
6. Кукушкин М.Л. Невропатическая боль у пациентов с хроническими болями в спине. / М.Л. Кукушкин // Боль. 2008. - № 3. - С.46-51.
7. Ю.Ананьева Л.П. Проблема боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Обозрение мат. 12 Всемирного конгресса по боли Текст. / Л.П. Ананьева // Боль. 2009. - № 1(22). - С.39-43.
8. Ветрилэ С.Т. Диагностика и лечение неспецифических воспалительных заболеваний позвоночника / С.Т. Ветрилэ, А.К. Морозов, Д.А. Колбовский // Сб. тезисов докладов 8-го съезда травматологов-ортопедов России. Самара, 2006.-С.671.
9. Гурленя А.М. Физиотерапия в неврологии Текст. / А.М. Гурленя, Г.Е. Багель, В.Б. Смычек. М.: Мед. лит., 2008. - 296с.
10. Касаткин Д.С. Место селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии острой и хронической боли. / Д.С. Касаткин // Боль. 2008. - С. 33-34.
11. Епифанов В.А. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника / В.А. Епифанов, А.В. Епифанов. М.: МЕД пресс-информ, 2008. - 384 с.: ил.
12. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med*. 2007;146 (2):116-27.

10.21518/2079-701X-2017-20-65-67

# Нейропатическая боль абдоминальной локализации



С.А. Баранов – к.м.н., В.М. Нечаев – к.м.н.  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, г. Москва

Боль в животе разнородна по своему происхождению (висцеральная, отраженная, центрально-опосредованная, сенестопатии, нейропатическая). Нейропатическая абдоминальная боль мало знакома терапевтам. Она имеет свои клинические особенности: гипералгезия (аллодиния), гигромания, сочетание с вегетативной дисфункцией. На передней брюшной стенке определяются болевые триггерные точки и положительный симптом Карнетта. Устранение нейропатической абдоминальной боли достигается посредством курсового применения комбинации лекарственных средств (местные анестетики, неопиоидные анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты), а при недостаточной их эффективности показано хирургическое вмешательство (удаление терминальных отделов межреберных нервов в области прямой мышцы живота). Эффективность подобного комплексного лечения достигает 73%.

**Ключевые слова:** нейропатическая абдоминальная боль, комплексный регионарный болевой синдром, аллодиния.

S.A. Baranov – PhD in Medicine, V.M. Nechaev – PhD in Medicine  
Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

## Neuropathic abdominal pain

The abdominal pain is diverse on the parentage (visceral, reflected, central-mediated, senestopathias, neuropathic). The neuropathic abdominal pain is a little familiar to therapists. It has the clinical features: an allodynia (hyperalgesia), a hygromania, a combination to vegetative dysfunction. On a forward abdominal wall painful trigger points and a positive Carnett's symptom are defined. Elimination of a neuropathic abdominal pain is reached by means of course application of a combination of medical products (local anaesthetics, non-opioid analgetics, anticonvulsants, antidepressants), and at their insufficient efficiency the surgical intervention (excision of terminal departments of intercostal nerves in the field of a direct muscle of a stomach) is shown. Efficiency of similar complex treatment reaches 73%.

**Keywords:** neuropathic abdominal pain, complex regional pain syndrome, allodynia.

Абдоминальная боль есть один из ключевых симптомов в гастроэнтерологии, анализ которого в большинстве случаев позволяет не только сформулировать своевременный правильный диагноз, но и оценить результаты лечения.

По своему происхождению боль в животе неоднородна. У большинства пациентов болевые ощущения имеют висцеральное происхождение, то есть обусловлены непосредственным поражением органов брюшной полости. Клинические

признаки висцеральных болей достаточно характерны и хорошо известны: 1) их эпицентр в целом соответствует проекции пораженного органа; 2) боль возникает или усиливается после нагрузки на пораженный орган (прием пищи) и уменьшается «в покое» (голодание<sup>1</sup>, дефекация); 3) боль иррадирует в зоны Захарьина-Геда для пораженного органа (правое плечо и правая лопатка при заболеваниях желчного пузыря); 4) сочетается с другой гастроэнтерологической симпто-

матикой (тошнота, борборигмы, изжога и пр.); 5) вышеописанные признаки качественно статичны, то есть наблюдаются практически без качественных изменений до наступления ремиссии; 6) прием специализированных гастроэнтерологических препаратов (антисекреторные средства, миотропные спазмолитики, холинолитики, антациды) оказывает на висцеральную боль отчетливый положительный клинический эффект. Следует подчеркнуть, что эти 6 клиниче-

<sup>1</sup> Исключение составляет язвенная гастродуоденальная боль, появляющаяся на голодный желудок и уменьшающаяся после приема пищи.

ских особенностей присущи в первую очередь висцеральным болям неонкологического генеза (non-cancer pain).

Отраженные боли в животе наблюдаются примерно у 1% населения и имеют своим субстратом заболевания грудной полости и позвоночника. Так, например, при инфаркте миокарда нижнедиафрагмальной локализации могут наблюдаться боли в эпигастрии. Для идентификации абдоминальных болей как отраженных необходимо помнить, что, во-первых, они лишены признаков висцеральных болей, и, во-вторых, у таких пациентов всегда выявляется симптоматика причинного заболевания. В случае инфаркта миокарда это будут одышка, снижение артериального давления, характерные изменения на ЭКГ и в анализах крови.

Висцеральные и отраженные боли в животе по своему патогенезу относятся к разряду ноцицептивных, то есть возникающих при воздействии повреждающего фактора на болевые рецепторы.

Функциональные абдоминальные боли встречаются у 0,5–2,0% населения. К настоящему моменту их патогенез изучен недостаточно. В соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра (2016) они входят в группу функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) под литерой H2 и определяются как нарушение взаимодействия «кишка – головной мозг» (disorders of gut – brain interaction). Непременным условием положительного диагноза синдрома функциональной абдоминальной боли (СФАБ) является отсутствие явной его причины, а именно каких-либо «органических заболеваний и структурных нарушений органов брюшной полости», а также психических заболеваний. Авторы Римских критериев IV осознают всю неоднозначность термина «функциональный» и рекомендуют по возможности избегать его, частично построив свою классификацию по принципу ор-

ганопатологии. Например, термин СФАБ заменен ими на «центрально-опосредованную абдоминальную боль» (литера D), к которой они причисляют и боли в животе с известной этиологией («опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия», литера D2) [1–3]. Таким образом, центрально-опосредованная абдоминальная боль представляет собой один из вариантов психогении.

Другой разновидностью психогении являются сенестопатии, то есть тягостные, неприятные ощущения (в том числе болевые), локализуемые на поверхности тела или во внутренних органах, лишенные предметности (чем отличаются от висцеральных галлюцинаций<sup>2</sup>) и возникающие в отсутствие объективного патологического процесса в месте их локализации. Сенестопатии входят в структуру ипохондрического бреда, депрессивного синдрома, синдрома психического автоматизма. Они характеризуются появлением необычных ощущений у больного («печень чешется»), имеют свое индивидуальное течение с частой сменой локализации и характера. Сенестопатические боли могут локализоваться и в животе. Они также вычурны и необычны. Подобные боли, как правило, характеризуются выраженной эмоциональной окраской («невыносимые, дикие, рвущие, животные, сумасшедшие»). Некоторым пациентам кажется, что обычная физическая боль переносится гораздо легче, чем сами сенестопатии. Поскольку в их патогенезе участвуют различные психические функции человека, они далеко выступают за рамки обычных нарушений чувствительности [4].

Висцеральные, отраженные и центрально-опосредованные боли в животе включены в круг интересов врачей-интернистов (гастроэнтерологов). Сенестопатии – прерогатива психиатров. Интерпретируя весь спектр абдоминальных болевых ощущений, врачи данных специализаций стараются не выходить

за пределы своей компетенции, что вполне естественно, но не всегда оправданно, поскольку существует еще один тип болей в животе. Это нейропатические боли. Их происхождение вызвано не раздражением болевых рецепторов, а непосредственным органическим поражением нервной системы (периферические нервы, корешки, сплетения, задние рога и столбы спинного мозга, ствол, таламус, большие полушария головного мозга). При этом в патологический процесс вовлекаются проводящие пути (спиноталамический, спиноретикулярный, спинозэнцефалический и спиноцervикальный). Патофизиологической основой нейропатической боли является нарушение генерации потенциалов в поврежденном нерве и тормозного контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральных структурах мозга. Одним из основных механизмов невропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон [5].

В зависимости от локализации различают периферическую и центральную нейропатическую боль. Первая своим морфологическим субстратом имеет периферическую полинейропатию (диабетическую, алкогольную, демиелинизирующую), компрессию корешка или травму нерва. Примером периферической нейропатической боли является так называемый синдром ущемления передних кожных нервов (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome, ACNES). Он развивается в послеоперационном периоде вследствие «ущемления» нервных окончаний 7–12 грудных межреберных нервов в шовной области брюшных мышц и проявляется выраженной локальной болью в животе. Данный синдром редко диагностируется, хотя встречается у 1 из 2000 пациентов [6]. Центральная нейропатическая боль развивается при поражении спинного мозга, ствола мозга, зрительного бугра и коры больших по-

2 Висцеральные галлюцинации – ощущение наличия во внутренних органах человека посторонних предметов, чаще живых существ: змей, лягушек, гвоздей, радиопередатчиков и так далее.

лушарий (компрессионная, сосудистая, демиелинизирующая или ВИЧ-обусловленная миелопатия, опухоль, фуникулярный миелоз, боль при болезни Паркинсона) и также может иметь абдоминальную локализацию.

Для обозначения нейропатической боли ранее широко использовались абстрактные термины «каузалгия» и «симпаталгия» («симпатическая поддерживаемая боль»). Учитывая сложносоставной характер этой группы болевых ощущений, с 1994 г. введено понятие «комплексный регионарный болевой синдром» (КРБС), объединяющий чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства. Оно используется главным образом в неврологии для обозначения патологических состояний опорно-двигательного аппарата (синдромы Зудека и Стейнброккера) [7] и практически не применяется к случаям нейропатической абдоминальной локализации, что вряд ли оправданно.

Клинические особенности нейропатической боли достаточно характерны, что в большинстве случаев делает возможной правильную ее идентификацию уже на этапах расспроса и физического обследования больного. Различают два компонента нейропатической боли – спонтанная и гипералгезия. В свою очередь, спонтанная боль подразделяется на симпатически независимую и симпатически поддерживаемую. Симпатически независимые болевые ощущения развиваются вследствие повреждения соматического нерва, имеют характер прострелов и регрессируют после его блокады местным анестетиком. Симпатически поддерживаемая боль обычно носит жгучий характер и сочетается с разнообразными проявлениями дисфункции автономной нервной системы (локальные нарушения кровотока, терморегуляции, потоотделения и мышечного тонуса в виде тремора или судорожных подергиваний). Эта боль умень-

шается после симпатической блокады.

Вторым компонентом нейропатической боли является гипералгезия, наблюдаемая практически у всех больных и в зависимости от локализации подразделяемая на первичную и вторичную. Первичная гипералгезия возникает непосредственно в поврежденном участке вследствие сенсбилизации периферических болевых рецепторов биологически активными веществами (нейроактивные пептиды, кинины, простагландины и лейкотриены). Вторичная гипералгезия далеко выходит за зону тканевого повреждения или область иннервации пораженного нерва. Ее происхождение связано со вторичной сенсбилизацией задних рогов спинного мозга и интактных сенсорных волокон. Выделение первичной и вторичной гипералгезий имеет, скорее, академический интерес, поскольку идентифицировать пораженный нерв удается далеко не всегда.

Разновидностью гипералгезии является аллодиния, то есть локальные болевые ощущения, возникающие под воздействием раздражителей, обычно не вызывающих боль. Выделяют механическую, динамическую и температурную аллодинии. Аллодинию не следует отождествлять с симптомом рубашки, описанным А.П. Воскресенским, при остром аппендиците и относящимся к группе висцеральных болей. Означенный симптом воспроизводится следующим образом: своей левой рукой врач натягивает рубашку больного за ее нижний край. Больной делает вдох, а в это время врач кончиками пальцев осуществляет легкое скользящее движение сверху живота вниз по направлению к правой подвздошной области. В момент окончания скольжения в данной области живота появляется или резко усиливается болезненность.

Как правило, нейропатическая боль сопровождается дисфункцией вегетативной (автономной)

нервной системы. Так, например, у лиц с синдромом ущемления передних кожных нервов нередко наблюдаются тошнота, флатуленция, метеоризм, потеря аппетита со снижением массы тела и нарушения дефекации. Это дает основание вести речь о феномене «висцерализации» нейропатической боли, который в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику между ней и висцеральной болью.

У некоторых пациентов с выраженными нейропатическими болями наблюдается гигромания (симптом «мокрой тряпки»). Такие больные беспрестанно смачивают свое тело водой, предъявляют жалобы на сильную жажду и сухость во рту, что сопровождается отвращением к виду сухих предметов или даже мыслям о них. Гигромания развивается исключительно у мужчин. Ее патогенез неизвестен [6–10].

Как правило, при физикальном обследовании на передней брюшной стенке удается обнаружить одну или несколько болевых точек, боль в которых усиливается при напряжении мышц брюшного пресса (симптом Карнетта). Нередко ограниченный участок максимальной боли покрыт более крупной областью измененной кожной чувствительности с вышеописанными соматосенсорными нарушениями. Сдавление кожи между большим и указательным пальцами чрезвычайно болезненно по сравнению с противоположной интактной стороной. Инъекция местного анестетика в триггерную точку брюшной стенки приводит к уменьшению боли [6]. Будапештские диагностические критерии комплексного регионарного болевого синдрома [7] разработаны для нужд невропатологов и в ситуациях нейропатической боли абдоминальной локализации имеют ограниченное применение. Следует добавить, что в определенном проценте случаев нейропатические боли в животе сочетаются с висцеральными, как бы «маскируясь» ими.

Это порождает дополнительные дифференциально-диагностические трудности, преодолеть которые помогает следующее правило: если на фоне адекватного лечения узкоспециализированными гастроэнтерологическими препаратами должного клинического эффекта достичь не удастся, следует предположить возможность наличия нейропатической абдоминальной боли. Такие больные должны быть проконсультированы квалифицированными невропатологами.

Лечение висцеральных и нейропатических болей основывается на диагностике и последующей терапии вызывающего их заболевания (язвенная болезнь, хронический калькулезный холецистит, острая пневмония и пр.). Современные схемы лечения нейропатической боли, включая и абдоминальную,

как правило, включают минимум две группы препаратов. В качестве дебютной терапии используются инъекции местных анестетиков (2%-ный раствор лидокаина) в триггерные точки в комбинации с ненаркотическими анальгетиками. Одними из наиболее эффективных неопиоидных анальгетиков являются флупиртина малеат (нолодатак, катадолон) в дозе 200 мг/сут., а также ацеклофенак (аленталь) в дозе 200 мг/сут. При отсутствии явного положительного результата спустя 5–7 дней целесообразно подключение антиконвульсантов – габапентина (тебантина) по 300 мг на ночь с увеличением дозы на 300 мг в неделю до уровня 900–1200 мг/сут. или прегабалина (лирика) по 150 мг/сут. с последующим возможным увеличением дозы до 300–450 мг/сут. Продолжительность лечения

антиконвульсантами составляет в среднем 8–12 недель. Отчетливым анальгетическим эффектом обладают также антидепрессанты, в частности амитриптилин (триптизол) в дозе 25–50 мг/сут. курсом не менее 8 недель. Сочетание противосудорожных препаратов с антидепрессантами неоправданно ввиду отрицательного их взаимодействия.

Пациентам с синдромом ущемления передних кожных нервов, которые не отвечают на фармакотерапию, показано хирургическое вмешательство – удаление терминальных отделов межреберных нервов в области прямой мышцы живота («передняя нейрэктомия»). При этом стойкий положительный эффект наблюдается в 73% случаев, что подтверждено проспективным двойным слепым хирургическим тестом [6, 7, 11, 12]. ■

#### Список литературы

1. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV Gastroenterol. – 2016; 150 (6): 1262–1279.
2. Шептулин А.А. Синдром функциональной абдоминальной боли. Крымский терапевтический журнал. – 2013; 2: 9–14.
3. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz O. et al. Functional abdominal pain syndrome. Gastroenterol. – 2006; 130: 1492–1497.
4. Эглитис Р.И. Сенестопатии: Зинатне, Рига. – 1977; 1–5.
5. Dosenovic S., Jelacic Kadic A., Miljanovic M., Biocic M., Boric K., Cavar M., Markovina N., Vucic K., Puljak L. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. – 2017; 125 (2): 643–652.
6. Roumen R.M.H., Vening W., Wouda R., Scheltinga M.M. Acute Appendicitis, Somatosensory Disturbances («Head Zones»), and the Differential Diagnosis of Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES). J. Gastrointest. Surg. – 2017; 21 (6): 1055–1061.
7. Корячкин В.А. Комплексный регионарный болевой синдром: пособие для врачей. СПб.: РНИИТО. – 2014. – 32 с.
8. Visnjevac O., Costandi S., Patel B.A., Azer G., Agarwal P., Bolash R., Mekhail N.A. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. Pain Pract. – 2017; 17 (4): 533–545.
9. Hernandez-Porras B.C., Plancarte-Sanchez R., Alarcon-Barrios S., Samano-Garcia M. Complex regional pain syndrome: A review. Cir Cir. – 2017; 85 (4): 366–374.
10. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром как вариант хронической нейропатической боли. РМЖ. – 2001; 25: 1152.
11. Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Приоритетные направления формирования болезнь-модифицирующей терапии хронических болевых синдромов в неврологии. РМЖ, Неврология. – 2017; 9: 642–647.
12. Аверченкова А.А., Рачин А.П. Лечение скелетно-мышечной боли: от теории к практике. РМЖ, Неврология. – 2017; 9: 681–686.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №20, 2017 г., стр. 65–67.

# Динамика когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга



**Г.П. Хасенова**, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев  
НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», г. Алматы

Приведены данные открытого экспериментального лонгитудинального клинического исследования по оценке эффективности препарата «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца в комплексном лечении пациентов (n=30) с хронической ишемией головного мозга. Результаты исследования показали положительное влияние данного препарата на когнитивные функции в виде достоверного улучшения общего балла МоСА-теста. Применение препарата «Милдронат® НЕО» субъективно и объективно улучшает качество жизни у пациентов с хронической ишемией головного мозга.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, когнитивные функции, милдронат.

G.P. Khassenova, G.S. Kaishibayeva, S.N. Kaishibayev  
Scientific Practical Center «Institute of Neurology named Smagul Kaishibayev», Almaty

## Dynamics of cognitive disturbances in patients with chronic cerebral ischemia

The data of the open experimental longitudinal of the effectiveness «Mildronate® NEO» in a dosage of 500 mg twice a day for 1 month in the complex treatment of patients (n=30) with chronic cerebral ischemia are presented.

The results of the study showed a positive effect of on cognitive functions, a significant improvement in the total score of the MoCA test, which can be used as a screening of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. The use of the drug «Mildronate® NEO» subjectively and objectively improves the quality of life in patients with chronic cerebral ischemia.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, cognitive functions, mildronate.

Г.П. Хасенова, Г.С. Кайшибаева, С.Н. Кайшибаев

Ғылыми-практикалық орталығы «Смағұл Қайшыбаев атындағы Неврология Институты», Алматы қ.

## Мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілердің когнитивті функцияларының динамикасы

Мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілерге (n=30) кешенді емдеуінде 1 ай ішінде күніне 2 рет 500 мг мөлшерлеуде «Милдронат® НЕО» препаратының тиімділігін бағалауы бойынша ашық эксперименталды лонгитудиналды клиникалық зерттеудің нәтижесі көрсетілді. Зерттеудің нәтижелері жоғарыда аталған препараттың когнитивті функцияларға оң әсерін және МоСА-тесттің жалпы баллдың айқын жақсаруын көрсетті, яғни мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілерде когнитивті жетіспеушіліктің шырқалуын алдын-алу және емдеу мүмкіндіктері үшін когнитивті бұзушылықтарға скрининг ретінде пайдалануға болады. «Милдронат® НЕО» препаратын қолдану мидың созылмалы ишемиясы бар емделушілердің өмір сүру сапасын субъективті және объективті түрде жақсартады.

**Негізгі сөздер:** мидың созылмалы ишемиясы, когнитивті функциялар, милдронат.

Одним из наиболее ранних и дезадаптирующих осложнений цереброваскулярных заболеваний, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение высших психических функций, со-

провождающихся когнитивными расстройствами: памяти, внимания, восприятия, праксиса, гнозиса, речи, интеллекта, управляющих и исполнительных функций. Из-за особенностей церебрального кровообращения в первую очередь

повреждается подкорковое белое вещество, формирующее феномен разобщения корково-корковых и корково-подкорковых структур. Клиническим проявлением феномена разобщения является нарушение познавательной деятель-

ности, формирования эмоций, поддержания равновесия [1–5].

Когнитивные расстройства, особенно выраженные, могут приводить к значительным ограничениям в профессиональной деятельности, повседневной социально-бытовой активности, самообслуживании пациентов, резко снижая качество жизни не только самих пациентов, но и их ближайшего окружения. Пациенты с когнитивной недостаточностью не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению основного сосудистого заболевания, приведшего к поражению головного мозга.

Выявление и клинический анализ особенностей когнитивных нарушений необходимы для правильной синдромальной и топической диагностики при сосудистых заболеваниях головного мозга, корректной оценки тяжести неврологической симптоматики, с последующим применением адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий [6].

Одним из важных компонентов эффективной коррекции последствий ишемических нарушений является комплексная нейротропная терапия. Для коррекции последствий как острой, так и хронической ишемии мозга необходимо эффективно воздействовать одновременно в нескольких направлениях, нормализуя метаболические изменения, устраняя цитокиновый дисбаланс, транскрипционные нарушения, снижая выраженность оксидативного стресса и эксайтотоксичности. Всем этим требованиям отвечает препарат «Милдронат», являющийся блокатором бета-окисления (окисления ЖК), обладающий многокомпонентным действием, стабилизирующим энергетический гомеостаз. Вторичный эффект препарата «Милдронат» состоит в снижении уровня транспорта свободных жирных кислот и образования в митохондриях ацилкоэнзима А, что предотвращает неблагоприятное воздействие на клетки.

За счет комплексного механизма действия в условиях ишемии и гипоксии препарат «Милдронат» восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает также тонизирующее влияние. Одновременно он активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Основным отличием препарата «Милдронат» от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для применения препарата. Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы, препарат «Милдронат» на 40% снижает концентрацию карнитина, а уровень гамма-бутиробетаина (ГББ) при этом возрастает в десятки раз. В результате из-за сходства геометрии ГББ и ацетилхолина происходит активизация эндотелиальных ацетилхолиновых рецепторов, что в итоге приводит к индукции синтеза окиси азота (NO).

В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта парентеральный прием препарата «Милдронат» способствует повышению общей активности и внимания. У больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память. Проведенные нейропсихологические исследования дают основание предполагать, что терапия препаратом «Милдронат» оказывает определенное положительное влияние на психические процессы у больных дисциркуляторной энцефалопатией [7, 8].

Новая молекула препарата «Милдронат НЕО» содержит дополнительно в своем составе маннит (Е 421), что позволило расширить показания к применению [9–11].

В связи с этим нами проведено открытое экспериментальное лонгитудинальное клиническое исследование по оценке эффективности препарата «Милдронат НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга.

В исследование были включены пациенты с хронической ишемией головного мозга обоего пола в возрасте от 40 до 65 лет. В качестве конечных точек использовали: клинко-неврологический статус пациентов, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки выраженности субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) (общая астения, головокружение, эмоциональная лабильность/снижение настроения, тревожность) (на двух визитах), шкалу оценки общего клинического впечатления (после завершения терапии).

Для подтверждения диагноза всем пациентам до лечения проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга. МРТ проведено у 11 (36,7%±14,5) пациентов; КТ – у 19 (63,3%±11,05) пациентов (табл. 1).

### Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов с хронической ишемией головного мозга, среди которых были 11 (36,7%±14,5) пациентов с церебральным атеро-

Таблица 1. Количество МРТ и КТ головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга (P±m%)

	МРТ	КТ	Всего
Количество пациентов	11 (36,7%±14,5)	19 (63,3%±11,05)	30 (100%)

Таблица 2. Распределение пациентов с хронической ишемией головного мозга по возрасту и полу (P±m%)

	40–50 лет	51–60 лет	61–65 лет	Всего
Женщины	7 (23,4%±15,8)	6 (20%±16,3)	4 (13,3%±16,9)	17 (56,7%±12,0)
Мужчины	6 (20%±16,3)	4 (13,3%±16,9)	3 (10%±17,3)	13 (43,3%±13,7)
Всего	13 (43,4%±13,7)	10 (33,3%±14,9)	7 (23,3%±15,8)	30 (100%)

склерозом (I67.2), 9 (30%±15,3) пациентов с гипертензивной энцефалопатией (I67.4), 10 (33,3%±14,9) пациентов с цереброваскулярной болезнью неуточненной (I67.9). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Все пациенты получали препарат «Милдронат® НЕО» 500 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 1 месяца, кинезиотерапию, 10 сеансов массажа волосистой части головы.

Всем пациентам с хронической ишемией головного мозга на 1 визите до начала лечения проводилась оценка клинико-неврологического статуса (табл. 3).

Распределение клинико-неврологических симптомов и синдромов до начала лечения было проведено следующим образом: снижение памяти, эмоциональные расстройства, лабильность эмоций отмечались у всех 30 (100%) пациентов; 26 (86,7%±6,7) пациентов отмечали снижение работоспособности и общую астению; у 23 (76,7%±8,8) пациентов был цефалгический синдром и тревожность; 22 (73,3%±9,4) пациента отмечали церебрастенический синдром и снижение настроения; у 17 (56,7%±12,0) пациентов было головокружение и нарушение равновесия; и лишь у 10 (33,3%±14,9) пациентов выявлены глазодвигательные расстройства.

Для выявления легких, умеренных или тяжелых когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга до начала и после завершения курса лечения применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) (согласно инструкции по применению и оценке), которая позволила оценить различные когнитивные

Таблица 3. Клинико-неврологическая характеристика у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения (P±m%)

№ п/п	Симптомы, синдромы	До лечения
1	Цефалгический синдром	23 (76,7%±8,8)
2	Головокружение	17 (56,7%±12,0)
3	Глазодвигательные расстройства	10 (33,3%±14,9)
4	Нарушение равновесия	17 (56,7%±12,0)
5	Церебрастенический синдром	22 (73,3%±9,4)
6	Общая астения	26 (86,7%±6,7)
7	Снижение работоспособности	26 (86,7%±6,7)
8	Снижение памяти	30 (100%)
9	Эмоциональные расстройства	30 (100%)
10	Лабильность эмоций	30 (100%)
11	Тревожность	23 (76,7%±8,8)
12	Снижение настроения	22 (73,3%±9,4)



Рисунок 1. Кривая когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения

сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.

Результаты оценки были низкими по пунктам, которые требуют повышенного внимания и исполнительных функций, включая тест на построение маршрута, рисование куба и скорость распознавания букв. Также недостаточно хорошо все выполняли тест на бе-

глость речи, особенно пациенты с гипертензивной энцефалопатией (n=10), возможно в связи с тем, что хроническая ишемия головного мозга осложняется коморбидностью артериальной гипертензии, при которой поражаются в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества, что и способствует нарушению памяти, однако дефицит выявляется только в тех случаях, когда задание на

Таблица 4. Регресс клинико-неврологической симптоматики у пациентов с хронической ишемией головного мозга после лечения (P±m%)

№ п/п	Симптомы, синдромы	После лечения	Регресс
1	Цефалгический синдром	3 (10%±17,3)	-20 (66,7%±10,5)
2	Головокружение	2 (6,7%±17,6)	-15 (50%±12,9)
3	Глазодвигательные расстройства	1 (3,3%±17,8)	-9 (30%±15,2)
4	Нарушение равновесия	3 (10%±17,3)	-14 (46,7%±13,3)
5	Церебрастенический синдром	4 (13,3%±16,9)	-18 (60%±11,5)
6	Общая астения	4 (1,3%±16,9)	-22 (73,3%±9,4)
7	Снижение работоспособности	3 (10%±17,3)	-23 (76,7%±8,8)
8	Снижение памяти	12 (40%±14,1)	-18 (60%±11,5)
9	Эмоциональные расстройства	9 (30%±15,2)	-21 (70%±10)
10	Лабильность эмоций	9 (30%±15,2)	-21 (70%±10)
11	Тревожность	8 (26,7%±15,6)	-15 (50%±12,9)
12	Снижение настроения	6 (20%±16,3)	-16 (53,3%±12,5)

вспоминание достаточно сложное. Ориентация в пространстве и времени была хорошей (n=12) и сниженной (n=18).

В результате тестирования по шкале MoCA пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения сумма баллов составила 21,4, что соответствовало умеренным когнитивным нарушениям. По результатам MoCA-теста нарушения беглости речи и абстракция страдали более выражено (0,4 и 0,3 соответственно), краткосрочная память и отсроченное воспроизведение были снижены практически у половины пациентов (n=15). В итоге сумма баллов составила 1,85.

Кривая когнитивных функций у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения представлена следующим образом: по вертикали – сумма баллов, по горизонтали цифры от 1 до 10 соответствуют исследованным когнитивным функциям по шкале MoCA: соединение цифр и букв, зрительно-пространственные навыки (куб и часы), называние, внимание (повторение цифр), концентрация внимания, серийный счет (100-7), повторение фразы, отсроченное воспроизведение (I), ориентация (рис. 1).

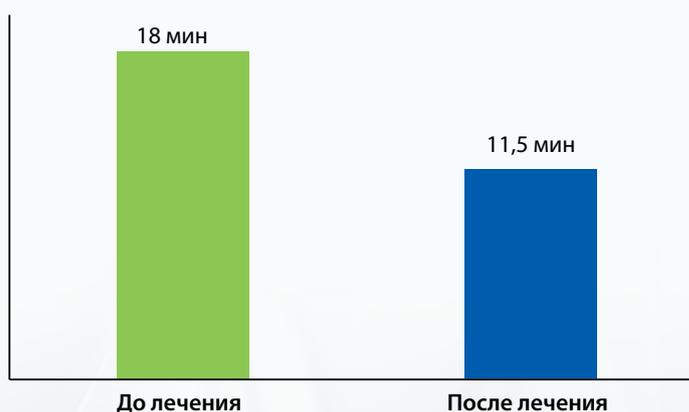


Рисунок 2. Время выполнения MoCA-теста у пациентов с хронической ишемией головного мозга до и после лечения

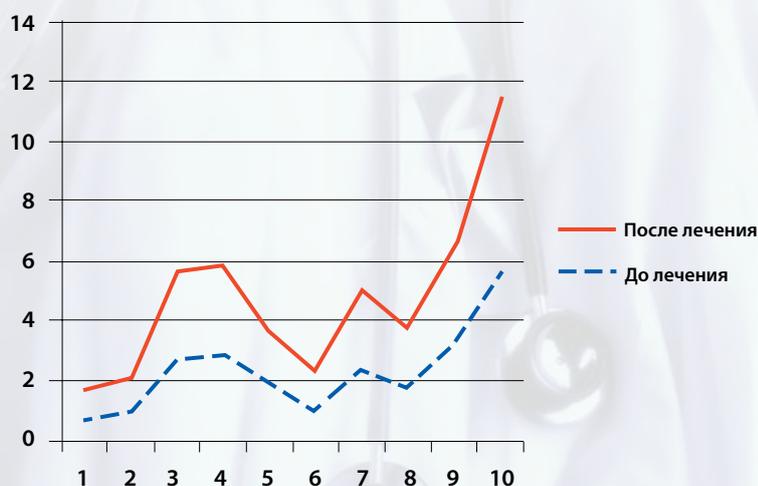


Рисунок 3. Динамика баллов по шкале MoCA у пациентов с хронической ишемией головного мозга в результате лечения

В результате лечения у всех пациентов (n=30) с хронической ишемией головного мозга на фоне приема препарата «Милдронат® НЕО» 500 мг два раза в сутки в течение 1 месяца мы отчетливо увидели положительную динамику неврологической симптоматики (табл. 4).

Анализируя результаты по шкале МоСА, таблица 4, существенное влияние терапии с Милдронатом наблюдалось по следующим показателям: улучшение работоспособности, снижение астении и головокружения, стабилизация эмоционального состояния, снижение цефалгического синдрома, меньшее влияние на улучшение памяти, снижение тревожности.

До начала лечения время прохождения МоСА-теста составило в среднем 18 минут, после завершения лечения – 11,5 минут, что свидетельствует об увеличении скорости и снижении инертности мыслительных процессов в 1,6 раза (рис. 2).

В результате лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга беглость речи, абстракция, краткосрочная память и отсроченное воспроизведение улучшились и сумма баллов составила 3,15 (до лечения – 1,85).

Сумма баллов по шкале МоСА у пациентов с хронической ишемией головного мозга в результате лечения увеличилась до 25, что указывает на улучшение когнитивных функций на 14,4% и соответствию баллов легким когнитивным нарушениям (рис. 3).

На рисунке 3 кривая когнитивных функций после лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга повысилась, что наглядно указывает на улучшение когнитивных функций в результате применения препарата «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Полученные результаты до и после лечения у пациентов с хронической ишемией головного мозга показывают, что применение шкалы МоСА целесообразно, т.к.

Таблица 5. Оценка выраженности субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ (M±δ)

	До лечения	После лечения
Пациенты (n=30)	85,2±6,14 мм	54,9±6,82 мм

Таблица 6. Шкала общего клинического впечатления у пациентов с хронической ишемией головного мозга после лечения

Эффективность лечения	Количество пациентов
Значительный	16 (53,3%±12,5)
Умеренный	12 (40%±14,1)
Незначительный	2 (6,7%±17,6)
Без эффекта	-
Всего	30 (100%)

она чувствительна и специфична. Поэтому этот тест можно использовать в качестве скрининга когнитивных нарушений для возможности раннего влияния на имеющиеся нарушения когнитивных функций.

Для оценки выраженности субъективных проявлений ХИГМ (общая астения, головокружение, эмоциональная лабильность/снижение настроения, тревожность) до лечения пациентами самостоятельно заполнялись карты визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в мм (табл. 5).

В результате лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга выраженность субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ уменьшилась с 85,2±6,14 мм до 54,9±6,82 мм, что указывает на эффективность препарата «Милдронат® НЕО» при сосудистой ишемии головного мозга.

По завершении лечения пациенты с хронической ишемией головного мозга заполняли шкалу оценки общего клинического впечатления. Результаты лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга препаратом «Милдронат® НЕО» в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца отражены в таблице 6.

По результатам лечения 16 (53,3%±12,5) пациентов отмечали значительное улучшение самочувствия, 12 (40%±14,1) паци-

ентов – умеренное, 2 (6,7%±17,6) пациента субъективно отметили отсутствие эффекта от лечения, несмотря на то, что когнитивные функции данных пациентов по шкале МоСА имели положительную динамику.

### Выводы

Результаты проведенного нами открытого экспериментального лонгитудинального клинического исследования по оценке эффективности препарата «Милдронат® НЕО» у пациентов с хронической ишемией головного мозга показали:

1. Положительное влияние применения данного препарата на когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные и нейродинамические функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию, что подтверждает достоверное улучшение общего балла МоСА-теста на фоне лечения.
2. Использованная в нашем исследовании Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест) чувствительна и специфична к ранним формам когнитивной дисфункции. Поэтому этот тест можно использовать в качестве скрининга когни-

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний



Стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность, 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.

**Молекулярная  
защита сердца,  
мозга и сосудов!**



**Торговое название:** МИЛДРОНАТ®. **Международное непатентованное название:** Мельдоний. **Лекарственная форма:** Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, капсулы 500 мг. **Способ применения и дозы.** Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, 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.** Внутрь. В связи с возможным стимулирующим эффектом лекарство рекомендуют применять в первой половине дня. В составе комплексной терапии по 0,5–1,0 г в день, применяя всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. **Побочные действия.** Часто: аллергические реакции, головные боли, диспептические явления. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата; повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях); тяжелая печеночная и почечная недостаточность, ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения; беременность и лактация; детский и подростковый возраст до 18 лет. **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:** следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами **Условия отпуска из аптек: по рецепту.** Перед назначением и применением лекарственного средства следует внимательно прочитать инструкцию. Регистрационное удостоверение: РК-ЛС-5№003009 от 17.03.2016, без ограничения срока действия; РК-ЛС-5№013434 от 30.09.2013, до 30.09.2018.

Grindex



Представительство АО «Гриндекс»  
050010, г. Алматы, пр-т 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



Добро  
пожаловать на  
[mildronat.ru](http://mildronat.ru)

тивных нарушений для возможности раннего влияния на имеющиеся нарушения когнитивных функций.

3. Жалобы на головные боли, головокружение, глазодвигательные расстройства, нарушение равновесия, ослабление памяти, снижение умственной работоспособности и интереса к окружающему, быструю утомляемость и другие жалобы преимущественно нейродинамической или дисрегуляторной природы в результате применения препарата «Милдронат<sup>®</sup> НЕО» значительно регрессировали, что указывает на эффективность данного препарата.
4. В результате лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга выраженность субъективных проявлений хронической ишемии головного мозга по шкале ВАШ снизилась, что указывает на эффективность препарата «Милдронат<sup>®</sup> НЕО» при сосудистой ишемии головного мозга.
5. Положительное влияние препарата «Милдронат<sup>®</sup> НЕО» на когнитивные функции делает его назначение перспективным для лечения и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов с хронической ишемией головного мозга.
6. Применение препарата «Милдронат<sup>®</sup> НЕО» субъективно и объективно улучшает качество жизни у пациентов с хронической ишемией головного мозга. ■

### Список литературы

1. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование) // Журн. невропатол. и психиатрии. – 1993. – Т. 93. – №2. – С. 10–13.
2. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции / В сб.: «Достижения в нейрогерииатрии». Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. – М.: ММА, 1995. – Ч. 2. – С. 189–232.
3. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. / В кн.: «Болезни нервной системы». Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М., 2003. – С. 231–302.
5. Chui H. Ischemic vascular dementia / In: «Dementia update. Education program syllabus». American Academy of Neurology. – San-Diego, 2000. – P. 130–146.
6. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. – 2007. – Т. 12. – №5. – С. 45–50.
7. Афанасьев В.В., Свиридова Н.К. Милдронат<sup>®</sup> – лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии // Международный неврологический журнал, Киев. – №5 (67). – 2014. – С. 133–138.
8. Хасенова Г.П., Кайшибаев Н.С., Кайшибаева Г.С. и др. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Журнал «Медицина». – №5/119. – Алматы, 2012. – С. 13–18.
9. Воронков Л.Г., Бесага Е.Н. Цитопротекция скелетных мышц как перспективное направление в лечении пациентов с болезнью периферических артерий // Медична газета «Здоров'я України», Киев. – №17 (270). – 2011. – С. 32–34.
10. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом // Российский кардиологический журнал. – №1 (87). – 2011. – С. 49–55.
11. Неомилдронат таблетки 500 мг. Экспертные заключения. – Рига, 2011. – 123 с.

# Обследование пациентов с когнитивными нарушениями



О.Н. Ткачева<sup>1</sup> – профессор, М.А. Чердак<sup>1</sup> – к.м.н., Э.А. Мхитарян<sup>1,2</sup> – к.м.н.

<sup>1</sup> ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», г. Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Нарушение когнитивных функций относится к частой патологии лиц пожилого и старческого возраста. Наиболее тяжелой формой когнитивных расстройств (КР) является деменция, нарушающая профессиональную, бытовую и социальную активность пациента. Для КР характерно частое сочетание с некогнитивными расстройствами – эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями, что может исказить клиническую картину заболевания и стать причиной неправильной тактики лечения больного. Диагностика и определение этиологии когнитивных нарушений на додементном этапе имеют решающее значение для своевременного начала терапии с целью продления периода с более высоким уровнем функционирования, что не только облегчает жизнь самого пациента, но и уменьшает нагрузку на лиц, ухаживающих за ним, а также социально-экономическое бремя для общества в целом. В статье обсуждаются современные подходы к классификации когнитивных нарушений, вопросы их этиологии, изложены клинические и параклинические методы диагностики КР, а также предложен алгоритм обследования пациентов с возможными когнитивными нарушениями.**

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, умеренные когнитивные нарушения, деменция, биомаркеры, нейропсихологическое тестирование, шкалы.

O.N. Tkacheva<sup>1</sup>, M.A. Cherdak<sup>1</sup>, E.A. Mkhitarian<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian gerontological scientific and clinical center, Moscow

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

## Examination of patients with cognitive impairments

Cognitive functions impairment is a frequent impairment in elderly and senile people. The most severe form of cognitive impairment (CI) is dementia, which disrupts the patient's professional, daily and social activity. The CI is characterized by a frequent combination with non-cognitive disorders – emotional affective and behavioral disorders, which can distort the clinical picture of the disease and cause choosing a wrong treatment for the patient. Diagnosis and determination of the etiology of the CI at the pre-existing stage are crucial for the timely initiation of therapy in order to prolong the period with a higher level of functioning, which not only facilitates the patient's own life, but also reduces the burden on carers, as well as the socioeconomic burden for the whole society. The article discusses modern approaches to CI classification, issues of their etiology, presents clinical and paraclinic methods of CI diagnosis, and suggests an algorithm for examining patients with possible CI.

**Keywords:** cognitive disorders, mild cognitive impairment, dementia, biomarkers, neuropsychological testing, scales.

Под термином «когнитивные» (познавательные), как правило, подразумеваются наиболее сложные функции головного мозга, участвующие в процессе рационального познания мира [1, 2]. К когнитивным функциям относится память (способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить нужную информацию), речь (способность к вербальной коммуникации как в устной, так и в письменной форме), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать какие-либо двигательные навыки), гнозис (способность распознавать и

интегрировать чувствительные образы различных модальностей), а также управляющие функции (способность контролировать свою познавательную деятельность и поведение). К управляющим (регуляторным, исполнительным) функциям тесно примыкает понятие «интеллект», суть которого в узком смысле заключается в способности к вынесению суждений и логических умозаключений. Нередко в качестве самостоятельной функции также выделяют внимание, произвольное и произвольное.

Нарушение когнитивных функций относится к частым расстрой-

ствам у лиц пожилого и старческого возраста. По мере старения распространенность когнитивных расстройств (КР) существенно нарастает от 13–22% среди лиц в возрасте 60–69 лет до 43% и выше у лиц старше 85 лет [3, 4]. В последние десятилетия с увеличением продолжительности жизни населения увеличивается количество людей пожилого и старческого возраста, вместе с этим возрастает доля пациентов с деменцией и недементными КР [5].

Деменция (слабоумие) – это тяжелое расстройство когнитивных функций, которое нарушает профес-

сиональную, бытовую и социальную активность пациента. Деменция является одной из ведущих причин формирования зависимости пожилых людей во всем мире, а также оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие на членов семьи пациентов и общество в целом. Данное состояние вызывает дополнительные трудности для диагностики и лечения сопутствующих заболеваний. Развитие деменции в большинстве случаев представляет долгий процесс и начинается задолго до появления первых клинических признаков [6]. Кроме того, зачастую ранние симптомы деменции или более легких форм когнитивных нарушений, особенно при их развитии у лиц пожилого и старческого возраста, традиционно пытаются объяснять «нормальным» проявлением старения. Все это способствует поздней диагностике КР. В то же время в исследованиях с длительным наблюдением за больными с «нормальным» возрастным снижением когнитивных функций было показано, что с течением времени у большинства из них формируется деменция [7].

Развитию деменции предшествует стадия недементных нарушений, когда наиболее оправданы меры, направленные на сохранение функционального статуса пациента, замедление прогрессирования заболевания [8, 9]. В 2005 г. академиком Н.Н. Яхно была предложена классификация когнитивных нарушений с выделением легкой, умеренной и тяжелой форм [10]. Легкие и умеренные когнитивные нарушения соответствуют недементным нарушениям. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) могут быть констатированы при снижении в одной или нескольких когнитивных сферах исходно более высокого индивидуального уровня, они не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Считается, что ЛКН могут быть как проявлением физиологического процесса старения, так и наиболее ранней стадией органического церебрального заболевания.

Умеренные когнитивные нарушения (УКН, «mild cognitive

impairment») проявляются снижением одной или нескольких когнитивных функций, которые осознаются пациентом и/или заметны окружающим и подтверждаются с помощью объективных методов исследования, но не вызывают профессиональной или бытовой дезадаптации. Диагностические критерии УКН [11] представлены в таблице 1.

Самой частой причиной тяжелых КР в мире является болезнь Альцгеймера (БА) (40–70%), вторыми по распространенности идут сосудистые КР, а также смешанные состояния в виде сочетания сосудистых и нейродегенеративных факторов [12–14]. Деменция – необратимое состояние, но у части пациентов в основе тяжелых когнитивных нарушений лежат потенциально обратимые заболевания, коррекция которых приводит к уменьшению тяжести КР (нормотензивная гидроцефалия, дефицит витамина В<sub>12</sub>, гипотиреоз, инфекционные заболевания центральной нервной системы). Кроме того, в обсервационном исследовании пациентов после перенесенного инсульта было показано, что полноценная вторичная профилактика инсульта способствовала существенному снижению частоты постинсультных КР [15]. Отдельно следует рассматривать случаи псевдодеменции, которые имитируются наличием сопутствующих тяжелых эмоционально-волевых расстройств (депрессии, апатии).

Диагностика КР включает клинические и параклинические методы, цель которых заключается в определении этиопатогенетической причины КР у конкретного пациента. Учитывая потенциально обратимый характер части заболеваний, приводящих к КР, а также эффективность превентивных мер у лиц с сосудистыми КР, ранняя диагностика и правильный анализ характера и выраженности КР у каждого конкретного пациента имеют первостепенное значение. Это позволяет не только облегчить жизнь самих пациентов и их родственников, но и уменьшить социально-экономическое бремя для общества [16, 17].

### Клинические методы диагностики когнитивных нарушений

Диагностика состояния когнитивной сферы начинается с оценки жалоб пациента. Как правило, для пациентов с деменцией характерно постепенное снижение критического отношения к своему состоянию, это приводит к отсутствию у них каких-либо жалоб когнитивного характера, либо эти жалобы не коррелируют с тяжестью объективных нарушений и степенью бытовой дезадаптации. Это указывает на важность получения информации о пациенте не только с его слов, но и из дополнительных источников, включая медицинскую документацию и опрос близких пациента или знакомых с ним в течение длительного времени людей, для чего используется опросник IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) [18]. Данный опросник позволяет, с одной стороны, более объективно оценить динамику когнитивных нарушений с течением времени, с другой стороны, он нашел широкое применение в диагностике КР до и после инсульта [19]. Жалобы на нарушение памяти являются одними из самых распространенных у работоспособных лиц среднего возраста. У части из них даже самое тщательное нейропсихологическое обследование не позволяет выявить каких-либо отклонений от возрастной нормы, в таком случае речь идет о «субъективных когнитивных нарушениях» [20]. У других лиц объективно определяются ЛКН или УКН, часто ассоциированные с тревожно-депрессивными, астеническими состояниями. Показано, что УКН сами по себе не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь человека за исключением самых сложных профессиональных функций. Однако динамика УКН с течением времени меняется, установлено, что риск развития деменции через 5 лет после постановки диагноза «УКН» составляет 55–70% [9]. Таким образом, даже при отсутствии тяжелых КР подобные пациенты нуждаются в пристальном динамическом наблюдении.

Клиническая диагностика КР базируется на оценке неврологического, нейропсихологического и психоэмоционального статуса пациента.

Целью неврологического обследования является диагностика неврологических синдромов (двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений), характерных для отдельных заболеваний ЦНС, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Особое внимание, с учетом особенностей патогенеза расстройств, следует уделять оценке экстрапирамидных нарушений, нарушений равновесия, походки, тазовых функций. При наличии жалоб на головокружение в числе прочего должны проводиться тесты для исключения ортостатической гипотензии.

Нейропсихологическое обследование подразумевает исследование состояния таких функций, как память, речь, восприятие, праксис, мышление и внимание, с проведением соответствующих тестов. В зависимости от этапа и цели оказания помощи больному возможно использование как скрининговых шкал (например, MMSE [21], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций [22], Мини-ког [23] и т.д.), так и проведение более детального нейропсихологического тестирования.

Использование скрининговых шкал уместно и в амбулаторных условиях, и в стационаре. Как правило, их применение не занимает много времени (2–15 мин.) и не требует наличия у врача специфических навыков. Их могут использовать не только неврологи или психиатры, но также терапевты, врачи общей практики, гериатры. Применение скрининговых шкал не позволяет ответить на вопрос об этиологии КР,

но подтверждает их наличие (Мини-ког) и косвенно свидетельствует о тяжести нарушений.

Важным этапом является оценка психоэмоционального статуса, с учетом влияния сопутствующих эмоциональных и поведенческих расстройств пациента на выраженность когнитивного дефекта. Краткая оценка может быть выполнена с применением стандартных шкал и опросников (Гериатрическая шкала депрессии [24], шкала Спилберга-Ханина [25], Госпитальная шкала тревоги и депрессии [26]). При подозрении на выраженные тревожно-депрессивные расстройства, при поведенческих расстройствах требуется консультация психиатра.

Следующий этап заключается в определении тяжести КР с анализом влияния определяемых нарушений на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) жизнь пациента. Стоит предостеречь от прямого переноса результатов тестирования, особенно скрининговых шкал, на функциональный статус пациента в быту, поскольку результаты тестирования могут быть искажены психоэмоциональной реакцией пациента на обследование, с другой стороны, в определенных ситуациях чувствительность некоторых шкал к тяжелым КР бывает недостаточной. Примером может служить шкала MMSE, не обладающая достаточной чувствительностью в диагностике КР сосудистого генеза [27].

#### Параклинические методы диагностики когнитивных нарушений

Всем пациентам с когнитивными нарушениями в обязательном порядке необходимо проведение развернутого общего анализа крови с

определением уровня эритроцитов и гемоглобина (для исключения микро- и макроцитарной анемии), скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы (для исключения воспалительных реакций); определение уровня электролитов (натрий, кальций, калий), глюкозы, печеночных ферментов, креатинина, мочевины, гормонов щитовидной железы (свободного Т4 и ТТГ), серологического исследования крови на сифилис. Одним из важных факторов развития нервно-психических расстройств является дефицит витамина В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты, встречающийся у 3% лиц среднего возраста и более чем у 10% пациентов старше 70 лет, что указывает на необходимость проверять их концентрацию в сыворотке крови у всех пациентов с когнитивными нарушениями вне зависимости от наличия у них анемии [28].

При развитии деменции неясной этиологии у молодых пациентов требуется более детальное серологическое обследование для исключения возможных нейроинфекций, включая ВИЧ, боррелиоз, токсоплазмоз, вирусы герпеса и т.д. [29].

Исследование ликвора проводится при подозрении на нейроинфекционное заболевание, кроме того, для анализа биомаркеров нейродегенеративных заболеваний (бета-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина). Известно, что перечисленные соединения напрямую связаны с патогенезом БА, изменения концентрации данных биомаркеров в цереброспинальной жидкости отмечается еще на недементной стадии БА [30]. Было показано, что соотношение концентрации бета-амилоида и фосфорилированного тау-протеина обладает высокой специфичностью и чув-

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома УКН [11]

- когнитивные нарушения (со слов пациента и (или) его ближайшего окружения);
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и (или) его ближайшего окружения;
- объективные свидетельства нарушений памяти и (или) других когнитивных функций, полученные с помощью нейропсихологических тестов;
- отсутствие нарушения привычных для пациента форм повседневной активности при возможности нарушения сложных видов деятельности;
- отсутствие деменции.

ствительностью в отношении БА [31]. Вместе с тем в настоящее время их использование ограничено преимущественно научными целями, в частности в исследованиях превентивной терапии БА.

При наличии сосудистых факторов риска (сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии) необходимо кардиологическое обследование ме-

тодами электрокардиографии и эхокардиографии, а также исследование магистральных сосудов головы при помощи дуплексного или триплексного сканирования. С появлением методов двухмерного (дуплексного)

Таблица 2. Методы лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с когнитивными нарушениями

Лабораторные методы	Инструментальные методы
Общий анализ мочи	МРТ (1,5–3,0 Т)
Общий анализ крови	КТ
Биохимический анализ крови (показатели функции печени, почек, липидный спектр, электролиты, глюкоза, гликированный гемоглобин)	Дуплексное сканирование сосудов шеи и магистральных артерий
Коагулограмма	Исследование функции сердца: ЭКГ, Эхо-КГ, СМАД, холтеровское мониторирование ЭКГ
Анализ гормонов щитовидной железы	Рентгенография органов грудной клетки
Анализ концентрации витамина В <sub>12</sub> , фолиевой кислоты	ЭЭГ
Серологические исследования (ВИЧ, сифилис, прочие нейроинфекции)	ПЭТ с лигандами амилоида
Анализ ликвора (общий, серологические исследования при подозрении на нейроинфекцию, анализ маркеров нейродегенерации)	Функциональные методы МРТ

МРТ – магнитно-резонансная томография; Т – Тесла; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; Эхо-КГ – эхокардиография; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ЭЭГ – электроэнцефалография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

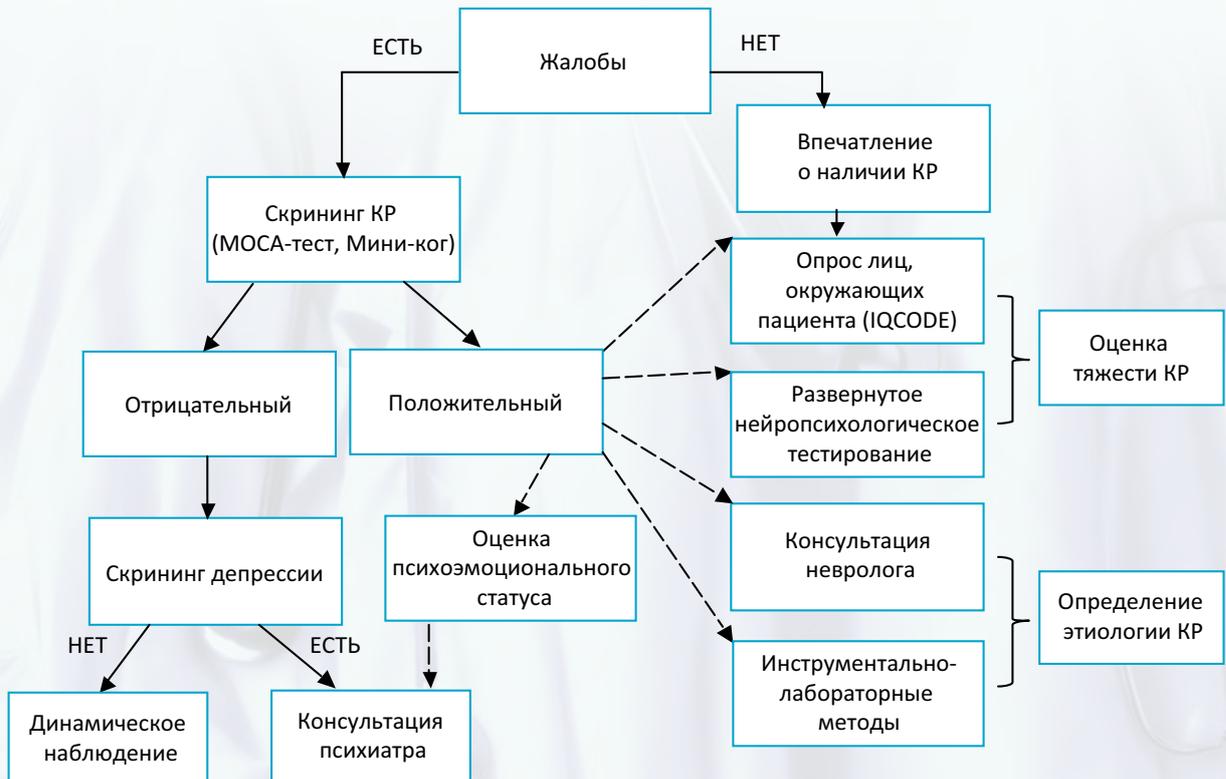


Рисунок 1. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений в амбулаторной практике

и трехмерного (триплексного) сканирования сосудов ультразвуковая доплерография потеряла свою диагностическую значимость [1].

Важнейшее место в диагностике деменции играют методы нейровизуализации – магнитно-резонансная томография (МРТ) и, при невозможности ее выполнения, компьютерная томография (КТ). Эти методы необходимы для определения выраженности и локализации структурных изменений головного мозга (сосудистого поражения, атрофических процессов), исключения потенциально курательных причин (опухоль, субдуральная гематома,

гидроцефалии). Для диагностики нейродегенеративных заболеваний используются такие методы, как функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой или специфическими лигандами амилоида (например, питтсбургским веществом – PIB) [32, 33]. Как правило, данные нейровизуализационные техники являются дорогостоящими, что ограничивает их использование в рутинной практике. В то же время наиболее типичный морфологический признак БА – атрофию медиальных отделов височных долей и гиппокампов – можно оценить и

при структурной МРТ, для чего разработаны простые в использовании шкалы [34].

Электроэнцефалография не обладает особой диагностической значимостью у пациентов с КР. Ее необходимо проводить только при подозрении на эпилепсию и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

Перечень методов параклинического обследования пациентов с когнитивными нарушениями приведен в таблице 2. Приблизительный алгоритм обследования пациентов с возможными когнитивными нарушениями представлен на рисунке 1. ■

## Список литературы

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с. [Jahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Demencii. – М.: MEDpress-inform, 2011. – 272 s. (in Russian)].
2. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с. [Zaharov V.V., Voznesenskaja T.G. Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy. – М.: MEDpress-inform, 2013. – 320 s. (in Russian)].
3. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study // BMC Neurology. – 2011. – Vol. 11. – P. 147. doi: 10.1186/1471-2377-11-147
4. Waldron N., Laws H., James K. et al. The Prevalence of Cognitive Impairment among Older Adults in Jamaica // WIMJ. – 2015. – Vol. 2 (2). – P. 71–76. doi: 10.7727/wimj-open.2014.003
5. Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M. et al. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International. – 2015. – 84 p.
6. Garre-Olmo J., Genis Batlle D., Del Mar Fernandes M. et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population // Neurology. – 2010. – Vol. 5 (14). – P. 1249–1255.
7. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment // Int. Psychogeriatr. – 1997. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 65–69.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства // Неврол. журн. – 2017. – Т. 22. – №4. – С. 198–204. [Jahno N.N., Zaharov V.V., Koberskaja N.N. i dr. «Predumerennye» (subektivnye i ljogkie) kognitivnye rasstrojstva // Nevrol. zhurn. – 2017. – Т. 22. – №4. – С. 198–204 (in Russian)].
9. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 16–21. [Zaharov V.V. Jevoljucija kognitivnogo deficita: legkie i umerennye kognitivnye narusheniya // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2012. – №2. – С. 16–21 (in Russian)].
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11. – Прил. №1. – С. 4–12. [Jahno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike // Nevrol. zhurn. – 2006. – Т. 11. – P. №1. – С. 4–12 (in Russian)].
11. Petersen R., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment: EADC – ADCS // Research and Practice in Alzheimer's Disease. – 2005. – Vol. 10. – P. 38–46.
12. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11. – С. 27–32. [Zaharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij jepidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej») // Nevrol. zhurn. – 2006. – Т. 11. – С. 27–32 (in Russian)].
13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 30–35. [Jahno N.N., Preobrazhenskaja I.S., Zaharov V.V. i dr. Rasprostranennost' kognitivnyh narushenij pri nevrologicheskix zabolovanijah (analiz raboty specializirovannogo ambulatornogo priema) // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2012. – №2. – С. 30–35 (in Russian)].
14. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 3. – P. 1–8. doi: 10.1155/2014/908915
15. Douiri A., McKeivitt C., Emmett E.S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (12). – P. 1341–1348. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002236

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>  
Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №25, 2017 г., стр. 1880–1883.



## Цитиколин при когнитивных нарушениях сосудистого генеза и сосудистой деменции после инсульта

Jose Alvarez-Sabin – MD, Gustavo C. Roman – MD

Department of Neurology, Neurovascular Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain  
Department of Neurology, Alzheimer & Dementia Center, Methodist Neurological Institute, Houston, Tex., USA

**Снижение когнитивных функций после инсульта встречается чаще, чем повторный инсульт. Инсульт удваивает риск развития деменции и является одним из главных факторов, провоцирующих развитие сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Согласно данным нейropатологоанатомических исследований, в большинстве случаев у пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией, имеют место сосудистые ишемические поражения головного мозга в сочетании с нейродегенеративными проявлениями, характерными для болезни Альцгеймера. Лечение сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции после инсульта было посвящено несколько фармакологических исследований. Цитиколин продемонстрировал нейропротекторное действие при остром инсульте, улучшение когнитивных функций у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и у некоторых пациентов с болезнью Альцгеймера. Последнее исследование продолжительностью 6 месяцев с участием пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом показало, что цитиколин позволяет предотвратить снижение когнитивных функций после инсульта и способствует значительному улучшению ориентации во времени, внимания и исполнительской функции. В экспериментальных исследованиях цитиколин продемонстрировал нейропротекторное действие и улучшение репарации нейронов. Цитиколин является безопасным и перспективным препаратом для улучшения восстановления после инсульта и может быть назначен пациентам с сосудистыми когнитивными нарушениями, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера с выраженной цереброваскулярной недостаточностью.**

**Ключевые слова:** цитиколин, когнитивная функция, деменция, нейропротекция, осложнения инсульта, восстановление после инсульта, когнитивные нарушения сосудистого генеза, сосудистая деменция.

Инсульт значительно повышает риск развития деменции у пожилых людей. Например, во Фрамингемском исследовании показано, что после перенесенного инсульта риск развития деменции удваивался [1]. Снижение когнитивных способностей после инсульта встречается чаще, чем повторный инсульт. Сосудистая деменция (СД) после инсульта развивается у 30% выживших, и заболеваемость СД увеличивается на 7% через 1 год после инсульта и на 48% – через 25 лет после инсульта [2]. Термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) [3] включает проявления, обусловленные влиянием поражения сосудов головного мозга на высшие психические функции; СКН отражают все

влияния цереброваскулярных заболеваний на познавательную способность [4] и включают многие типы когнитивных нарушений, за исключением деменции (СКН без деменции) [5]. Пациентов с деменцией, развившейся после геморрагического, ишемического или гипоперфузионного поражения головного мозга, включают в категорию СД [6] как лиц со смешанными сосудисто-дегенеративными нарушениями.

СКН без деменции встречаются в два раза чаще, чем СД [7]. Через шесть месяцев после инсульта у 44–74% пациентов развиваются когнитивные нарушения той или иной степени выраженности [8–16]. У половины пациентов с СКН в течение 5 лет развивается деменция [11]. По-

следний мета-анализ 16 исследований [12] показывает наличие четкой взаимосвязи между перенесенным инсультом и развитием деменции. Согласно результатам большинства исследований, инсульт удваивает риск развития деменции независимо от демографических данных или наличия факторов риска развития сосудистых заболеваний. Существовавшие ранее когнитивные нарушения не являются определяющим фактором для развития СКН после инсульта [17]. Риск развития СКН с течением времени после учетного инсульта снижается, но он больше у пациентов с аллелем e4 аполипопротеина E, что позволяет предположить наличие связи СКН и болезни Альцгеймера.



Цереброваскулярные поражения, в том числе «немые» лакунарные инсульты и патологические изменения в белом веществе головного мозга часто встречаются у пожилых пациентов с деменцией. В многочисленных клинико-патологоанатомических исследованиях убедительно продемонстрировано, что у большинства пациентов с деменцией в конце жизни развивается смешанная деменция, сочетающая цереброваскулярную болезнь и болезнь Альцгеймера [13, 14]. Например, результаты нейропатологоанатомического исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging [15] показали четкую взаимосвязь между количеством микроскопических и макроскопических инфарктов головного мозга и развитием деменции в течение жизни, без снижения значимости после внесения поправок на сосудистые факторы риска. Существует обратная взаимосвязь между проявлениями цереброваскулярного заболевания и поражениями при болезни Альцгеймера, поскольку при наличии сосудистых поражений ниже плотность нейритических сенильных бляшек, меньше очаговых отложений амилоида  $\beta$  и нейрофибриллярных клубков; более того, при одинаковой клинической тяжести деменции у пациентов с сосудистыми поражениями выявляют меньше поражений, характерных для болезни Альцгеймера, чем у пациентов без сосудистых поражений [16]. У пациентов с СКН без деменции после инсульта повышен риск развития СД или других деменций в течение 5 лет [11].

Учитывая решающую роль инсульта в развитии синдрома деменции у пожилых людей, адекватная первичная профилактика и назначение нейропротекторов после развития инсульта будут иметь решающее значение в профилактике развития деменции [17]. Несмотря на эти факты, несколько фармакологических исследований были посвящены проблеме профилактики развития СКН, СД и смешанной сосудисто-дегенеративной деменции после инсульта. Потенциально эффективные препараты должны

оказывать влияние на последствия ишемии головного мозга и стимулировать дифференцировку нервных клеток.

## Цитиколин

Цитиколин является промежуточным элементом в цепочке синтеза фосфолипидов клеточной стенки. Действие цитиколина было тщательно изучено в клинических испытаниях при остром инсульте, которые продемонстрировали его эффективность [18–21]. Используя диффузионно-взвешенную МРТ, S. Wagach и соавт. [21] показали значительное снижение роста объема поражения и объема поражения в целом с 1-й по 12-ю неделю у пациентов с острым ишемическим инсультом, которым назначали цитиколин в течение первых 24 часов от момента появления симптомов заболевания. Была обнаружена явная связь между уменьшением объема поражения и улучшением оценки по шкале NIH более чем на 7 баллов.

Цитиколин, также известный как цитидин-5-дифосфохолин, является естественным эндогенным нуклеозидом, участвующим в качестве промежуточного звена в трех основных метаболических путях [22]:

- синтезе фосфатидилхолина (лецитина) – одного из основных фосфолипидов клеточных мембран, играющего важную роль в формировании липопротеинов (образование цитиколина является лимитирующим этапом в синтезе фосфатидилхолина в мембранах нейронов и фосфолипидов микросом);
- цитиколин является донором холина для синтеза ацетилхолина и может ограничивать объем холина, используемый для синтеза мембран [23];
- при окислении холина образуется бетаин – донор метильных групп. Основные компоненты цитиколина – холин и цитидин хорошо всасываются в кишечнике и проникают через гематоэнцефалический барьер [24]. В качестве пищевой добавки холин используют в сочетании

с витаминами группы В [24]; родственный препарат, холин альфосцерат, используют менее часто [25]. В исследованиях на животных цитиколин продемонстрировал свою биологическую активность, улучшал репарацию после ишемического повреждения нейронов и повышал содержание ацетилхолина и дофамина [23]. У старых животных цитиколин увеличивал высвобождение дофамина, приводил к улучшению обучения и памяти [26], предотвращая развитие когнитивных нарушений в модели хронической церебральной гипоперфузии у крыс [27]. В экспериментальной модели инсульта O. Hurtado и соавт. [28] показали, что цитиколин может привести к повторному росту дендритов, коррелирующему со степенью функционального восстановления. Используя фосфорную магнитно-резонансную спектроскопию, O. Silveri и соавт. [29] показали, что у лиц пожилого возраста прием цитиколина в течение 6 недель привел к значительному увеличению содержания в лобной доле (передняя часть поясной извилины коры головного мозга) фосфокреатина (+17%),  $\beta$ -нуклеозидтрифосфатов (в основном АТФ в головном мозге (+14%)) и к увеличению отношения фосфокреатина к неорганическому фосфату (+32%). Кроме того, было продемонстрировано значительное увеличение содержания фосфолипидов в мембранах клеток.

## Цитиколин при инсульте и когнитивных нарушениях

Цитиколин является безопасным препаратом, одобренным во многих странах для лечения острого ишемического инсульта. Согласно результатам обобщенного анализа данных 1372 пациентов, участвовавших в 4 клинических исследованиях, проведенных в США, пероральное назначение цитиколина в течение 24 часов от начала инсульта было



эффективным [30]. Цитиколин улучшает неврологическое и функциональное восстановление [31, 32]. По сравнению с плацебо у пациентов с острым ишемическим инсультом и оценкой по шкале NIH более 8 баллов, получающих цитиколин, чаще отмечалось полное восстановление (индекс Бартел  $\geq 95$ ): плацебо – 21%, цитиколин – 33% ( $p=0,05$ ) [19].

Было проведено несколько исследований по оценке долгосрочной безопасности и эффективности лечения цитиколином у пациентов с инсультом и его эффективности в профилактике снижения когнитивных способностей после инсульта. В ряде исследований цитиколин назначали пациентам с болезнью Альцгеймера и было показано аналогичное, но умеренное улучшение памяти и поведения [33]. Однако в плацебо-контролируемом исследовании с участием 30 пациентов с СД не обнаружили признаков улучшения когнитивных функций [34]. В Кокрейновский обзор [35] включили 14 исследований с участием пожилых лиц с разнообразными нарушениями – от нарушений памяти до умеренных сосудистых когнитивных нарушений, СД или сенильной деменции. Продолжительность исследований составляла от 20 до 30 дней, 1 исследование продолжалось в течение 6 недель, 4 исследования – в течение 2–3 месяцев, и 1 исследование длилось 12 месяцев. Использовали несколько дозировок препарата, различные критерии включения и показатели исходов. Общие результаты (884 пациента) продемонстрировали эффективность цитиколина в виде улучшения памяти и поведения, но не внимания. Было отмечено значительное улучшение когнитивных функций в целом по сравнению с группой плацебо. Эффект был большим (ОШ=8,89, 95% ДИ от 5,19 до 15,22;  $p<0,001$ ), что указывает на явное влияние препарата на улучшение когнитивных функций при активном лечении [35, 36]. Авторы пришли к выводу, что влияние цитиколина на когнитивные функции отчетливо заметно на поведенческом уровне и его можно легко оценить клинически, независимо от парадигмы, используемой для оценки. Цитиколин достаточно хорошо переносится, и в группе плацебо зарегистрировали больше побочных эффектов, чем в группе активного лечения [35, 36].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что



**Рисунок 1.** Результаты нейропсихологического обследования 172 пациентов, получавших цитиколин в течение 6 месяцев, и лиц контрольной группы (N=175). Лицам экспериментальной группы назначали цитиколин в течение 24 часов от начала инсульта, продолжительность лечения составила 6 недель. Статистически значимое уменьшение выраженности когнитивных нарушений через 6 месяцев и 1 год после инсульта в сферах внимания, ориентации во времени и исполнительной функции было отмечено в группе, получавшей цитиколин



эффекты цитиколина могут быть обусловлены его участием в механизмах пластичности мозга и нейрорепаляции. Что касается пластичности, О. Hurtado и соавт. [28] продемонстрировали, что длительное лечение цитиколином приводит к улучшению функционального восстановления после экспериментального инсульта, и, что более важно, показали, что потенциальным нейрональным субстратом для улучшения функций может быть повышение ветвистости дендритов и плотности отростков по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. В связи с этим лечение цитиколином может повышать нейрональную пластичность, что может быть связано с клиническим улучшением после инсульта.

Что касается возможных механизмов нейрорепаляции, было показано, что нейропротекторное действие цитиколина обусловлено перераспределением основного транспортера глутамата EAAT2 в микродомены липидных рафтов, приводящим к повышению усвоения глутамата [37]. Назначение нейротрофических факторов (например, основного фактора роста фибробластов) улучшает когнитивные функции в модели ишемической

энцефалопатии путем увеличения числа холинергических нейронов в СА-области гиппокампа [37]. Интересно, что некоторые виды лечения стволовыми клетками, например введение экзогенных эндотелиальных прогениторных клеток, могут привести к повышению содержания многих факторов роста, выделяемых этими клетками. Недавно Т. Sobrino и соавт. [38] показали, что лечение цитиколином может привести к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга пациентов с инсультом, тем самым улучшая функциональное восстановление после острого ишемического инсульта. Таким образом, увеличение содержания эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови, индуцированное цитиколином, ассоциировано с лучшим функциональным исходом у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт.

Однако до недавнего времени отсутствовали данные об эффективности и безопасности курса лечения цитиколином продолжительностью более 6 недель у пациентов с ишемическим инсультом или о потенциальной эффективности цитиколина в отношении профилактики развития СКН после инсульта. В связи с этим J. Alvarez-Sabín и соавт. [39] прове-

ли исследование, отвечающее на эти вопросы. Его результаты позволяют предположить, что назначение цитиколина в течение 24 часов от момента появления симптомов инсульта с последующим непрерывным его применением в течение 6 месяцев является безопасным и демонстрирует эффективность в отношении профилактики развития СКН после инсульта по сравнению с плацебо. В этом исследовании также показали улучшение ориентации во времени, внимания и исполнительской функции. Кроме того, длительное применение цитиколина в течение 12 месяцев пациентами, перенесшими инсульт, продемонстрировало отличную переносимость, безопасность и дальнейшее улучшение в отношении постинсультных СКН, особенно ориентации во времени, исполнительской функции и внимания (рис. 1).

## Заключение

Было показано, что у пациентов с нарушением когнитивных функций после острого инсульта длительное лечение цитиколином эффективно приводит к улучшению функционального и неврологического восстановления, способствует восстановлению когнитивных функций [39]. Лечение цитиколином безопасно и хорошо переносится. ■

## Список литературы

1. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A., Au R., Kase C.S., Kelly-Hayes M., Wolf P.A. Dementia after stroke: the Framingham Study // *Stroke*. – 2004; 35: 1264–1268.
2. Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // *Lancet Neurol*. – 2005; 4: 752–759.
3. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J.V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P.B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S.T. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. – 2003; 2: 89–98.
4. Sachdev P. Vascular cognitive disorder // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 1999; 14: 402–403.
5. Román G.C., Sachdev P., Royall D.R., Bullock R.A., Orgogozo J.M., Lypez-Pousa S., Arizaga R., Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // *J. Neurol. Sci*. – 2004; 226: 81–87.
6. Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., García J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A., Moody D.M., O'Brien M.D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B.P., Bennett A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F., Wolf P.A., Gorelick P.B., Bick K.L., Pajean A.K., Bell M.A., DeCarli C., Culebras A., Korczyn A.D., Bogousslavsky J., Hartmann A., Scheinberg P. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology*. – 1993; 43: 250–260.
7. Rockwood K. Subtypes of vascular dementia // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. – 1999; 13 (Suppl. 3): S59–S65.
8. Rasquin S.M., Verhey F.R., Lousberg R., Winkens I., Lodder J. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke // *J. Neurol. Sci*. – 2002; 203–204: 115–119.
9. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur. J. Neurol*. – 2001; 8: 621–627.
10. Rasquin S.M., Verhey F.R., van Oostenbrugge R.J., Lousberg R., Lodder J. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004; 75: 1562–1567.
11. Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C., Hachinski V., Hogan D.B., Feldman H., Østbye T., Wolfson C., Gauthier S., Verreault R., McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia // *Neurology*. – 2001; 57: 714–716.



12. Savva G.M., Stephan B.C., Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke*. – 2010; 41: e41–e46.
13. Román G.C. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly // *J. Neurol. Sci.* – 2002; 203–204: 7–10.
14. Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia // *Nat. Rev. Neurol.* – 2009; 5: 649–658.
15. Dolan H., Crain B., Troncoso J., Resnick S.M., Zonderman A.B., O'Brien R.J. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort // *Ann. Neurol.* – 2010; 68: 231–240.
16. Zekry D., Hauw J.J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002; 50: 1431–1438.
17. Reitz C., Bos M.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study // *Stroke*. – 2008; 39: 36–41.
18. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology*. – 1997; 49: 671–678.
19. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. – 1999; 30: 2592–2597.
20. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E., Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*. – 2001; 57: 1595–1602.
21. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F., Pullicino P., Lefkowitz D.M., Sabounjian L., Harnett K., Schwiderski U., Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // *Ann. Neurol.* – 2000; 48: 713–722.
22. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2006; 28 (Suppl. B): 1–56.
23. Ulus I.H., Wurtman R.J., Mauron C., Blusztajn J.K. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum // *Brain Res.* – 1989; 484: 217–227.
24. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // *Altern. Med. Rev.* – 2004; 9: 17–31.
25. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for reevaluation? // *J. Neurol. Sci.* – 2007; 257: 264–269.
26. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 1999; 21: 535–540.
27. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion // *J. Clin. Neurol.* – 2009; 5: 33–38.
28. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortego F., Sobrino T., Castillo J., Moro M.A., Lizasoain I. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke // *Neurobiol. Dis.* – 2007; 26: 105–111.
29. Silveri M.M., Dikan J., Ross A.J., Jensen J.E., Kamiya T., Kawada Y., Renshaw P.F., Yurgelun-Todd D.A. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // *NMR Biomed.* – 2008; 21: 1066–1075.
30. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J., Secades J.J., Mercadal J., Lypez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark W.M., Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*. – 2002; 33: 2850–2857.
31. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* – 2008; 5: 167–177.
32. Cobo E., Secades J.J., Miras F., González J.A., Saver J.L., Corchero C., Rius R., Dávalos A. Boosting the chances to improve stroke treatment // *Stroke*. – 2010; 41: e143–e50.
33. Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco-Maside A., Fernández-Novoa L., Caamanx J. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1993; 695: 321–323.
34. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., Paul R.H., Gordon N., Sweet L. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes // *Cerebrovasc. Dis.* – 2003; 16: 199–204.
35. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005; 18: CD000269.
36. Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // *Clin. Interv. Aging.* – 2006; 1: 247–251.
37. Ye J., Lin H., Mu J., Cui X., Ying H., Lin M., Wu L., Weng J., Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2010 Jul 1 [epub ahead of print].
38. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A., Rodríguez-Yáñez M., Castellanos M., Brea D., Moldes O., Blanco M., Arenillas J.F., Leira R., Dávalos A., Lizasoain I., Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // *Stroke*. – 2007; 38: 2759–2764.
39. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C., Quintana M., Riby M., Santamarina E., Maisterra O., Molina C., Montaner J., Román G. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743) // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010; 29 (Suppl. 2): 268.
40. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2003; 5: 367–375.
41. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // *NeuroRx.* – 2004; 1: 46–70.
42. Segura T., Calleja S., Jordan J. Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008; 9: 1071–1085.
43. García-Cobos R., Frank-García A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative // *J. Neurol. Sci.* – 2010; 299: 188–192.

Оригинал статъи публикуван в журнале «Stroke», 42 (1), 2011 г., стр. 40–43.



# Применение препарата Тофизопам (Грандаксин) в терапии генерализованного тревожного расстройства у пациентов общей медицинской практики



Н.И. Распопова – д.м.н., профессор  
Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского медицинского университета непрерывного образования, г. Алматы

Работа посвящена научно-практическим исследованиям эффективности препарата Тофизопам (Грандаксин) при лечении генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Анализ 78 наблюдений пациентов с ГТР, находившихся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК показал, что препарат Тофизопам (Грандаксин) обладает высокой терапевтической эффективностью и может быть рекомендован при лечении ГТР. В исследовании выявлены особенности влияния Тофизопама (Грандаксина) на ситуативную и личностную тревогу у мужчин и женщин.

По данным эпидемиологических исследований наибольший удельный вес среди психической патологии занимают психогенно обусловленные невротические расстройства, протекающие с тревогой и разнообразными соматовегетативными нарушениями, которые наиболее часто приводят пациентов к врачам общей практики. Установлено, что частота тревожных расстройств у пациентов общесоматической сети достигает 25–29%.

Л.В. Ромасенко с соавторами [1] указывают на то, что диагностика тревожных расстройств у больных в общемедицинской практике связана со сложностью дифференцирования различных вариантов психосоматических и соматопсихических соотношений. Авторы выделяют три типа таких соотношений:

1) симптоматические соотношения, при которых психические расстройства развиваются как преимущественно соматогенные или психогенные (ятрогенные, нозогенные);

2) заместительный тип соотношений, когда психические расстройства имитируют соматическую патологию;

3) независимые соотношения, при которых соматические и психические расстройства сосуществуют.

С учетом данных соотношений могут быть адекватно построены клинические модели диагностики, терапии и реабилитации больных с тревожными расстройствами.

К наиболее часто встречающимся в общесоматической практике тревожным состояниям относится генерализованное тревожное расстройство (ГТР). По данным Н.У. Wittchen [2], распространенность ГТР среди пациентов врачей общей практики составляет 8%. Н.У. Wittchen и J. Hoyer [3], приводя данные различных авторов о распространенности ГТР в общей популяции, отмечают, что показатель болезненности в течение жизни (life prevalence) колеблется от 4,1 до 6,6% населения, «текущая болезненность» (current prevalence) составляет от 2 до 3% населения,

а «болезненность в течение года» (year prevalence) составляет, в среднем, 3,1% населения. Эпидемиологические исследования показали, что ГТР вдвое чаще встречается у женщин, чем у мужчин: 2% среди мужчин и 4,3% среди женщин [4]. Некоторые авторы указывают на различия в клинике и даже в патогенезе ГТР у лиц разного пола. Так, D.J. Stein и Н. Matsunaga [5] полагают, что женщинам свойственна интернализация, а мужчинам – экстернализация симптомов тревоги.

Многие авторы в своих исследованиях отмечают, что ГТР отличается высоким уровнем коморбидности с различными соматическими расстройствами, такими как гипертония, болезни сердца, сахарный диабет, что значительно снижает качество жизни больных [6, 7, 8, 9]. Многие из них рано теряют трудоспособность. Риск суицидов при ГТР, как и при всех тревожных расстройствах, очень велик: 193 на 100 000 больных в год. Число суицидальных попыток составляет 1350 на 100 000 больных в год [10].



Первые описания типологии тревожных расстройств появились в конце XIX века в работах З. Фрейда [11, 12], который выделил в качестве отдельного заболевания «невроз тревоги», включающий 4 основных клинических признака: раздражительность, постоянное тревожное ожидание, приступы паники и вторичное фобическое избегание. З. Фрейд утверждал, что в основе этого невроза лежит «свободно плавающая тревога». Он впервые подробно описал соматические симптомы тревоги: дрожь в теле, сердечную аритмию, затрудненное дыхание, потливость, тошноту, дискомфорт в животе, тремор, учащенное мочеиспускание, диарею, расстройства аппетита, головокружения, парестезии, сексуальные нарушения. Впервые у З. Фрейда появилось и упоминание о коморбидности невроза тревоги с другими заболеваниями.

В современной классификации А.С. Тиганова [13], генерализованное тревожное расстройство относится к классу пограничных психических нарушений и рассматривается в его рамках как один из вариантов тревожно-фобического состояния.

Согласно критериям МКБ-10, основным проявлением ГТР является тревога, которая «носит генерализованный и стойкий характер, но не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах, то есть является «нефиксированной». Тревога присутствует по крайней мере несколько недель, а обычно несколько месяцев подряд и сопровождается волнением, всевозможными опасениями, внутренним напряжением и вегетативными нарушениями» [14].

У врачей общей практики часто возникают трудности в дифференциации ГТР и тревожно-мнительного характера пациента, в связи с чем ГТР часто остается нераспознанным или диагностируется с большим опозданием [9]. 50% больных ГТР на приеме у терапевта вообще склонны предъявлять только жалобы соматического характера и не упоми-

нать о тревоге [12]. В своих работах Н.У. Wittchen [15] указывает на то, что «просто волнение» и генерализованная тревога – вовсе не одно и то же. По мнению автора, ГТР отличается затяжной характер течения и его последствия: значительные нарушения трудоспособности и качества жизни в целом, что не может соответствовать понятию «просто волнение».

Терапия генерализованного тревожного расстройства тесно связана с его патогенезом. О. Brawman-Mintzer и R.B. Lydiard [16] указывают на то, что исследование биологических коррелятов ГТР может существенно помочь в разработке эффективного лечения этого заболевания. В своей работе авторы описывают выявленные аномалии в регуляторных механизмах важных биологических компонентов. По мнению Noyes Jr. Russel [17], возможной причиной ГТР является недостаточная активность ГАМК-ергической системы и в, частности, комплекса ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы. Так, при исследовании больных генерализованным тревожным расстройством у них было обнаружено снижение функции бензодиазепиновых рецепторов в силу уменьшения их количества [4]; уменьшения их чувствительности [18] или дефицита ингибирующих транмиттеров [19]. D.J. Nutt и A. Mazilia [18] полагают, что важным механизмом, приводящим к возникновению чрезмерной тревожности, является торможение ГАМК-ергической трансмиссии.

С конца 1950-х годов для лечения тревожных расстройств с успехом применяются бензодиазепины. Препараты этой группы довольно быстро оказывают седативное действие и эффективно устраняют соматические симптомы тревоги. Однако со временем появилось все больше данных о том, что препараты этого класса в большей степени пригодны для терапии острых тревожных реакций, в то время как длительное их применение вызывает побочное действие, лекарственную зависимость и симптомы отмены [20, 21]. Особое внимание уделяется отрица-

на людей пожилого возраста. В ряде исследований отмечено, что препараты этой группы вызывали у пожилых людей снижение когнитивных функций и выраженную общую заторможенность [22, 23]. В связи с этим большинство клиницистов настаивает лишь на эпизодическом кратковременном применении бензодиазепинов в случаях выраженной тревоги, в то время как ГТР требует длительного лечения – до 6 месяцев и более [12, 16, 21].

Руководитель Российского Федерального центра пограничной психиатрии профессор Ю.А. Александровский, выступая с докладом на VI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», отметил, что сегодня существует большое число препаратов с мощным анксиолитическим, по существу противотревожным действием, но среди них очень мало так называемых дневных транквилизаторов. Как наиболее эффективный дневной транквилизатор им был рекомендован к применению Тофизопам (Грандаксин). Далее в своем докладе профессор Ю.А. Александровский обратил внимание на то, что в современной клинической психофармакологии, в клинической терапии обсуждается проблема качества жизни во время приема того или иного лекарственного препарата. По мнению многих специалистов, этот показатель значительно выше при приеме дневных транквилизаторов по сравнению с мощными анксиолитиками (Диазепам, Феназепам и др.). Поэтому пациент, принимающий препарат дневного действия Тофизопам (Грандаксин), который по существу не вызывает сомнолентии и миорелаксации, остается активным; прекращения профессиональной деятельности в период лечения не требуется.

Анксиолитик Тофизопам (Грандаксин), выпускаемый фирмой EGIS, широко применяется во многих странах мира уже более 25 лет и хорошо известен в Казахстане. Эффективность Тофизопам (Грандаксина) при лечении тревожных расстройств обусловлена его высоко специфическим механизмом



действия на ГАМК-ергические нейротрансмиттерные системы. Вследствие того, что ГАМК-ергические синапсы морфологически однородны и распространены не только в коре головного мозга, но и в мозжечке, лимбической системе, базальных ганглиях и других частях центральной нервной системы, Тофизопам (Грандаксин) может влиять на большую часть функциональных образований головного мозга. Соответственно, терапевтический эффект Тофизопам (Грандаксина) – это результат одновременного воздействия препарата на множество структур головного мозга, чем, по-видимому, и определяется широкий спектр его клинической активности.

Тофизопам (Грандаксин), благодаря оригинальной формуле строения, обладает уникальными свойствами: выраженный анксиолитический терапевтический эффект не сопровождается седативным и миорелаксирующим действием, он обладает вегетонормализующей и активизирующей способностью, снимает психические проявления стресса на уровне симпатической активности, является стрессоропротектором и иммуномодулятором.

В целях изучения эффективности применения Тофизопам (Грандаксина) при лечении генерализованного тревожного расстройства нами было проведено исследование 78 больных, находившихся на обследовании и лечении в НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. Возраст обследованных представлен в широком диапазоне от 26 до 64 лет. Среди больных с ГТР явно преобладали женщины – 67,9% (53 пациентки), мужчины соответственно составили – 32,1% (25 пациентов).

Отбор больных для исследования проводился в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 рубрики F41.1. Длительность заболевания обследованных составила от 3 месяцев до 2 лет, на протяжении которых практически постоянно наблюдались симптомы тревоги, отвечающие диагностическим указаниям F41.1: опасения (беспокойство

о будущем, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.); моторное напряжение (суетливость, дрожь, невозможность расслабиться); вегетативная гиперактивность (тахикардия, тахипное, эпигастральный дискомфорт, потливость, головкружение, сухость во рту и др.).

Клинические проявления соматизированной тревоги у обследованных, позволявшие дифференцировать её от истинных соматических расстройств, проявлялись в следующем:

1. Полисистемный характер соматических проявлений: кардиалгии часто сочетались с мышечным напряжением грудных мышц, с ощущением «нехватки воздуха», «кома в горле» или учащенным дыханием с гипервентиляцией и «страхом смерти»; объективное учащение сердцебиений до 130 ударов в минуту (синусовая тахикардия) сопровождалось субъективно тягостно переносимыми ощущениями «ударов сердца о грудную клетку», которые больные характеризовали как «сердце готово выпрыгнуть из груди», «сердце колотится в горле», при этом «перебои», «толчки», «замирания» сердца больные, как правило, связывали с экстрасистолами, объективно не подтверждавшимися на ЭКГ.

2. Зависимость выраженности субъективных соматических симптомов от личностно значимых для больного психотравмирующих ситуаций.

3. Своеобразие и не типичность клинических проявлений соматического расстройства. В частности, при кардиалгиях больные чаще предъявляли жалобы не на боль за грудиной, а характеризовали свои ощущения как «тяжесть», «жжение», «сжатие», «пульсацию» в области сердца, при этом иррадиация болевых ощущений носила нетипичную и более широкую локализацию.

4. Отсутствие объективных клинических и параклинических признаков, свидетельствующих о наличии соматического заболевания, или явное несоответствие тяжести страдания пациента объективно подтвержденным признакам болезни.

5. Положительная динамика и редукция соматических жалоб при применении психотропных средств.

Всем обследованным в течение 4-х недель проводилась монотерапия Тофизопамом (Грандаксином) в дозе 100 мг. Учитывая специфику Тофизопам (Грандаксина), как дневного транквилизатора, препарат назначался в два приема по 50 мг в утреннее и дневное время до 16 часов. Для объективизации терапевтического эффекта в исследовании использовались оценочные шкалы ситуативной (реактивной) и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина [24]. Критерием эффективности лечения являлось 50% снижение суммарного балла, как минимум, по одной из шкал.

Учитывая описанные в литературе различия в клинике ГТР у лиц разного пола [5] анализ полученных результатов проводился в сравнительном аспекте у мужчин и женщин.

Динамика редукции ситуативной и личностной тревожности у пациентов с ГТР на фоне терапии Тофизопамом (Грандаксином) в течение 28 дней представлена в суммарных баллах в подгруппах мужчин и женщин по оценочным шкалам в таблицах и рисунках 1 и 2.

Анализ полученных в исследовании данных показал, что Тофизопам (Грандаксин) является эффективным средством для лечения генерализованного тревожного расстройства, что подтверждено объективными данными оценочных шкал тревоги.

В группе обследованных пациентов исходный суммарный бал (уровень тревожности) по шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина составил 51,85. В соответствии с градацией уровней тревожности по данной шкале, показатель 45 баллов и более соответствует высокому уровню тревожности. После проведенной терапии Тофизопамом (Грандаксином) в течение 28 дней общий уровень тревожности снизился до 21,25 баллов (показатель менее 30 баллов соответствует низкому уровню тревожности), что составило снижение общей тре-

возности у пациентов на 30,6 балла – на 59%.

В процессе исследования выявлены некоторые гендерные особенности динамики редукиции ситуативной и личностной тревожности у мужчин и женщин в процессе терапии Тофизопамом (Грандаксином). Прежде всего, следует отметить, что суммарный исходный показатель ситуативной тревожности у мужчин составил 56,4 балла, и превышал аналогичный показатель у женщин на 8,6 балла. Иные соотношения выявлены при анализе уровня личностной тревожности, где исходный суммарный балл уровня личностной тревожности у женщин составил 58,7 и оказался на 14,2 балла выше, чем у мужчин. Полученные данные подтверждают результаты исследований D.J. Stein и H. Matsunaga [5] о том, что женщинам свойственна интернализация, а мужчинам – экстернализация симптомов тревоги.

На фоне терапии Тофизопамом (Грандаксином) в течение первой недели отмечалось резкое снижение преобладающей поры тревожности у каждого из полов: у мужчин ситуативная тревожность снизилась сразу на 22 балла, а личностная тревожность только на 6,1 балла; у женщин ситуативная тревожность снизилась на 11,4 балла, а личностная тревожность резко упала на 16 баллов.

К концу курса лечения (на 28 день) у мужчин уровень как ситуативной, так и личностной тревожности определялся как низкий и составил соответственно 24,8 и 28,8 балла. У женщин показатели ситуативной тревоги снизились только до среднего уровня и составили 32,5 балла (в соответствии со стандартом 30–44 балла относится к среднему уровню тревожности), а показатели личностной тревожности достигли низкого уровня и составили 26,5 балла.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что Тофизопам (Грандаксин) оказывает наиболее быстрое и эффективное действие на преобладающую в клинической структуре ГТР форму тревоги, су-

Таблица 1. Показатели шкалы ситуативной (реактивной) тревожности (суммарный балл по шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина)

Пол	Исходно	7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
<b>Мужчины (n=25)</b>	56,4	34,4	28,2	24,8
<b>Женщины (n=53)</b>	47,8	36,7	33,4	32,5



Рисунок 1. Динамика редукиции ситуативной тревожности у мужчин и женщин на фоне терапии Тофизопамом (Грандаксином)

Таблица 2. Показатели шкалы личностной тревожности (суммарный балл по шкале Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина)

Пол	Исходно	7-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
<b>Мужчины (n=25)</b>	44,5	38,4	32,2	28,8
<b>Женщины (n=53)</b>	58,7	42,7	35,3	26,5

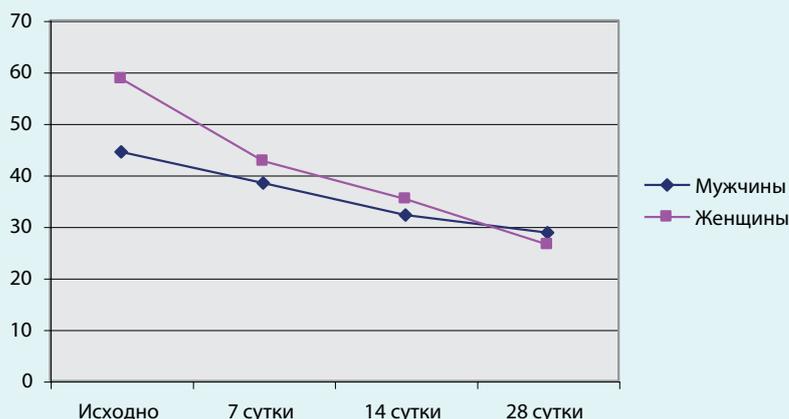


Рисунок 2. Динамика редукиции личностной тревожности у мужчин и женщин на фоне терапии Тофизопамом (Грандаксином)

щественно зависящую от пола пациента: у мужчин – на ситуативную тревожность, а у женщин – на личностную тревожность.

Проведенные исследования также показали, что Тофизопам (Грандаксин) не только устраняет

симптомы тревоги, но и улучшает социальное функционирование, делает пациентов более доступными для сотрудничества с врачом, повышает его уверенность в себе и в благоприятном исходе заболевания.



Использование в арсенале врача транквилизатора Тофизопам (Грандаксин), в связи с его хорошей переносимостью, значительно расширяет возможности лечения тревожных расстройств у соматически отягощенных пациентов. Важным преимуществом данного препарата является практическое отсутствие терапевтических противопоказаний к его применению и безопасность сочетания с другими лекарственными средствами (гипотензивными, антацидами, антигистаминными препаратами, оральными контрацептивами и др.).

В отличие от традиционно используемых в общей клинической практике для лечения тревожных расстройств классических бензодиазепинов, Тофизопам (Грандаксин) обладает более широким спектром действия в плане редукции обоих компонентов тревоги (психического и соматического); не оказывая седативного эффекта, он существенно улучшает социальное функционирование больных, обеспечивает возможность их продуктивного сотрудничества с врачом. Являясь стресспротектором, Тофизопам (Грандаксин) эффекти-

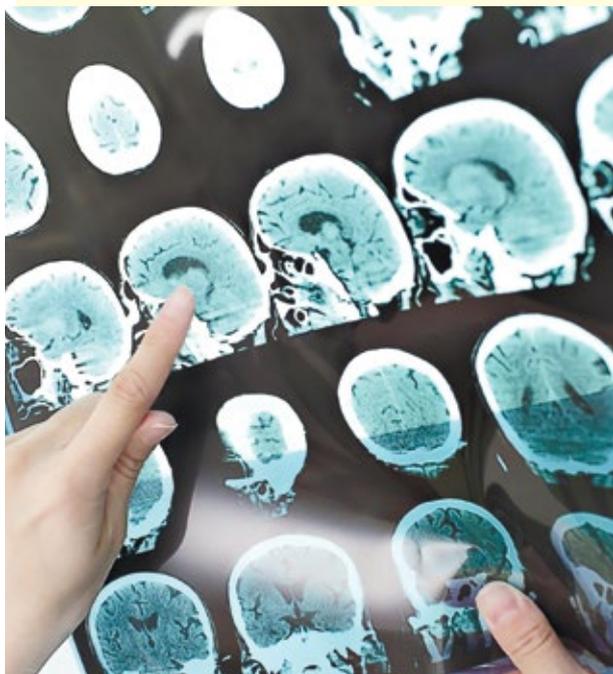
вен при профилактике рецидивов болезни в условиях психотравмирующих ситуаций, хорошо переносится пациентами и экономически доступен. При применении Тофизопама (Грандаксина) риск развития зависимости отсутствует, важно отметить, что он не взаимодействует с алкоголем. Суммируя все сказанное, можно считать, что на сегодняшний день препаратом выбора при лечении генерализованного тревожного расстройства у пациентов общей медицинской практики является Тофизопам (Грандаксин). ■

### Список литературы

1. Ромасенко Л.В., Абрамова И.В., Аргюхова М.Г., Пархоменко И.М. Диагностика и терапия психических расстройств у пациентов общемедицинской практики: Пособие для врачей. – М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского. – 2006. – 32 с.
2. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. Generalized anxiety and depression in primary care // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, Suppl. 8. – P. 24–34.
3. Wittchen H.U., Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 11. – P. 15–21.
4. Brawman-Mintzer O., Lydiard R.B. Generalized anxiety disorder: issues in epidemiology // J. Clin. Psychiatry. – 1996. – Vol. 57, Suppl. 7. – P. 3–8.
5. Stein D.J., Matsunaga H. Generalized anxiety disorder across cultures // Generalized anxiety disorder / D. Nutt, K. Rickels, D.J. Stein (Eds). – London: Martin Dunitz Ltd, 2002. – P. 89–96.
6. Богдан М.Н. Генерализованное тревожное расстройство: клиника, диагностика и лечение. // Журнал «Социальная и клиническая психиатрия». – М., 2003. – Т. 13. – Выпуск 3. – С. 89–96.
7. Hidalgo R.B., Davidson J.R.T. Generalized anxiety disorder: an important clinical concern // Med. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 85, N. 3. – P. 691–710.
8. Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P. et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorder results from the National Comorbidity Study (NCS) // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – Vol. 393, Suppl. – P. 6–11.
9. Keller M. The long-term clinical course of generalized anxiety disorder // Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, Suppl. 8. – P. 11–16.
10. Khan A., Leventhal R.M., Brown W.A. Suicide risk in patients with anxiety disorders a meta-analysis of the FDA database // J. Affect. Dis. – 2002. – Vol. 68, N 2–3. – P. 183–190.
11. Rickels K., Rynn M.A. What is generalized anxiety disorder? // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 11. – P. 4–12.
12. Rickels K., Rynn M.A., Khalid-Khan S. Diagnosis and evaluation of generalized anxiety disorder patients // Generalized anxiety disorder / D. Nutt, K. Rickels, D.J. Stein (Eds). – London: Martin Dunitz Ltd, 2002. – P. 27–40.
13. Тиганов А.С. Отечественная классификация психических болезней // Руководство по психиатрии в 2-х томах / Под редакцией А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 103–107.
14. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – СПб.: «Оверлайд», 1994. – 303 с.
15. Wittchen H.U., Carter R.M., Pfister H. et al. Disability and quality of life in pure and comorbid anxiety disorder and major depression in a national survey. // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 15. – P. 319–328.
16. Brawman-Mintzer O., Lydiard R.B. Biological basis of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 58, Suppl. 3. – P. 16–25.
17. Noyes Jr. Russel. Comorbidity of generalized anxiety disorder // Psychiatr. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 24, N. 1. – P. 41–56.
18. Nutt D.J., Mazilia A. Generalized anxiety disorder // Br J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 179. – P. 390–397.
19. Nutt D.J. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 11. – P. 22–27.
20. Carlson G., Roy-Byrne P. Treatment of generalized anxiety disorder: do benzodiazepines still have a role? // Generalized anxiety disorder / D. Nutt, K. Rickels, D.J. Stein (Eds). – London: Martin Dunitz Ltd, 2002. – P. 111–123.
21. Davidson J.R.T. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. – 2001. – Vol. 62, Suppl. 11. – P. 46–52.
22. Flint A.J. Management anxiety in late life // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. – 1998. – Vol. 11, N 4. – P. 194–200.
23. Passaro A., Volpato S., Romagnoni F. et al. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study // J. Clin. Epidemiol. – 2000. – Vol. 53. – P. 1222–1229.
24. Костина Л.М. Методы диагностики тревожности. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 40–49.

## Описан вероятный триггер развития рассеянного склероза

Известно, что при рассеянном склерозе (РС) – демиелинизирующем воспалительном заболевании и его модели у животных (экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите) – циркулирующие иммунные комплексы преодолевают гематоэнцефалический барьер, инициируя воспаление, деградацию миелиновой оболочки и нейрональные повреждения.



В недавнем исследовании, проведенном научными сотрудниками Университета Альберты (University of Alberta), Канада, и Университета Макгилла (McGill University), Канада, установлено, что ткани головного мозга пациентов с РС по сравнению с морфологической картиной аналогичных структур здоровых лиц контрольной группы отличаются высокими уровнями протеина кальнексина. В дальнейшем учеными была проведена оценка восприимчивости лабораторных мышей к развитию у них моделированного в эксперименте аутоиммунного энцефаломиелита на фоне блокированной экспрессии кальнексина. Показано, что у животных данной группы отмечается абсолютная резистентность к развитию указанного заболевания. По мнению ученых, описанные патофизиологические особенности в будущем могут стать потенциальной основой в разработке новых подходов к терапии РС у людей.

В статье, представленной в издании «JCI Insight» 8 марта 2018 г., авторы обосновывают актуальность исследовательского поиска, указывая на то, что и в настоящее время этиологический базис РС остается недостаточно выясненным. Клинические проявления заболевания варьируемы, однако чаще включают когнитивные нарушения, головокружение, тремор, симптомы астении. Принято считать, что указанные симптомы являются следствием инициации аутоиммунного процесса, затрагивающего Т-клеточное звено, что приводит к альтерации миелиновых оболочек нервных волокон головного и спинного мозга с последующей активацией воспалительного процесса и деградацией нервных структур.

Комментируя результаты исследования, Марек Михалак (Marek Michalak), профессор биохимии Университета Альберты, отметил, что, по-видимому, кальнексин является связующим фактором на уровне контроля функций гематоэнцефалического барьера – структуры, в условиях здорового функционирования ограничивающей проницаемость клеток относительно компонентов, поступающих из крови в ткани мозга. При этом возрастание уровня кальнексина обеспечивает активированным токсичным Т-клеткам проницаемость нервных структур, что опосредует запуск деградации миелиновых оболочек.

По данным статистики известно, что один из наиболее высоких показателей заболеваемости РС в мире (1:340) отмечается в Канаде. При этом эффективность терапии ограничена лишь экспериментальными подходами. В связи с этим, описывая значимость проведенной работы, авторы подчеркнули, что результаты нового исследования позволяют идентифицировать кальнексин как важную мишень в разработке потенциально эффективных методов лечения РС. Актуальная же исследовательская задача состоит в том, чтобы уточнить нюансы функционирования данного протеина в клетках, принимающих участие в поддержании гематоэнцефалического барьера. Поэтому расшифровка молекулярной роли кальнексина в указанном процессе могла бы стать основной в поиске способа модуляции его функций, что, в свою очередь, могло бы способствовать развитию превентивных стратегий при РС.

Jung J., Eggleton P., Robinson A. et al. (2018) Calnexin is necessary for T cell transmigration into the central nervous system. JCI Insight, Mar. 8 [Epub. ahead of print].

University of Alberta Faculty of Medicine & Dentistry (2018) Surprise finding could lead to new MS treatments. ScienceDaily, Mar. 8 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180308120555.htm>).

Наталья Савельева-Кулик  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Бруфен®

**Торговое название:** Бруфен®

**Международное непатентованное название:** Ибупрофен

**Лекарственная форма:** Гранулы шипучие 600 мг

**Состав:** 1 саше содержит: *активное вещество* - ибупрофен 600 мг, *вспомогательные вещества*: кислота яблочная, натрия сахаринат, сахароза, повидон (К значение от 29 до 32), апельсиновый ароматизатор, натрия лаурилсульфат, натрия гидрокарбонат, натрия карбонат безводный.

**Описание:** Гранулы белого цвета, размером от мелких до крупных с апельсиновым запахом.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовоспалительные и противоревматические препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты. Пропионовой кислоты производные. Ибупрофен.

**Код АТХ** M01A E01

**Фармакологические свойства:**

**Фармакокинетика.** Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь [+]- и [-]-энантиомеров. Ибупрофен быстро абсорбируется из ЖКТ, при этом биодоступность составляет 80-90%. Пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются в течение 1-2 часов после приема. Исследования с использованием стандартной еды показывают, что она не влияет в значительной степени на общую биодоступность. Ибупрофен в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения ибупрофена незначителен — 0,12-0,2 л/кг для взрослых. Ибупрофен быстро метаболизируется в печени с помощью ферментов цитохрома P450, преимущественно CYP2C9, с образованием двух основных неактивных метаболитов — 2-гидроксиибупрофена и 3-карбоксиибупрофена. Около 90% от принятой дозы ибупрофена может обнаруживаться в моче в виде окислительных метаболитов и их глюкуроновых конъюгатов. Незначительное количество ибупрофена выводится с мочой в неизменном виде. Выведение с мочой является быстрым и полным. Период полувыведения — приблизительно 2 часа. Ибупрофен практически полностью выводится из организма через 24 часа после приема последней дозы.

**Пациенты пожилого возраста.** При отсутствии почечной недостаточности наблюдались лишь небольшие, клинически незначимые различия в фармакокинетическом профиле и выведении с мочой между пациентами молодого и пожилого возраста.

**Дети.** Системная экспозиция ибупрофена при применении в терапевтических дозах в соответствии с массой тела (от 5 мг/кг до 10 мг/кг массы тела) детям в возрасте от 1 года такая же, как у взрослых. У детей в возрасте от 3 месяцев до 2,5 лет объем распределения (л/кг) и клиренс (л/кг/час) ибупрофена выше, чем у детей в возрасте от 2,5 лет до 12 лет.

**Почечная недостаточность.** У пациентов с умеренной почечной недостаточностью наблюдался повышенный уровень (S)-ибупрофена в плазме крови, повышенное значение величины AUC (S)-ибупрофена и повышенные значения энантиомерного соотношения AUC (S/R) в сравнении со здоровыми добровольцами контрольной группы. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе средняя свободная фракция ибупрофена составляла около 3% в сравнении с, приблизительно, 1% у здоровых добровольцев. Серьезные нарушения функции почек могут привести к накоплению метаболитов ибупрофена. Значимость данного эффекта неизвестна. Метаболиты могут быть выведены с помощью гемодиализа (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особые указания»).

**Печеночная недостаточность:** Наличие алкогольной болезни печени при легкой или умеренной печеночной недостаточности не оказывало существенного влияния на изменение фармакокинетических параметров. У пациентов с циррозом печени и умеренной печеночной недостаточностью (6—10 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших лечение рацемическим ибупрофеном, наблюдалось увеличение периода полувыведения в среднем в 2 раза, а значение энантиомерного соотношения AUC (S/R) было значительно ниже в сравнении со здоровыми добровольцами контрольной группы, что указывает на нарушение метаболической трансформации (R)-ибупрофена в активный (S)-энантиомер (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особые указания»).

**Фармакодинамика.** Ибупрофен, действующее вещество Бруфена® — производное пропионовой кислоты, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) обладает анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Считается, что терапевтические эффекты препарата обусловлены его ингибирующим действием на фермент циклооксигеназу, что приводит к выраженному снижению синтеза простагландинов. Данные свойства обеспечивают облегчение симптомов воспаления, боли, лихорадки. Экспериментальные данные позволяют предположить, что ибупрофен может конкурентно подавлять влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина на агрегацию тромбоцитов, когда оба препарата назначаются одновременно. В некоторых фармакодинамических исследованиях при разовом приеме ибупрофена в дозе 400 мг в течение 8 часов до или 30 минут после приема ацетилсалициловой кислоты/аспирина в форме с быстрым высвобождением препарата (в дозе 81 мг) влияние ацетилсалициловой кислоты/аспирина на образование тромбосана или агрегацию тромбоцитов снижалось. Хотя существуют неточности относительно экстраполяции экспериментальных данных на клиническую ситуацию, нельзя исключить вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина. Клинические значимые эффекты маловероятны при нерегулярном применении ибупрофена (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**Показания к применению:**

- ревматоидный артрит, в том числе ювенильный артрит или болезнь Стилла-Шоффара, анкилозирующий спондилит, остеоартрит и другие неревматоидные (серонегативные) артропатии и острый подагрический артрит
- внесуставные ревматические и периартрикулярные поражения, такие как плечелопаточный периартрит (капсулит), бурсит, тендинит, тендосиновит и боль в нижней части спины
- повреждения мягких тканей, например растяжение и напряжение связок
- уменьшение слабой и умеренной боли, например, при первичной дисменорее, зубной и послеоперационной боли, боли после эпизодов мигрени, послеродовой боли и симптоматическое лечение головной боли, в том числе мигрени
- гипертермия

**Способ применения и дозы:**

**Дозы.** Побочные эффекты могут быть минимизированы при применении минимальной эффективной дозы в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел «Особые указания»). Перед применением необходимо тщательно растворить гранулы в достаточном количестве воды, чтобы не возникло ощущение жжения во рту или в горле. Для достижения более быстрого действия, рекомендуется принимать препарат на голодный желудок. Пациентам с чувствительным желудком рекомендуется принимать препарат после еды.

**Взрослые и подростки (старше 18 лет):** Рекомендуемая доза составляет 1200-1800 мг/сутки, разделенная на несколько приемов. Некоторым пациентам может быть достаточно 600-1200 мг/сут. В тяжелых и острых случаях возможно увеличение дозы до окончания острой фазы заболевания. При этом максимальная суточная доза не должна превышать 2400 мг, которые применяются за несколько приемов.

**Пациенты пожилого возраста:** Нет необходимости в изменении дозы, если функция печени или почек не нарушена. При нарушении функции печени или почек дозу препарата следует подбирать индивидуально и с осторожностью.

**Дети:** Бруфен® в данной фармацевтической форме противопоказан для применения у детей.

**Побочные действия:** Побочные реакции, о которых сообщалось в связи с приемом ибупрофена, подобны таким при применении других НПВС. Самые распространенные побочные действия связаны с желудочно-кишечным трактом. Тошнота, рвота, диарея, метеоризм, запор, диспепсия, боль в животе, мелена, гематемезис, язвенный стоматит, желудочно-кишечные кровотечения и обострение колита и болезни Крона (см. раздел «Противопоказания») были зафиксированы после приема ибупрофена. Реже наблюдались гастрит, язва двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь желудка и желудочно-кишечные перфорации. При приеме препарата может возникнуть временное ощущение жжения во рту или в горле.

**Нарушения со стороны иммунной системы:** При применении ибупрофена сообщалось о случаях развития реакций гиперчувствительности. Они могут включать: (а) неспецифические аллергические реакции и анафилактический шок, (б) реакции дыхательных путей, в т.ч. астму, обострение астмы, бронхоспазм или одышку, а также (с) различные кожные реакции, в том числе сыпь различных типов, зуд, крапивницу, пурпуру, ангионевротический отек и, в редких случаях мультиформную эритему и буллезные дерматиты (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

**Инфекции и инвазии:** Описаны случаи обострения воспалений кожи, вызванных инфекциями (например, развитие некротизирующего фасциита), при применении НПВП. Если в ходе применения ибупрофена у пациента возникают или ухудшаются признаки инфекции, следует незамедлительно обратиться к врачу.

**Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** В исключительных случаях может возникнуть серьезные кожные инфекции и нарушения со стороны мягкой ткани на фоне ветряной оспы (см. также «Инфекции и инвазии»)

**Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение ибупрофена, особенно в высокой дозе (2400 мг/день), может быть связано с незначительным увеличением риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда и инсульт) (см. раздел «Особые указания»).

**Побочные реакции распределены по частоте возникновения: очень частые  $\geq 1/10$ , частые  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ , нечастые  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ , редкие  $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ , очень редкие  $< 1/10000$ , частота неизвестна (невозможно оценить частоту по имеющимся данным)**

**Часто:**

- головная боль, головокружение
- диспепсия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, запор, мелена, гематемезис, желудочно-кишечное кровотечение
- сыпь
- утомляемость
- Нечасто:**
- ринит
- бессонница, беспокойство
- парестезия, сонливость
- ухудшение зрения
- ухудшение слуха, шум или звон в ушах, вертиго
- астма, бронхоспазм, отдышка
- гастрит, язва двенадцатиперстной кишки и язва желудка, язвенный стоматит, желудочно-кишечная перфорация
- гепатит, желтуха, нарушение функции печени
- крапивница, зуд, пурпура, ангионевротический отек, фоточувствительность
- токсическая нефропатия в различных формах, в том числе тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность

**Редко:**

- анафилактический шок
- депрессия и спутанность сознания
- ретробульбарный неврит
- токсическая невропатия зрительного нерва
- отек
- Очень редко:**
- асептический менингит
- лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, нейтропения, агранулоцитоз и гемолитическая анемия
- сильно выраженные общие реакции гиперчувствительности, которые проявляются отеком лица, языка и гортани, диспноэ, ускорением сердцебиения, падением артериального давления (анафилактикой, ангионевротическим отеком или тяжелым шоком).
- панкреатит

- печеночная недостаточность
- тяжелые кожные реакции, например, мультиформная эритема, буллезная реакция, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- сердечная недостаточность, инфаркт миокарда (см. раздел «Особые указания»)
- артериальная гипертензия

**Частота неизвестна:**

- колит и болезнь Крона

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- астма, крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты/аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в анамнезе
- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA)).
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин)
- состояния, сопровождающиеся повышенным риском развития кровотечений или активное кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, связанные с приемом НПВС, в анамнезе
- острый или перенесенный ранее язвенный колит, болезнь Крона, рецидивирующая пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение, (наличие в анамнезе двух независимых друг от друга подтвержденных эпизодов язвенного поражения или кровотечения)
- третий триместр беременности
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- период лактации

**Лекарственные взаимодействия:** Следует быть осторожным при одновременном назначении со следующими препаратами из-за возможного лекарственного взаимодействия у некоторых пациентов.

**Другие НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.** Следует избегать одновременного назначения с другими НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за риска развития аддитивных эффектов (см. раздел «Особые указания»).

**Сердечные гликозиды.** НПВС могут вызывать обострение сердечной недостаточности, снижение скорости гломерулярной фильтрации и увеличение уровня сердечных гликозидов в плазме крови.

**Кортикостероиды.** Увеличение риска желудочно-кишечных язв или кровотечений при назначении с НПВС.

**Антикоагулянты.** НПВС могут усиливать эффекты антикоагулянтов, таких как варфарин.

**Антитромбоцитарные препараты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.** НПВС увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения.

**Ацетилсалициловая кислота/аспирин.** Как и при назначении других препаратов, содержащих НПВС, одновременный прием ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты/аспирина обычно не рекомендуется из-за риска увеличения побочных реакций. Экспериментальные данные

свидетельствуют, что ибупрофен может конкурентно угнетать влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина на агрегацию тромбоцитов при одновременном назначении. Однако, несмотря на неясности по поводу возможности экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, нельзя исключать вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. При нерегулярном приеме ибупрофена клинически значимые эффекты отсутствуют (см. раздел «Фармакодинамика»).

**Литий.** НПВС могут снижать выведение лития. **Антигипертензивные препараты, β-блокаторы и диуретики.** НПВС могут уменьшать эффект антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы и диуретики. Диуретики могут также увеличивать риск нефротоксичности НПВС.

**Метотрексат.** НПВС могут подавлять канальцевую секрецию метотрексата и снижать клиренс метотрексата.

**Циклоспорин.** НПВС увеличивают риск нефротоксичности.

**Такролимус.** Возможно увеличение риска нефротоксичности при назначении НПВС пациентам, принимающим такролимус.

**Зидовудин.** НПВС увеличивают риск гематологической токсичности. Существуют доказательства увеличения риска развития гематургии и гематом у ВИЧ-положительных пациентов, страдающих гемофилией, при назначении ибупрофена на фоне приема зидовудина.

**Хинолоновые антибиотикотипы.** Данные, полученные на животных, указывают, что НПВС могут увеличивать риск появления судорог, связанных с приемом хинолонов. Пациенты, принимающие одновременно НПВС и хинолоны, имеют повышенный риск развития судорог.

**Ингибиторы СУР2С9.** Одновременное назначение ибупрофена с ингибиторами СУР2С9 может увеличивать экспозицию ибупрофена (субстрата СУР2С9). В ходе одного исследования было показано, что вориконазол и флуконазол (ингибиторы СУР2С9) увеличивали экспозицию S(+)-ибупрофена приблизительно на 80-100 %. Необходимо предусмотреть снижение дозы ибупрофена при одновременном назначении с ингибиторами СУР2С9, особенно при назначении высоких доз Бруфена® пациентам, принимающим вориконазол или флуконазол.

**Сульфонилмочевина.** НПВС могут потенцировать эффекты препаратов сульфонилмочевины. Редко сообщалось о развитии гипогликемии у пациентов, принимавших сульфонилмочевину, при назначении Бруфена®.

**Холестирамин.** Одновременное назначение ибупрофена и холестирамина может снижать абсорбцию ибупрофена в ЖКТ. Однако клиническое значение этого неизвестно.

**Аминогликозиды.** НПВС могут уменьшать выведение аминогликозидов.

**Экстракт травы Гинкго билоба** может потенцировать риск кровотечений, связанный с НПВС.

**Мифепристон.** Уменьшение эффективности лекарственного средства может теоретически происходить из-за антипростагландиновых свойств НПВС. Ограниченные данные позволяют предположить, что одновременное применение НПВС в день применения простагландина не искажает действие мифепристона или простагландина на изменять шейки матки или сократимость матки и не снижает клиническую эффективность медикаментозного прерывания беременности.

**Особые указания: Общие меры предосторожности.** Нежелательные эффекты можно минимизировать, используя самую низкую эффективную дозу в течение минимального периода времени, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел «Особые указания»). Как и при применении других НПВС, прием ибупрофена может маскировать симптомы инфекции. Бруфен® содержит сахарозу. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или недостаточность сахарозы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат. Каждое саше Бруфен® содержит натрий. Пациентам на диете с контролем содержания натрия следует принять это во внимание.

**Пациенты пожилого возраста:** У пациентов пожилого возраста частота побочных реакций при применении НПВС выше, особенно желудочно-кишечного кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

**Желудочно-кишечное кровотечение, образование язвы и перфорация:** Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим пептическую язву и другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, так как эти состояния могут обостриться (см. раздел «Противопоказания»). О развитии желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации сообщалось при применении всех НПВС в любой период времени в течение лечения. Эти побочные реакции могут быть летальными и развиваться с или без симптомов-предвестников независимо от наличия в анамнезе серьезной патологии ЖКТ. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации выше при повышении доз ибупрофена у пациентов с язвой, особенно осложнившейся кровотечением или перфорацией в анамнезе, и у пациентов пожилого возраста. Такие пациенты должны начинать лечение с самой низкой доступной дозы. Следует рассмотреть возможность одновременного назначения таким пациентам защитных препаратов (например, мизопростола или ингибиторов протонной помпы), как и пациентам, одновременно принимающим ацетилсалициловую кислоту/аспирин в низкой дозе или другие препараты, увеличивающие риск поражения ЖКТ (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Следует избегать одновременного назначения ибупрофена и других НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), из-за повышенного риска образования язв и кровотечений (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Пациенты, особенно пожилого возраста, с заболеваниями ЖКТ в анамнезе должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно о желудочно-кишечном кровотечении) на начальных этапах лечения. С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами, которые могут увеличивать риск развития язвы или кровотечения, как, например, пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антиагрегационные препараты, как, например, ацетилсалициловая кислота/аспирин (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). В случае развития желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациента, получающего ибупрофен, препарат следует отменить.

**Респираторные расстройства:** С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, страдающим бронхиальной астмой, хроническим ринитом или аллергическими заболеваниями, а также пациентам, имеющим данные заболевания в анамнезе, поскольку сообщалось, что ибупрофен может вызывать бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек у таких пациентов.

**Нарушение функции сердца, почек и печени:** С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, имеющим нарушение функции сердца, почек и печени, поскольку применение НПВС может привести к ухудшению функции почек. Регулярный прием схожих анальгетиков одновременно дополнительно повышает риск ухудшения функции почек. Пациентам, имеющим нарушение функции сердца, почек и печени следует применять минимальную эффективную дозу препарата в течение кратчайшего периода времени и контролировать функцию почек, особенно у пациентов, получающих длительное лечение (см. Раздел «Противопоказания»).

**Сердечно-сосудистые и церебрально-васкулярные эффекты:** Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией в анамнезе, поскольку сообщалось о развитии отеков на фоне применения ибупрофена. Клинические исследования свидетельствуют о том, что назначение ибупрофена, особенно в высокой дозе (2400 мг в сутки) может быть связано с небольшим увеличением риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). В целом, эпидемиологические исследования не позволяют предположить наличие связи между приемом ибупрофена в низкой дозе (≤ 1200 мг в сутки) и увеличенным риском артериальных тромботических осложнений. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (II-III функциональный класс по критериям NYHA), диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями назначать ибупрофен следует после тщательного анализа ситуации, а также следует избегать применения высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки). Тщательный анализ ситуации также необходим перед началом длительной терапии

ибупрофеном пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение), особенно в случае необходимости приема высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки). **Дерматологические эффекты:** Очень редко при применении НПВС сообщалось о развитии серьезных кожных реакций, некоторые из которых могут быть летальными, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Предположительно, наибольший риск развития этих реакций существует в начале лечения. В большинстве случаев начало реакции происходит в течение первого месяца терапии. Прием ибупрофена следует прекратить при первом появлении сыпи на коже, повреждении слизистой оболочки или любых других признаках гиперчувствительности.

**Эффекты со стороны почек:** С осторожностью следует начинать лечение ибупрофеном пациентов со значительной дегидратацией. Существует риск развития почечной недостаточности, особенно у детей и подростков с дегидратацией. Как и при назначении других НПВС, длительный прием ибупрофена может привести к папиллярному некрозу почек и другим патологическим изменениям в почках. Токсическое влияние на почки также наблюдалось у пациентов, у которых почечные простагландины играли компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Назначение НПВС таким пациентам может вызвать дозозависимое уменьшение образования простагландинов и, вторично, уменьшение почечного кровотока, что может привести к почечной недостаточности. К группе высокого риска развития такой реакции относятся пациенты с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, дисфункцией печени, принимающие диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также пациенты пожилого возраста. Прекращение приема НПВС обычно сопровождается восстановлением состояния, предшествовавшего лечению.

**Гематологические эффекты:** Ибупрофен, подобно другим НПВС, может угнетать агрегацию тромбоцитов и удлинять время кровотечения у здоровых людей.

**Асептический менингит:** В редких случаях у пациентов, получавших ибупрофен, развивался асептический менингит. Хотя это более вероятно у больных системной красной волчанкой и другими заболеваниями соединительной ткани, о развитии данного осложнения сообщалось и у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний.

**Беременность и период лактации. Беременность:** Угнетение синтеза простагландинов может неблагоприятно влиять на течение беременности и/или развитие эмбриона/плода. Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить увеличение риска невынашивания и развития пороков сердца и гастроэнтерита после применения ингибиторов синтеза простагландина на ранних сроках беременности. Предполагается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Ибупрофен не следует назначать в первом и втором триместрах беременности без крайней необходимости. В случае назначения ибупрофена женщинам, планирующим беременность, или в первом или втором триместре беременности следует применять как можно меньшую дозу в течение как можно меньшего периода времени.

Применение любых ингибиторов простагландина в третьем триместре беременности может влиять на плод, вызывая развитие сердечно-легочной токсичности (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией); дисфункцию почек, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидрамнионом. В конце беременности ингибиторы синтеза простагландина могут влиять на состояние матери и новорожденного ребенка с возможным удлинением времени кровотечения, угнетением сократимости матки, что может сопровождаться задержкой и пролонгацией родов. Таким образом, применение ибупрофена в третьем триместре беременности противопоказано. Не рекомендуется назначать ибупрофен женщинам в период родовой деятельности. Это может привести к задержке начала родов, удлинению периода родов и увеличению склонности к кровотечению у матери и ребенка.

**Применение в период лактации:** В ходе ограниченного числа исследований ибупрофен определяется в грудном молоке в очень низкой концентрации. Ибупрофен не рекомендуется назначать женщинам, кормящим грудью. Ибупрофен может влиять на женскую фертильность, поэтому его применение не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Женщинам, которым не удается забеременеть или которые обследуются по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены ибупрофена.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:** Лечение ибупрофеном может влиять на время реакции пациентов, что следует учитывать при необходимости повышенного внимания, например, при управлении автомобилем или операционным оборудованием.

**Передозировка:** Признаки и симптомы передозировки у взрослых обычно не наблюдались при дозах ниже 100 мг/кг. Однако в некоторых случаях могут потребоваться поддерживающие мероприятия.

**Симптомы:** У большинства пациентов симптомы передозировки развиваются в течение 4-6 часов после приема значительного количества ибупрофена. Наиболее частые симптомы передозировки включают: тошноту, рвоту, боль в животе, апатичность и сонливость. Проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, звон в ушах, головокружение, судороги и потеря сознания. Редко сообщалось о нистагме, метаболическом ацидозе, гипотермии, симптомах со стороны почек, желудочно-кишечном кровотечении, коме, апноэ и угнетении ЦНС и дыхательной системы. Сообщалось о сердечно-сосудистой токсичности, включая развитие артериальной гипотензии, брадикардии и тахикардии. В случаях значительной передозировки возможно развитие почечной недостаточности и повреждение печени. Значительная передозировка обычно хорошо переносится, если не принимались другие препараты.

**Лечение:** Не существует специфического антагониста при передозировке ибупрофеном. В случае приема дозы, превышающей 400 мг/кг, необходимо промыть желудок и предпринять меры поддерживающего лечения в течение часа с момента приема. Для получения наиболее актуальной информации необходимо обратиться в местный токсикологический центр.

**Форма выпуска и упаковка:** Шипучие гранулы в саше. По 30 саше вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

**Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения:** 2 года. Не употреблять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптеки:** По рецепту.

**Производитель:** Аббви С.р.л., Италия S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia, (LT)

**Владелец регистрационного удостоверения:** Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер, Германия

**Упаковщик:** Аббви С.р.л., Италия S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia, (LT)

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационные наблюдения за безопасностью лекарственного средства.**

ТОО «Абботт Казахстан», 050059 г. Алматы, пр. Достык, 117/6, Хан Тенгри 2

тел.: +7 727 244 75 44

факс: +7 727 244 76 44

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Abbott

## Почему с возрастом труднее ориентироваться в пространстве?

В ходе новой работы ученые из Немецкого центра нейродегенеративных заболеваний (German Center for Neurodegenerative Diseases – DZNE), Бонн, Германия, смогли объяснить возникновение нарушений пространственного ориентирования, которые часто отмечаются у людей пожилого возраста. Они выявили, что чем старше человек, тем менее стабильной у него становится активность участка в головном мозге, отвечающего за пространственную навигацию. Результаты исследования опубликованы в журнале «Current Biology».

Для того чтобы человек передвигался в пространстве, его головной мозг должен постоянно обрабатывать большой поток информации — от визуальных стимулов до сигналов, обеспечивающих мышечную активность и чувство равновесия. Таким образом, ориентация в пространстве и навигация являются одними из наиболее сложных способностей. К сожалению, с возрастом они часто снижаются, что может серьезно ухудшить качество жизни.



Автор данной работы доктор Маттиас Стангл (Matthias Stangl) заметил, что, когда человек перемещается по незнакомой местности, нет ничего необычного в том, что он испытывает трудности в ориентировании. Однако специалистам до сих пор не много известно о том, какие нейронные механизмы лежат в основе возникновения проблем с пространственной навигацией. В данном исследовании ученые выдвинули гипотезу о том, что нарушения в ориентировании обусловлены изменениями в нейронах координатной сетки, которые осуществляют основную часть навигационной обработки поступающей информации.

### В виртуальной реальности и реальной жизни

Для проверки состоятельности высказанной гипотезы ученые провели эксперименты со здоровыми молодыми и пожилыми участниками, которых разделили

на 2 группы. В 1-ю группу входили 20 добровольцев в возрасте 19-30 лет, а во 2-ю – 21 человек в возрасте 63–81 год. В обеих группах были как мужчины, так и женщины.

В ходе одного из экспериментов специалисты проводили функциональную визуализацию структур головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, помещая участников в виртуальную реальность, где они должны были перемещаться на фоне компьютерного пейзажа. Во второй части экспериментов участники ходили по определенным дорожкам, периодически останавливаясь и оценивая свою удаленность от начальной точки. Этот эксперимент проводился не только с применением виртуальной реальности, но и в реальной жизни.

### Особенности активности специфических нейронов

Проанализировав полученные результаты, ученые отметили, что показатели пространственного ориентирования у молодых людей лучше, чем у пожилых. Причем ухудшение способностей к навигации было ассоциировано со снижением активности нейронов координатной сетки. Исследователи заметили, что все характеристики активности данных клеток отличались у участников из разных групп. Таким образом, чем старше был участник, не менее стабильна была возникающая активность, что свидетельствует о нарушении нейронных сетей и может быть причиной появления трудностей при ориентации в пространстве.

Авторы исследования подчеркнули, что нейроны координатной сетки играют важную роль не только в навигации, но и в других когнитивных функциях, и, возможно, выявленные изменения являются ключевым механизмом развития когнитивного дефицита в старости. В таком случае полученные результаты не только позволяют с другой стороны посмотреть на нейробиологические изменения, вызванные старением, но и попытаться разработать новые методы лечения возрастных когнитивных расстройств.

### Ранние признаки деменции

Несмотря на то что небольшие трудности при ориентации в пространстве могут отмечаться и у здоровых людей, такие нарушения, по мнению некоторых исследователей, являются наиболее ранними признаками болезни Альцгеймера. Ученые надеются, что полученные результаты станут основой для разработки новых методов диагностики данного заболевания. Однако для этого необходимо будет определить, как возрастные изменения отличаются от вызванных патологией.

DZNE – German Center for Neurodegenerative Diseases (2018) Getting lost: Why older people might lose their way: New clues on why our sense of direction tends to fade with age. ScienceDaily, March 15 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180315140715.htm>).

Stang M., Achtzehn J., Huber K. et al. (2018) Compromised grid-cell-like representations in old age as a key mechanism to explain age-related navigational deficits. Cur. Biol., March 15 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Описан новый неврологический синдром

В недавнем выпуске журнала «Practical Neurology» опубликованы сведения о выявлении нового неврологического синдрома – персистирующего постурально-перцептивного головокружения. Описываемое состояние развивается в результате физической дезадаптации, при которой пациенты отмечают утрату равновесия, не приводящей к падению, а также ощущают движение в пространстве, несмотря на неподвижность собственного тела. Распространенность данного синдрома достигает 10% среди всех пациентов с головокружением.

**Теоретическая основа.** Синдром персистирующего постурально-перцептивного головокружения представляет собой сложное функциональное нейровестибулярное расстройство, которое, вероятно, объясняется несогласованностью восходящих (проприоцептивных) и нисходящих неадаптивных импульсов поведенческих контролирующих систем. В результате этой несогласованности развивается тревожное состояние с соматосенсорной гиперчувствительностью. Текущие модели работы мозга демонстрируют, что его функционирование подобно байесовской оценке, в которой как априорная, так и текущая информация влияют на состояние сенсорных и двигательных процессов. Авторы данного сообщения предполагают, что патофизиологическая основа синдрома персистирующего постурально-перцептивного головокружения обусловлена возмущением байесовской оценки мозга и усилением нисходящих априорных установок.

Перцептивные последствия визуально-вестибулярного взаимодействия подчинены байесовским принципам. Например, при взгляде из окна стоящего на месте поезда в сторону движущегося состава может сложиться мимолетное ощущение самодвижения. Этот опыт показывает, что условием широкомасштабного визуального движения обычно является наше собственное движение в пространстве, поскольку вероятность самостоятельного перемещения крупных объектов, например, дерева, близка к нулю.

**Механизм нарушений.** Одним из важных аспектов синдрома персистирующего постурально-перцептивного головокружения является чувство разбалансированности, иногда проявляющееся расстройством походки. По своей природе ходьба на двух ногах нестабильна. По сути, перед каждым шагом человеку требуется переместить центр тяжести собственного тела и путем сложных координаций движения избежать последующего падения. Овладеть ходьбой младенцам помогает решимость смельчака и безрассудная импульсивность, причем неоднократные падения не формируют соответствующих страхов. Следовательно, обучение ходьбе требует определенного баланса между схемами вознаграждения и страха. В зрелом возрасте падение само по себе может иметь катастрофические последствия. Поэтому ситуации, которые бросают вызов нашему балансу (или воспринимаются как таковые), активируют схемы страха, особенно у людей пожилого возраста. К примеру, во время ходьбы по открытой высокой плат-

форме мы стараемся избежать отклонения собственного центра тяжести от намеченной траектории, производя низкоамплитудные медленные движения ног, стараясь не терять жесткую опору с поверхностью земли. Именно такая походка развивается у многих людей с синдромом персистирующего постурально-перцептивного головокружения.

**Особенности проявления заболевания.** Важно отметить, что при персистирующем постурально-перцептивном головокружении часто отмечают обострение симптомов заболевания в зависимости от окружающего контекста. Визуально перенасыщенная среда является тяжелым испытанием внутренней оценки равновесия и самодвижения. Поэтому многие пациенты избегают торговых центров и супермаркетов, что может быть ошибочно интерпретировано, как агорафобия. У автомобилистов частым признаком синдрома персистирующего постурально-перцептивного головокружения является ложное ощущение наклона автомобиля на ровной, открытой дороге при определенном узком пороговом значении скорости движения, ассоциирующегося с появлением данного симптома. Описаны случаи, когда пациенты, обеспокоенные этим симптомом, прежде чем обратиться за медицинской помощью, несколько раз меняли автомобиль.

**Коморбидность.** Высокая коморбидность описываемого заболевания с другими состояниями, вызывающими головокружение, такими как вестибулярная мигрень, болезнь Меньера и т.п., требует отдельного терапевтического подхода либо с самого начала, либо параллельно с лечением при синдроме персистирующего постурально-перцептивного головокружения. Мигрень среди них заслуживает особого внимания, поскольку проведение вестибулярной реабилитации способно усугубить или спровоцировать симптомы обоих заболеваний. Поэтому некоторые неврологи рекомендуют снизить порог профилактических нагрузок вестибулярной терапии при лечении пациентов с мигренью. Однако вестибулярные упражнения могут быть эффективны при синдроме персистирующего постурально-перцептивного головокружения в сочетании с психотерапией, нацеленной на купирование тревожных состояний, и соблюдением гигиены сна, физических нагрузок и сбалансированной диеты. В комплексе эти методы позволяют ускорить выздоровление и отсрочить наступление дезадаптации. Благоприятное влияние вестибулярной стимуляции, такой как танцы, подвижные виды спорта, которые опосредуют пластичность мозговых реакций в вестибулярно-мозжечковых путях, еще предстоит изучить.

**Заключение.** Таким образом, авторы на основе анализа патофизиологических механизмов синдрома персистирующего постурально-перцептивного головокружения предлагают новую теоретическую оценку этого состояния и закладывают основу для продвижения исследований в этом направлении.

Seemungal B.M., Passamonti L. (2018) Persistent postural-perceptual dizziness: a useful new syndrome. *Practical Neurology*, 18: 3–4.

Александр Гузий  
www.umj.com.ua

# БЕТАСЕРК®

бетагистин



## БЕТАСЕРК® – уверенность пациента в каждом шаге!

**Регистрационные удостоверения**  
РК-ЛС-5№018569 от 26.12.2016, №РК-ЛС-5№018570 от 26.12.2016, №РК-ЛС-5№018571 от 26.12.2016.  
**Без ограничения срока действия.**

**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 и др.

**Фармакотерапевтическая группа:** средства для устранения головокружения. Бетагистин.

**АТХ коды** N07CA01

**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	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

**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). Другие побочные реакции смотрите в инструкции по медицинскому применению.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата;  
- феохромоцитомы

**Лекарственные взаимодействия:** 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**

Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

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

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Бетасерк®.

**Производитель**

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

**Владелец регистрационного удостоверения**

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды  
С.Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веесп

**Информация предназначена для специалистов**

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:**

ТОО «Абботт Казахстан»  
050059 г. Алматы, Республика Казахстан.  
пр. Достык 117/6,  
Бизнес Центр «Хан Тенгри-2»,  
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644

Abbott

KZ-3KZ-BET170073

## Альтернативный взгляд на причины гаджет-зависимости

В недавней работе, посвященной изучению особенностей применения смарт-технологий в повседневной жизни, сообщается о том, что наиболее востребованные функции смартфонов основаны на реализации потребностей человека в установлении взаимосвязей с другими людьми. Таким образом, выводы исследования, опубликованного в издании «Frontiers in Psychology» 20 февраля 2018 г., объясняют зависимость от использования смартфонов явлением гиперсоциализации в обход предположения об антисоциальной изоляции личности.

Ведущий автор работы Самуэль П.Л. Вейсьер (Samuel P.L. Veissière), профессор кафедры психиатрии Университета Макгилл (McGill University), Канада, отметил, что в настоящее время тема гаджет-зависимости нередко сопряжена со множеством мифов и тревожных спекуляций. Новое исследование предлагает

Профессор С.П.Л. Вейсьер, когнитивный антрополог, изучающий эволюцию познания и культуры, подчеркивает, что желание наблюдать и контролировать других, равно как и потребность «быть наблюдаемым и контролируемым другими», уходит своими корнями в далекое эволюционное прошлое. Человек эволюционировал как уникальный социальный вид, что определило его непрерывную потребность в поисках своеобразного внешнего руководства в определении культурно приемлемых моделей поведения в современном ему обществе. Это также и способ поиска смысла, индивидуальной цели и чувства идентичности.

В своей работе С.П.Л. Вейсьер и Мориа Стендел (Moriah Stendel) провели анализ исследований, посвященных теме зависимости от смартфонов, через призму эволюционной концепции. В результате авторы пришли к заключению о том, что наиболее востребованные функции смартфонов основаны на реализации естественных потребностей человека в установлении взаимосвязей с другими людьми.



диаметрально противоположный взгляд в отношении избыточной потребности в использовании смарт-технологий, акцентируя внимание на том, что стремление к взаимодействию с людьми способно вызывать привыкание, однако существуют довольно простые решения, способные разрешить подобный конфликт. «Каждый из нас знаком с людьми, которые, казалось бы, не представляют своего существования без яркого экрана смартфона более чем на несколько минут, непрерывно проверяя почту и статус в социальных сетях, – поясняет С.П.Л. Вейсьер. – Это яркие примеры того, что многие считают проявлениями антисоциальной модели поведения, вызванной развитием зависимости от смартфонов – феноменом, который в последнее время привлек внимание средств массовой информации и побудил инвесторов и потребителей требовать, чтобы технологические корпорации рассмотрели возможные решения этой проблемы. Однако возможно ли обратное объяснение происходящего, и может ли зависимость от смартфонов указывать на гиперсоциализацию личности, а не антисоциальные тенденции?»

Тем не менее ученые соглашаются с тем, что подобная реализация нормальных и здоровых потребностей в социализации может приближать системы вознаграждения мозга к перегрузке в современных условиях скорости и масштабов гиперкоммуникации, а это, в свою очередь, действительно может приводить к развитию нездоровой зависимости.

Поэтому, резюмируя итоги исследования, авторы акцентировали внимание на важности оптимального режима использования смартфонов, в том числе, необходимости отключения уведомлений и определения индивидуально подходящего режима для проверки почты, исключая вечерние часы и выходные дни.

Frontiers (2018) We're not addicted to smartphones, we're addicted to social interaction. ScienceDaily, Mar. 7 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180307141337.htm>).

Veissière S.P.L., Stendel M. (2018) Supernatural monitoring: a social rehearsal account of smartphone addiction. Front. Psychol.,

Feb. 20 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик

[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

# II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления  
Конгресса:  
**пульмонология,  
гастроэнтерология,  
педиатрия,  
стоматология**

Конгресс-оператор:



2018

**21 ноября  
г. Павлодар**

Театр филармонии им. И. Байзакова,  
ул. Кутузова, 1

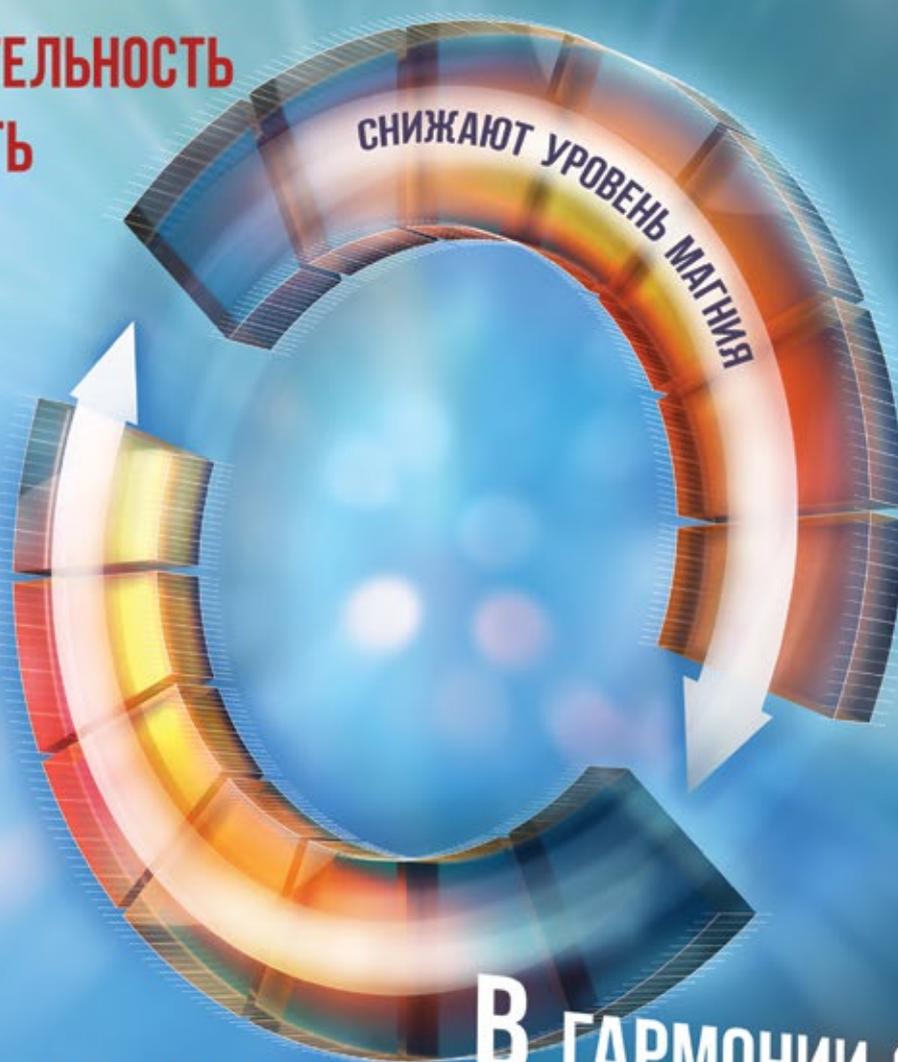
**28 ноября  
г. Актобе**

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

**30 ноября  
г. Шымкент**

Областной театр оперы и балета,  
ул.Аскарова, 45

**Раздражительность  
Нервозность  
Усталость**



**Магний**

**МАГНЕ В<sub>6</sub>® 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 В<sub>6</sub>. 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 м<sup>2</sup>)
- 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.

