

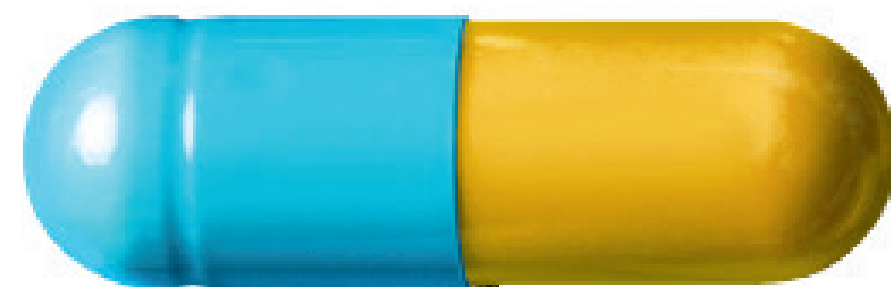


ISSN 2079-701X

МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2018 | № 18

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ

Церебролизин®
ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ ВОСХОДИВШИЕ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
АКТУАЛЬНЫЕ
РАСТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Мес-д назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания,
легкую слабость в руке и ноге.
Сегодня он выиграл партию в шахматы.

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы^{1,4}
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах^{4,5}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции^{1,4}



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РАССТВОРЕНИЕ В ВОДЕ. Церебролизин® (Cerebrolysin®) — это водный раствор препарата, содержащий 2,1 г/мл высокоочищенного гидролизата белков животного происхождения, полученного из высокоочищенного свиного ЦЕРЕБРОЛИЗИНА. Белок Церебролизин® является основным компонентом, обеспечивающим восстановление поврежденных нервных клеток и стимулирует рост новых нервных клеток. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции.

1. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции. Церебролизин® улучшает когнитивные функции, повышает чувствительность к боли, улучшает кровообращение и снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции.

Quality from
Austria.
The only partner for
over 50 years



Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний. Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний. Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний.

Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний. Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний. Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний.

Реклама. Информация о препарате Церебролизин® для ветеринаров. Церебролизин® — это препарат, который используется для лечения различных заболеваний.



АКТОВЕГИН®
энергия жизни



Благодаря уникальному механизму действия Актовегин оказывает нейропротективное и антигипоксическое действие, а также способствует улучшению микроциркуляции

Показания к применению препарата Актовегин

- Постинсультные когнитивные нарушения и деменция
- Когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга
- Нарушения периферического кровообращения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия

Различные формы выпуска позволяют индивидуально подобрать схему и способ введения (перорально, в/м, в/в).

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®
Регистрационный номер: П №014635/03 от 05.04.2017, и ЛС-001323 от 26.04.2017. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телат. **Показания к применению:** В составе комплексной терапии: симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Детский возраст до 18 лет. Только для таблеток: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Только для раствора для инъекций: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутривенно, внутримышечно, внутримышечно, препарат можно добавлять к растворам для инфузий. В зависимости от степени тяжести клинической картины сначала следует вводить по 10-20 мл препарата внутривенно или внутримышечно ежедневно; для дальнейшего лечения – по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно ежедневно или несколько раз в неделю. **Постинсультные когнитивные нарушения:** в остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5-7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 6 месяцев. **Деменция:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель или по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения – 20 недель. **Нарушения периферического кровообращения и их последствия:** по 800-2000 мг в сутки внутримышечно или внутривенно капельно – до 4 недель или по 1-2 таблетки 3 раза в день (600-1200 мг/день) – от 4 до 6 недель. **Диабетическая полинейропатия:** по 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день), продолжительность – от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока), крапивница, внезапное покраснение. Только для раствора для инъекций: миалгия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

RU/AVG/0218/0001

Дата выхода рекламы: июль 2018.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

Реклама

www.actovegin.ru

www.takeda.com.ru



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ
И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Более подробная информация о препарате – на портале www.nevrologia.info



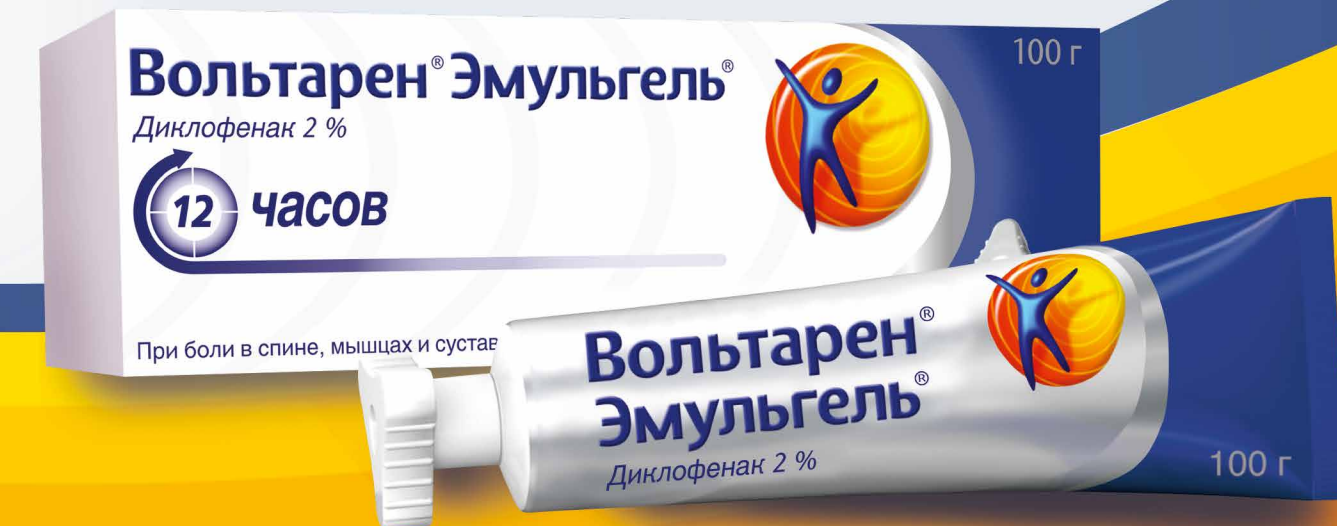
**В 2 раза дольше
против боли***



**Проникает глубоко под кожу, действуя
и на боль, и на ее причину – воспаление**

* Инструкция по медицинскому применению: Voltaren Эмульгель 1%. РУ П N016030/01 от 09.09.2009. CHRUS/CHVOLT/0098/17. Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн. АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

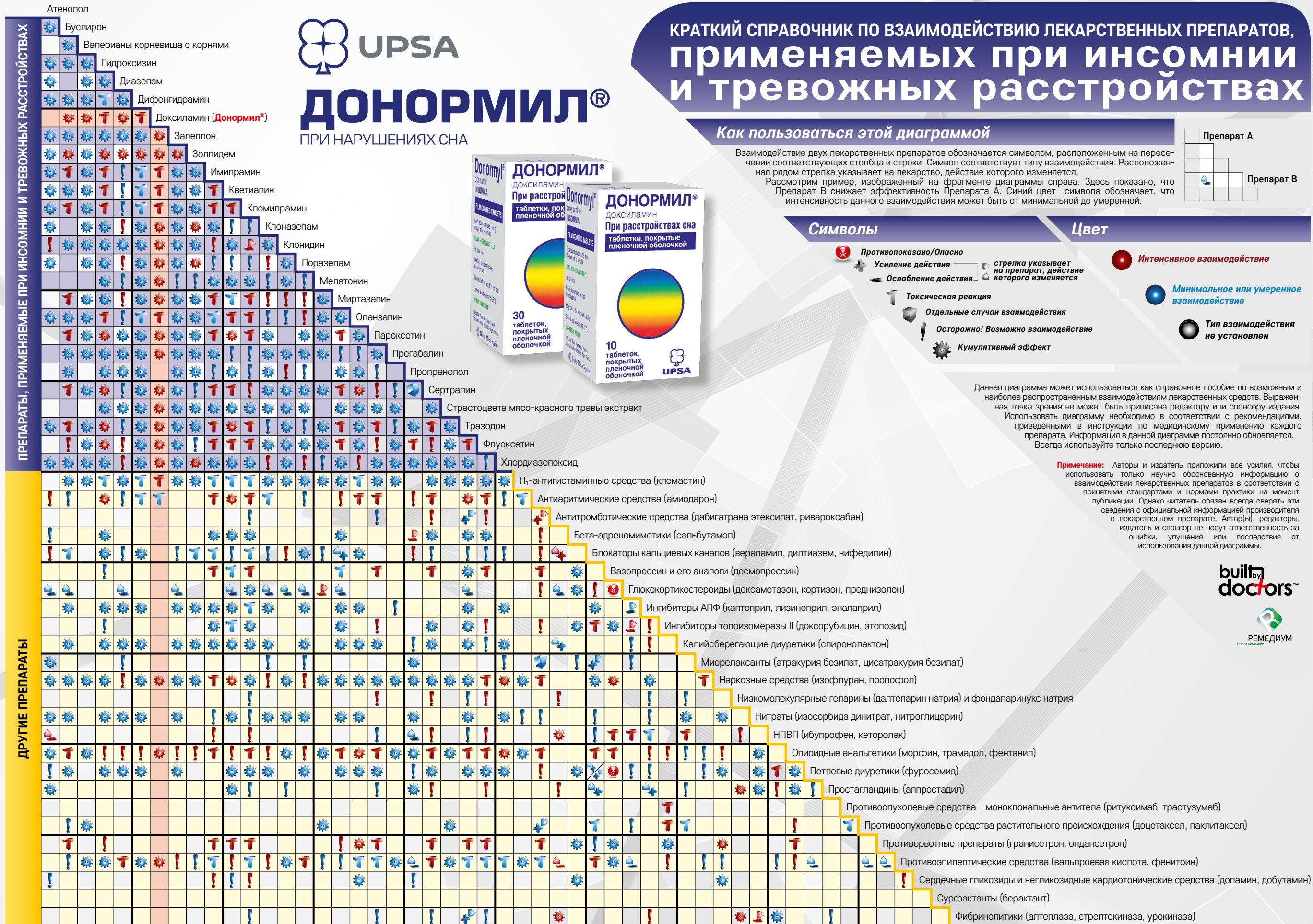
**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



* По сравнению с Voltaren Эмульгель 1%. Инструкция по медицинскому применению: РУ ЛП-002267 от 04.10.13. CHRUS/CHVOLT/0090/17. Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн. АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №18 (2018) • НЕВРОЛОГИЯ



ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

-  Сохраняет физиологическую структуру сна^{1, 2}
-  Применяется за 15–30 мин. до сна¹
-  Не выявлено признаков синдрома отмены³
-  Может применяться на протяжении всей беременности¹



Ночь для сна! Рекомендуемте спать!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Селисперс AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273

Подходы к лечению различных форм инсомнии

В зависимости от этиологического фактора выделяют несколько видов инсомнии, имеющих важные особенности терапии¹.



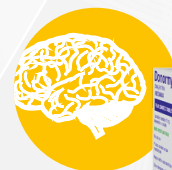
Адаптационная инсомния (острая, транзиторная, краткосрочная)

Показано устранение (снижение воздействия) стрессового фактора, нормализация режима и соблюдение гигиены сна, быстродействующие снотворные ЛС (доксиламина сукцинат)^{1–3}.



Инсомния при соматических заболеваниях

Показано применение доксиламина сукцината, мелатонина (при нарушениях сна у больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью – дисциркуляторной энцефалопатией), а также Z-препаратов (зопиклон, золпидем, залеплон)¹.



Инсомния при невротических, психических расстройствах

Рекомендуется использование седативных и снотворных свойств основных ЛС (антидепрессантов, транквилизаторов и антипсихотиков с седативным действием), соблюдение гигиены сна, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)¹. Снотворные препараты (доксиламина сукцинат) применяют короткими курсами^{1,4–7}.



Инсомния, обусловленная приемом лекарственных средств или других субстанций

Показано соблюдение гигиены сна, КПТ¹. Снотворные, вызывающие зависимость, рекомендовано заменять либо ЛС другой группы (доксиламина сукцинат), либо седативными антидепрессантами¹.

Особое место среди ЛС первой линии медикаментозной терапии инсомнии занимает доксиламина сукцинат^{1,8,9}:



имеет высокий профиль эффективности и безопасности^{4–7}



оказывает снотворное и седативное действие^{2,4,6,10}



сокращает время засыпания, увеличивает продолжительность сна и его качество^{2–7,10}



не нарушает структуру сна, не вызывает привыкания и зависимость^{3–6,10}

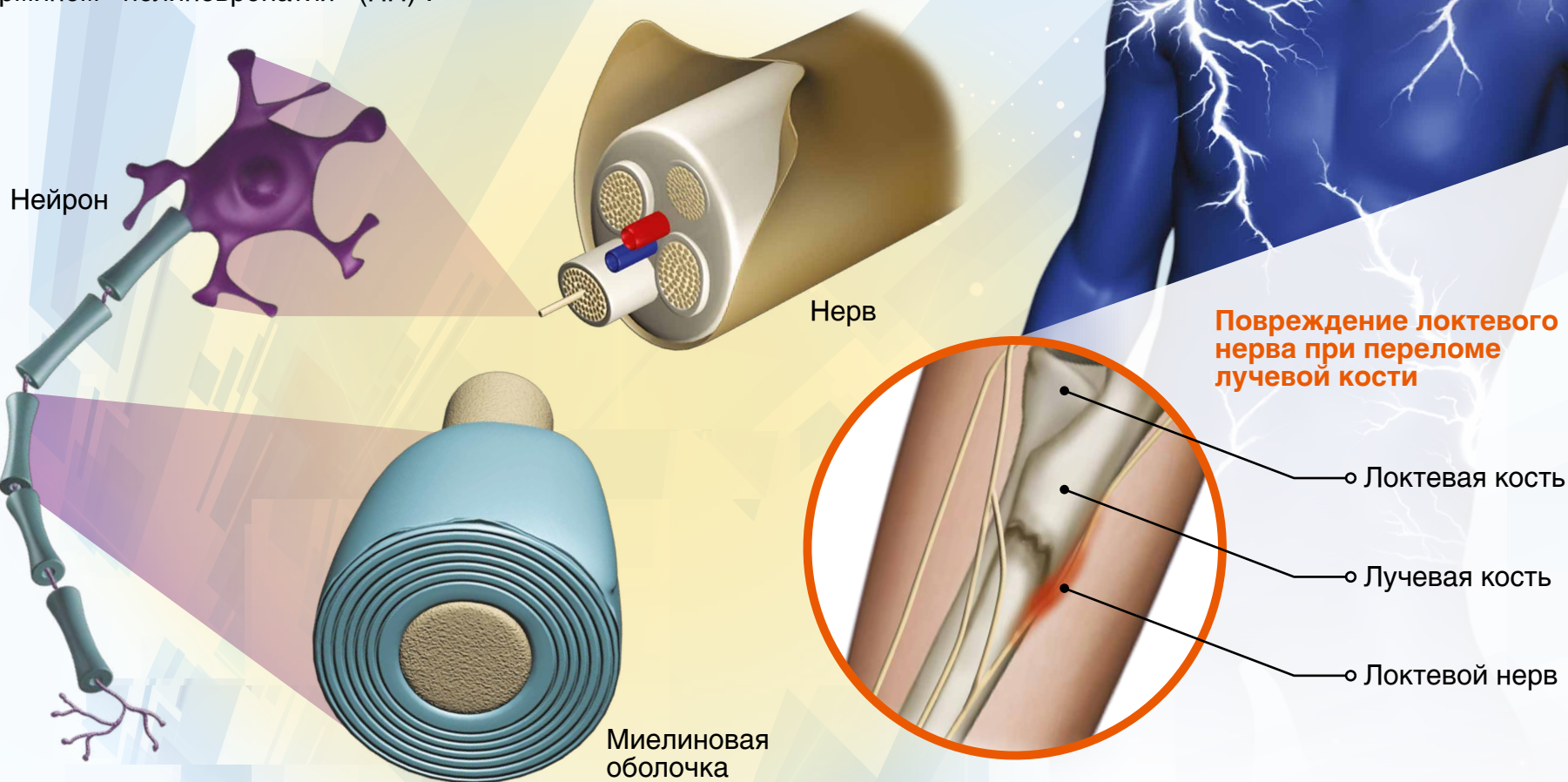


может применяться в качестве препарата выбора на старте терапии у широкого круга пациентов при разных формах инсомнии практически любой этиологии^{3,4,6,7,10}.

1. Пизова Н.В. Лечение инсомнии в практике невролога // Медицинский совет, 2014. № 17. С. 72–80. 2. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна // Медицинский совет, 2015. № 5. С. 70–76. 3. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // Медицинский совет, 2016. № 9. С. 23–27. 4. Костокова Е.Г. Перспектива использования доксиламина в психиатрической практике // Русский медицинский журнал, 2012. № 31. С. 1569–1572. 5. Коробельникова Е.А. Лечение инсомний у больных с невротическими расстройствами // Медицинский совет, 2015. № 10. С. 54–59. 6. Шавловская О.А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // Русский медицинский журнал, 2011. № 30. С. 1877–1883. 7. Ковров Г.В., Мачулина А.И., Любшина О.В. Перспективы применения Донормила в лечении инсомнии // Русский медицинский журнал, 2007. № 24. С. 1788–1793. 8. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. Современные подходы к лечению инсомнии // Медицинский совет, 2013. № 4. С. 42–46. 9. Полуэктов М.Г., Остроумова Т.М. Современная 3-Па-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения // Лечащий врач, 2015. № 5. С. 9–14. 10. Шавловская О.А. Терапевтический спектр применения препарата Донормил // Consilium medicum, 2013. № 2. С. 23–29.

НЕВРОПАТИИ

Невропатии – неврологические расстройства со специфической реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы¹. Характеризуются поражением шванновских клеток в периферических нервах, вызванным аксональными нарушениями, дегенерацией или гибелью нейронов². Множественное поражение периферических нервов обозначают термином «полиневропатия» (ПН)³.



СИМПТОМЫ

В типичных случаях ПН развиваются³:

- ▶ периферические парезы рук и ног,
- ▶ боли в конечностях,
- ▶ снижение болевой и температурной чувствительности по типу «перчаток и носков»,
- ▶ болезненность нервных стволов и мышц при пальпации,
- ▶ повышенная потливость кистей и стоп.

Нервы туловища обычно не страдают. Нарушений тазовых функций в большинстве случаев не наблюдается. Черепные нервы поражаются редко, за исключением случаев дифтерийной ПН и синдрома Гийена – Барре.

Различают следующие типы течения ПН по длительности нарастания неврологической симптоматики³:

- ▶ острое (несколько дней),
- ▶ подострое (несколько недель, но не более 2 месяцев),
- ▶ хроническое (более 2 месяцев).

Кроме того, выделяют однократные и рецидивирующие типы течения ПН³.

ПРИЧИНЫ

С этиологической точки зрения выделяют следующие формы заболевания³:

- ▶ аутоиммунные ПН (синдром Гийена – Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая ПН);
- ▶ ПН при метаболических расстройствах (диабетическая, уремическая, печеночная, при недостатке витаминов и др.);
- ▶ ПН при интоксикациях (алкоголем, тяжелыми металлами, соединениями фосфора, рядом лекарств);
- ▶ ПН при системных заболеваниях (амилоидоз, диспротеинемии, саркоидоз, ревматизм и др.);
- ▶ ПН при инфекционных заболеваниях (инфекционно-токсические – дифтерия; постинфекционные – эпидемический паротит, корь, мононуклеоз, грипп, ВИЧ-инфекция, болезнь Лайма, лепра; поствакцинальные);
- ▶ ПН при злокачественных заболеваниях (паранеопластические);
- ▶ ПН при лучевой терапии;
- ▶ наследственные ПН;
- ▶ вегетативная ПН (может наблюдаться при различных этиологических вариантах поражения периферических нервов).

ЛЕЧЕНИЕ. ПН – распространенное состояние, встречающееся у 2,4% в популяции, у 8% пожилых людей и чаще всего – у пациентов с сахарным диабетом (СД): в 50% случаев². Требуется длительная терапия, поэтому повышение ее эффективности позволит уменьшить экономические затраты и улучшить качество жизни пациентов². Основа лечения – исключение или коррекция этиологических факторов: нарушений

метаболизма (СД и др.), употребления алкоголя, профессиональных вредностей, психоэмоциональных и физических перегрузок³. Патогенетически обосновано назначение комбинированных препаратов витаминов В₁, В₆ и В₁₂, в том числе в виде инъекций⁴. Дополняя друг друга, тиамин, пиридоксин и цианокобаламин способствуют нормализации рефлекторных реакций, устраняют нарушения чувствительности,

повышают скорость проведения по нервным волокнам и оказывают умеренное анальгетическое действие^{5,6}. Для профилактики прогрессирования ПН целесообразно проведение повторных курсов терапии, назначаемых через 6–12 месяцев после первичного, в зависимости от степени тяжести осложнения на фоне максимально возможной компенсации метаболических нарушений^{4–6}.

1. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Полинейропатии в практике врача семейной медицины: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал, 2012. № 29. С. 1470–1473. 2. Корешкина М.И. Нейропатия. Боль. Что нового? // Магистр, 2016. № 4. С. 18–21. 3. Манвелов Л.С. Полиневропатии // Нервные болезни, 2011. № 2. С. 37–39. 4. Манушарова Р.А. Применение Нейромультивита при диабетической периферической полинейропатии // Медицинский совет, 2011. № 1-2. С. 68–71. 5. Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике // Русский медицинский журнал, 2013. № 30. С. 1582–1585. 6. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии // Медицинский совет, 2013. № 12. С. 38–42.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004102

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Нейромультивит

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутримышечного введения

СОСТАВ. 1 ампула содержит: действующие вещества: тиамина гидрохлорид – 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид – 100,00 мг; цианокобаламин – 1,00 мг; вспомогательные вещества: диэтанолламин – 5,0 мг, вода для инъекций до 2,0 мл

ОПИСАНИЕ: Прозрачная жидкость красного цвета с характерным запахом

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Витамины группы В

КОД АТХ: A11EA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамика: фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Препарат содержит витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом, со стороны периферической нервной системы. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакции декарбоксилирования, играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин является кофактором трансаминаз, участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов. Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп, участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует пул-лейкоцитов обмен через активацию фолиевой кислоты. **Фармакокинетика:** после внутримышечного введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы в 50 мг) и распределяется неравномерно в организме при содержании его в лейкоцитах 15%, эритроцитах 75% и в плазме 10%. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке. Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0,15 часа, в бета-фазе – через 1 час и в терминальной фазе – в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде 80% тиаминпирофосфата, 10% тиаминтрифосфата и остальное количество в виде тиаминмонофосфата. После внутримышечного введения пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы CH_2OH , в 5-м положении образует метаболически активный пиридоксальфосфат. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме и пересекает плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксина-вой кислоты, которая экскретируется с мочой, максимум через 2–5 часов после абсорбции. В организме человека содержится 40–150 мг витамина В₆, и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%. После парентерального введения цианокобаламин образует комплексы с транспортным белком транскобаламином, которые быстро абсорбируются печенью, костным мозгом и другими органами. Цианокобаламин экскретируется в желчь и принимает участие в кишечно-печеночной циркуляции. Проникает через плаценту. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** В комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной); межреберной невралгии; невралгии тройничного нерва; неврита лицевого нерва; корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника; шейного синдрома; плече-лопаточного синдрома; поясничного синдрома; люмбаго. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. **Беременность:** применение в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования: при выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5–10 дней и далее, с переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) в течение 2–3 недель. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение. Рекомендуется как можно раньше перейти на прием внутрь препаратом Нейромультивит в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Внутривенное введение не допускается. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Применяются следующие понятия и частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). **Со стороны иммунной системы:** редко: аллергические реакции (крапивница, зуд, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, анафилактический шок). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** в отдельных случаях: тошнота, рвота. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** в отдельных случаях: тахикардия, повышенное потоотделение. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** очень редко: повышенное потоотделение, акне. **Со стороны нервной системы:** очень редко: головокружение, спутанность сознания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** в отдельных случаях: может возникнуть раздражение в месте введения препарата; при быстром введении (например, вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиваться системные реакции: спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головокружение, судороги. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Симптоматическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в присутствии сульфитсодержащих растворов тиамин полностью распадается. В присутствии продуктов распада витамина В₁ другие витамины могут подвергаться инактивации. Тиамин несовместим с окисляющим и восстанавливающим соединениями, в том числе: йодидами, карбонатами, ацетатами, таниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3). **Терапевтические дозы** витамина В₆ могут снижать действие леводопы при одновременном приеме. Возможно взаимодействие с циклоспорином, пеницилламином, изониазидом, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонидами. Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотоллиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** препарат следует вводить исключительно внутримышечно и не допускать попадания в сосудистое русло. При непреднамеренном внутривенном введении необходимо осуществлять медицинское наблюдение (например, в стационарных условиях) в зависимости от тяжести возникших симптомов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ.** Информация о предостережении относительно применения препарата Нейромультивит водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для внутримышечного введения. По 2 мл препарата в ампулу светозащитного стекла со светло-голубой точкой разлома и кольцом светло-голубого цвета. По 5 ампул в ПВХ-блистер, покрытый прозрачной пленкой; по 1, или 2, или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. **Для пациентов:** допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпуск по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК:

«Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160 Вена, Австрия

Упаковщик (вторичная упаковка):

1. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия

2. «Г.Л. Фарма ГмбХ», Арнетгассе 3, 1160, Вена, Австрия

КОМПАНИЯ, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:

«Г.Л. Фарма ГмбХ», Шлоссплатц 1, 8502, Ланнах, Австрия

Претензии потребителей направлять в ООО «ВАЛЕАНТ»:

115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия

Тел./факс: +7 (495) 510-28-79

RUS-NEU-NMV-NON-09-2018-1296

Реклама

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ — ПРЕИМУЩЕСТВА УБЕЖДАЮТ

B12

B1

B6

3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА



14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА



ОБЪЕМ 2 МЛ



ПРОИЗВЕДЕНО
В АВСТРИИ



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

*Более подробная информация — в инструкции по медицинскому применению препарата

Нейромультивит раствор для в/м введения. Рег. уд.: ЛП-004102 от 25.01.2017

RUS-GPS-NMV-NON-10-2017-885

реклама

VALEANT

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№18 2018

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ**

В.А. ПАРФЕНОВ, С.В. ВЕРБИЦКАЯ
Постинсультные когнитивные нарушения

10

COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

V.A. PARFENOV, S.V. VERBITSKAYA
Cognitive impairment and dementia

Д.А. ГРИШИНА
Нейropsychологическая диагностика
и лечение пациентов с деменцией

16

D.A. GRISHINA
Neuropsychological testing in the diagnosis
and management of patients with dementia

НЕВРО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS**

**Р.В. АХАПКИН, А.И. ФЕДОРОВА,
А.З. ФАЙЗУЛЛОВ, К.Э. ЕМЕЛИН**
Влияние сертралина на когнитивные функции
у пациентов с униполярными депрессивными
расстройствами

24

**R.V. AKHAPKIN, A.I. FEDOROVA,
A.Z. FAIZULLOEV, K.E. EMELIN**
Effects of sertraline on cognitive function
in patients with unipolar depressive disorders

С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Влияние нарушений сна на здоровье
и возможности их коррекции

30

S.L. TSENTERADZE, M.G. POLUEKTOV
The effect of sleep disorders on health
and the possibility of correction of sleep disorders

Е.А. КОРАБЕЛЬНИКОВА
Тревожные расстройства у подростков

34

E.A. KORABELNIKOVA
Anxiety disorders in adolescents

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**CEREBROVASCULAR DISEASES**

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА
Диагностика и лечение хронической ишемии
головного мозга (клинический разбор)

44

V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA
Diagnosis and treatment of chronic
cerebral ischemia (clinical discussion)

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. КОСТЕНКО, М.А. ЭНЕЕВА
Хронические цереброваскулярные
болезни: патогенетическая гетерогенность
и терапевтические стратегии

ТЕРАПИЯ БОЛИ

Г.Г. КЕТОВА, В.О. БАРЫШЕВА
Нестероидные противовоспалительные препараты
в терапевтической практике: в фокусе – нимесулид

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, О.И. АГАРКОВА
Применение парентеральных комплексов
витаминов группы В в терапии полинейропатии

Н.В. ПИЗОВА
Диабетические невропатии

РЕВМАТОЛОГИЯ

**А.Е. КАРАТЕЕВ, А.М. ЛИЛА, И.С. ДЫДЫКИНА,
П.Р. КАМЧАТНОВ, С.О. МАЗУРЕНКО,
М.В. НАПРИЕНКО, Д.С. НОВИКОВА,
О.П. ОСТРОВЕРХОВ, М.В. ПЧЕЛИНЦЕВ**
Персонализация применения нестероидных
противовоспалительных препаратов при
скелетно-мышечных заболеваниях.
Резолюция по результатам совещания
экспертов от 13 декабря 2017 года

**Г.М. ТАРАСОВА, Б.С. БЕЛОВ, А.Г. ДИЛБАРЯН,
Д.В. БУХАНОВА, С.И. ГЛУХОВА**
Значение определения сывороточного
прокальцитонина в дифференциальной
диагностике инфекций и ревматических
заболеваний

ПРАКТИКА

В.А. КУТАШОВ
Современный подход к терапии вегетативных
расстройств у пациентов в стрессогенных условиях

CEREBROVASCULAR DISEASES

50 **E.V. KOSTENKO, M.A. ENEEVA**
Chronic cerebrovascular diseases:
pathogenetic heterogeneity and
therapeutic strategies

PAIN THERAPY

56 **G.G. KETOVA, V.O. BARYSHEVA**
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
in therapeutic practice: nimesulide in focus

PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

62 **O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, O.I. AGARKOVA**
Use of parenteral vitamin B complexes
in treatment of polyneuropathy

68 **N.V. PIZOVA**
Diabetic neuropathy

RHEUMATOLOGY

76 **A.E. KARATEEV, A.M. LILA, I.S. DYDYKINA,
P.R. KAMCHATNOV, S.O. MAZURENKO,
M.V. NAPRIENKO, D.S. NOVIKOVA,
O.P. OSTROVERKHOV, M.V. PCHELINTSEV**
Personalization of the use of non-steroidal
anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases

86 **G.M. TARASOVA, B.S. BELOV, A.G. DILBARYAN,
D.V. BUKHANOVA, S.I. GLUKOVA**
Significance of serum procalcitonin
for differentiating infections from
rheumatic diseases

PRACTICE

92 **V.A. KUTASHEV**
Modern approach to the therapy for autonomic
disorders in patients under stressful conditions



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Дурина Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «НЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГПОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Юренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явेलов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС-77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.
Номер подписан в печать 01 ноября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС 

FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Journal: V.A. PARFENOV, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., MD, Prof., Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov M.B., Acad. of RAS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

Apolikhina I.A., MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blukhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof., Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnicenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtyumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University I.I. of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin V.M., MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

ПОЧТИ ПОЛОВИНА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ДЕМЕНЦИЕЙ ПОЛУЧАЮТ НЕСОВМЕСТИМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Результаты нового исследования показывают, что почти половина пациентов с болезнью Паркинсона (БП), принимающих препараты для лечения деменции, получают «ненадлежащим образом» назначенные антихолинэргические препараты, которые нарушают действие противодementных лекарств. Исследование было опубликовано онлайн в JAMA Neurology 1 октября с 2018 г. По данным исследователей, почти 45% участников системы Medicare с БП и клиническим диагнозом «деменция» в течение 1 года получали рецепт на лекарства, которые могут ухудшать их когнитивные функции. «Одновременное назначение антихолинэргических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы, которого в принципе не должно быть, встречается довольно часто», – отмечает руководитель исследования доктор Снехой Мантри из Медицинского центра Филадельфии (Пенсильвания, США). Исследование включало 268 407 пациентов с БП – участников системы Medicare, из которых 73 093 (27%) получали по крайней мере один рецепт на противодementные препараты (в возрасте 65 лет и старше). Наиболее часто назначаемым препаратом был донепезил (63%), затем мемантин (42%) и ривастигмин (26%). Результаты показали, что противодementные препараты чаще назначали пациентам афроамериканского и латиноамериканского происхождения и реже – белым американцам; женщинам реже, чем мужчинам. Из 64 017 пациентов, получавших ингибиторы центральной холинэстеразы, 44,5% получили по крайней мере один препарат с высокой антихолинэргической активностью. Авторы отмечают, что использование антихолинэргических препаратов у взрослых людей в целом связано с ухудшением результатов когнитивных тестов и повышенным риском развития деменции. При этом пациенты с БП еще более уязвимы в отношении развития неблагоприятных последствий антихолинэргических препаратов.



СЕМЕЙНЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ АГРЕССИВНЕЕ, ЧЕМ СПОРАДИЧЕСКИЙ

Семейный рассеянный склероз (СРС) характеризуется более агрессивным течением, чем спорадический РС. К такому выводу пришли ученые, проводившие анализ данных реестра базы РС, которые были представлены на конгрессе Европейского комитета лечения и исследований в области рассеянного склероза (ECTRIMS) 2018 г. У больных с семейным РС отмечались более раннее начало и более тяжелое течение по сравнению с таковыми у пациентов со спорадическим РС, сообщила доктор Сара Эйчау из больницы Вирджин Макарена (Севилья, Испания). Пациенты с СРС имели более высокий уровень годовых рецидивов по сравнению со спорадическим РС в течение первых 5 лет с начала заболевания, более короткое время между двумя первыми рецидивами, более короткое время от трансформации ремиттирующего РС до вторично-прогрессирующего РС и более короткие сроки достижения показателя расширенной шкалы статуса инвалидности (EDSS) в 4,0. В исследовании были проанализированы данные 17 739 пациентов с РС из 32 центров по всему миру, участвующих в создании базы реестра РС. Из них 1194 (7,25%) соответствовали критериям семейного РС (наличие по крайней мере одного родственника первой, второй или третьей степени родства с диагностированным РС). Разницы по полу между пациентами не было, женщины составляли 69% обоих фенотипов РС. Пациенты с семейным РС имели более ранний возраст дебюта (28,1 против 29,5 года; $p = 0,0009$), выше процент годовых рецидивов (1,69 против 1,32; $p < 0,0001$) и короче время до второй атаки (отношение рисков [HR] 1,2; $p < 0,0001$). Пациенты с РС также демонстрировали более высокие темпы развития вторично-прогрессирующего РС (HR 1,32; $p < 0,0001$). Более коротким также было у пациентов с СРС время достижения показателя EDSS в 4 балла (HR 1,27; $p < 0,047$).



СДВГ ПОВЫШАЕТ РИСК БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) может являться фактором риска развития болезни Паркинсона (БП) и связанных с ней заболеваний. Результаты популяционного исследования показывают, что у пациентов с СДВГ частота развития БП с ранним дебютом была более чем в два раза выше по сравнению с лицами без СДВГ. А у пациентов, принимавших стимуляторы для лечения СДВГ, риск был выше в 6–8 раз. Исследование было опубликовано в сентябре этого года на сайте журнала Neuropsychopharmacology. Ученые под руководством доктора медицинских наук Глена Хансона, профессора фармакологии и токсикологии Университета штата Юта (Солт-Лейк-Сити, США), изучили когорту из 31 769 лиц с анамнезом СДВГ, из которых 4960 лечили психостимуляторами, и когорту сравнения 158 790 лиц (5:1) без СДВГ соответствующего пола и возраста. Никто из участников предварительно не имел диагноза БП или какого-либо заболевания, связанного с поражением базальных ганглиев или мозжечка, и не злоупотреблял психоактивными веществами. В 2011 г. возраст участников составлял как минимум 20 лет. Развитие БП и связанных с ней заболеваний отслеживалось до возраста 60 лет. В когорте СДВГ частота развития БП и связанных с ней заболеваний составила 0,52% по сравнению с 0,19% в когорте без СДВГ. Средний возраст начала болезни был немного меньше в когорте СДВГ (43 года против 45 лет). В целом СДВГ был связан с повышенным риском развития БП и связанных с ней заболеваний (скорректированный показатель aHR 2,4; 95% CI 2,0–3,0; $p < 0,0001$). Риск был значительно выше у пациентов с СДВГ, которые принимали психостимуляторы (aHR 6,0; 95% CI 3,9–9,1; $p < 0,0001$), чем без приема стимуляторов (aHR 1,8; 95% CI 1,4–2,3; $p < 0,0001$). Пациенты с СДВГ, которым был выписан только метилфенидат, имели восьмикратное увеличение риска БП по сравнению с лицами без СДВГ (aHR 8,0; 95% CI 4,2–15,1; $p < 0,0001$). Исследователи отмечают, что связь между приемом стимуляторов и более высоким риском БП и связанных с ней заболеваний объясняется тем, что фенотип пациентов, которым были назначены психостимуляторы, исходно более тяжелый, чем у пациентов с СДВГ без лечения.



**В ОТЛИЧИЕ ОТ ТАБЛЕТОК,
ВОЛЬТАРЕН ЭМУЛЬГЕЛЬ 2% 12 ЧАСОВ
ПРОНИКАЕТ НЕПОСРЕДСТВЕННО
В ТКАНИ СУСТАВОВ, ПОМОГАЯ
УСТРАНИТЬ БОЛЬ НА СРОК
ДО 12 ЧАСОВ¹.**

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

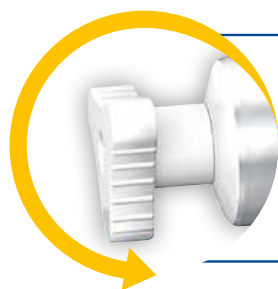
Нестероидный противовоспалительный препарат¹

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Обладает выраженными анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, неизбирательно угнетает ЦОГ-1, 2¹

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

- Боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника (радикулит, остеоартроз, люмбаго, ишиас)
- Боли в суставах (суставы пальцев рук, коленные и др.) при остеоартрозе
- Боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм)
- Воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях (тендовагинит, бурсит, поражения периартикулярных тканей, лучезапястный синдром)



Специальная удобная крышка, которая открывается одним движением руки (Вольтарен Эмульгель 2%, 100 г)

- 1 Однократная доза – 2–4 г (размер вишни или грецкого ореха)**
- 2 Всего 2 нанесения в сутки (утром и вечером)¹**
- 3 Для взрослых и детей старше 12 лет¹**

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ЛП-002267 от 4.10.2013

Вольтарен Эмульгель 2% 12 часов

2x

Содержит удвоенную² концентрацию диклофенака и подходит для терапии хронической боли в суставах различного генеза¹

12ч

Вольтарен Эмульгель 12 часов проникает глубоко к суставу и накапливается в тканях, устраняя боль и ее причину – воспаление на срок до 12 часов¹

2/24

Вольтарен Эмульгель 12 часов применяется в удобном режиме всего 2 раза в день¹



Благодаря более высокой концентрации и формуле с усилителем проникновения молекул диклофенака¹

Вольтарен Эмульгель 12 часов работает дольше²

20x

Концентрация диклофенака в тканях сустава в 20 раз выше, чем в плазме¹



Эффективность местной формы **Вольтарен Эмульгель 12 часов** сопоставима с пероральными формами³⁻⁵

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»,
123112, Москва, Пресненская наб., 10. Тел. 8 495 777 98 50
CHRU/CHVOLT/0097/18

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вольтарен Эмульгель 2% 12 часов. 2. По сравнению с Вольтарен 1%. 3. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J Rheumatol 2004, 31: 2002-12. 4. Zacher J, Burger KJ, Färber L et al. Topical diclofenac Emulgel versus oral ibuprofen in the treatment of active osteoarthritis of the finger joints (Heberden's and/or Bouchard's nodes). Double-blind, controlled, randomized study. Aktuelle Rheumatol 2001, 26: 7-14. 5. Garsia Miranda R. Treatment of musculoskeletal injuries in athletes with a new topical antiphlogistic: diethylammonium diclofenac. Double-blind comparative study. Compend Invest Clin Latinoamer (MEX) 1987, 3: 9-24.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармсубстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ▶ ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- ▶ Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- ▶ Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ
- ▶ Стандарты лечения

▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

«КЛИФАР: ИМПОРТ-ЭКСПОРТ»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Конкурентный анализ
- ▶ Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- ▶ Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- ▶ Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- ▶ Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- ▶ Другая информация по специфическим запросам пользователя.



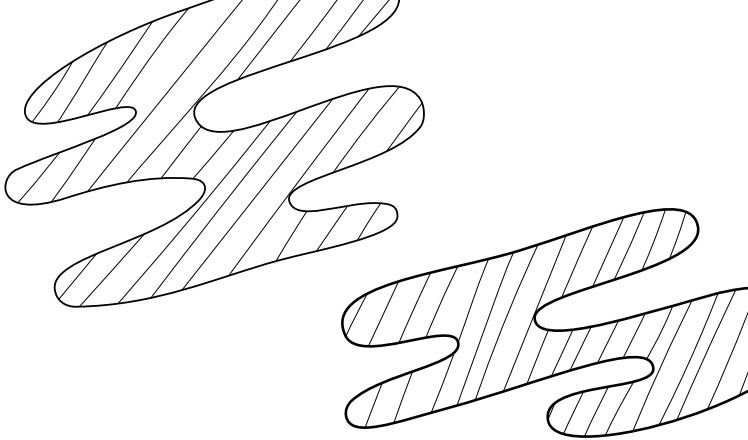
КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»

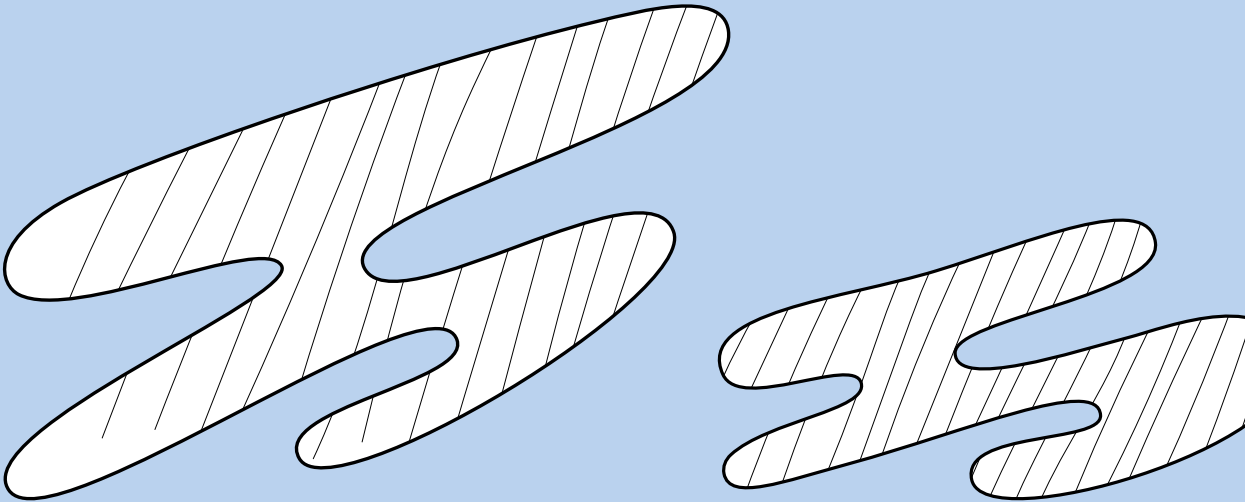
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10



30 октября 2018

XXIII Научно-практическая конференция

**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ОБЛАСТИ НЕВРОЛОГИИ И
СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

**Москва, Пречистенка, 16
Центральный Дом Ученых**

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Когнитивные нарушения (КН) представляют одну из причин инвалидности больных, перенесших инсульт. Анализируются распространенность, механизмы развития, проявления, диагноз, лечение и профилактика постинсультных КН. Отмечается, что КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных поражений. Представлены результаты собственного изучения в течение 5 лет КН у 350 больных, перенесших инсульт. Лечение и профилактика прогрессирования КН основаны на профилактике инсульта, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. Обсуждаются данные по использованию Церебролизина при инсульте, результаты двух последних метаанализов применения Церебролизина.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, постинсультная деменция, болезнь Альцгеймера, противодementные средства, Церебролизин.

V.A. PARFENOV, S.V. VERBITSKAYA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

Post-stroke cognitive impairment

COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

Cognitive impairment (CI) is one of the causes of acquired disability in post-stroke patients. The article presents an analysis of the prevalence, pathogenesis, manifestations, diagnosis, treatment and prevention of post-stroke CI. It is noted that CI can be caused not only by focal vascular brain damage, but also by the presence of concomitant vascular and degenerative lesions in stroke patients. The authors present the results of their own study of CI in 350 patients after stroke within 5 years. The treatment and prevention of CI progression are based on stroke prevention, non-pharmaceutical and pharmaceutical methods for improving cognitive functions. The article discusses data on the use of Cerebrolysin in post-stroke patients, the results of the two latter meta-analyses of Cerebrolysin use.

Keywords: post-stroke cognitive impairment, post-stroke dementia, Alzheimer's disease, anti-dementia drugs, Cerebrolysin.

Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений (КН) представляют одно из важных направлений ведения пациентов, перенесших инсульт, потому что их развитие затрудняет процесс реабилитации и служит одной из причин инвалидности [1–6].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

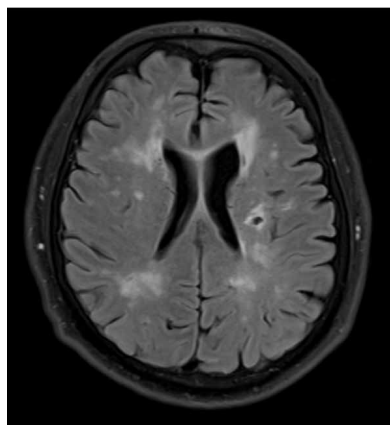
Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при КТ или МРТ головного мозга, представляет собой основной фактор риска развития КН [1–6].

Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, обнаруживаются КН, и у 6–32% пациентов они достигают степени деменции [1]. Частота КН у больных, перенесших инсульт, существенно различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях включенных в исследование пациентов, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [7]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели менее 27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что

расценено как наличие КН [8]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что по данным КШОПС КН обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта [9, 10]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и без признаков деменции до его развития, КН были выявлены у 47% пациентов через 3 месяца с момента инсульта [11]. Исследователи из Финляндии установили, что спустя 3 месяца после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции можно выявить у большинства (83%) пациентов, при этом у половины из них КН носят полифункциональный тип [12].

Деменция диагностируется у 10–30% пациентов через 3 месяца после перенесенного инсульта, при этом 10% пациентов уже имели деменцию до инсульта, а у пациентов, перенесших повторный инсульт, деменция обнаруживается почти в 30% случаев [13]. В исследованиях с длительным наблюдением за больными, перенесшими инсульт, было показано, что через 4 года деменция имела место у 21,5% человек, причем более чем в одной трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина болезни Альцгеймера [14].

Рисунок. Лакунарный инфаркт и лейкоареоз (МРТ 3 Тесла)



Даже лакунарный инфаркт (*рис.*), протекающий с классическим «чисто двигательным» или «чисто чувствительным синдромом», ассоциируется с возрастанием риска развития КН [15]. Почти половина пациентов, перенесших лакунарный субкортикальный инфаркт, имели КН в период от 2 недель до

6 месяцев с момента заболевания [16]. Развитие лакунарного инфаркта в области зрительного бугра ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по КШОПС, а лакунарного инфаркта в области скорлупы/бледного шара – со снижением памяти [17].

Проведенное нами исследование, включившее 350 перенесших инсульт больных, показало в 17% случаев отсутствие КН, в 62% случаев – умеренные КН, в 21% случаев – выраженные КН, соответствующие деменции легкой или умеренной степени выраженности [18]. Через 5 лет нейропсихологическое обследование проведено у 275 больных, при этом наблюдалось ухудшение когнитивных функций по различным тестам и нарастание тяжести КН (*табл. 1, 2*).

Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании, проведенном в Новой Зеландии [19]. В ходе четырехлетнего наблюдения за пациентами выявлено прогрессирование КН: через 2 года с момента инсульта установлено снижение когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA) на 2,8 балла по сравнению с результатами в начале исследования, а через 4 года у 84% пациентов определялись КН (средний балл по MoCA составил $20 \pm 4,7$).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Важно отметить, что КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных либо других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [1, 2]. Ведущее значение в генезе КН имеет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга [1].

У многих пациентов КН вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно болезни Альцгеймера, которая сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, харак-

терной для этого заболевания [1, 2]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с синдромом деменции нередко вызывает значительные трудности. Так, по данным клинко-морфологических сопоставлений, лакунарные инфаркты и лейкоареоз при аутопсии выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера», а у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» выявляются морфологические признаки болезни Альцгеймера (сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения) [20].

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КН [1]:

1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина);

2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ;

3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического);

Таблица 1. Показатели когнитивных функций у 275 больных, перенесших инсульт, исходно и через 5 лет ($M \pm \sigma$)

Показатели когнитивных функций (баллы)	Исходно	Через 5 лет	p
Краткая шкала оценки психического статуса	25,03 $\pm$ 2,72	23,25 $\pm$ 2,42	<0,05
Шкала деменции Маттиса	15,00 $\pm$ 2,9	13,89 $\pm$ 2,7	<0,05
Тест рисования часов	8,72 $\pm$ 1,31	6,72 $\pm$ 1,83	<0,05
Проба Шульте (с)	122 $\pm$ 0,53	133 $\pm$ 0,67	<0,05

Таблица 2. Наличие и степень когнитивных нарушений у 275 больных, перенесших инсульт, исходно и через пять с половиной лет наблюдения (абс., %)

Наличие и степень когнитивных расстройств	Исходно (%)	Через 5 лет	p
Отсутствие когнитивных расстройств	32 (11,6%)	0 (0%)	<0,05
Умеренные когнитивные расстройства	175 (63,6%)	180 (65,5%)	<0,05
Выраженные когнитивные расстройства	68 (24,8%)	96 (34,5%)	<0,05

4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно болезни Альцгеймера.

Как показывают клинико-патолого-анатомические сопоставления, у больных с выраженными постинсультными КН (деменцией) отмечается достоверное уменьшение размеров гиппокампа в сравнении с возрастной нормой [21]. Не ясно, связано ли это с перенесенным инсультом, хроническим цереброваскулярным заболеванием или сочетанной болезнью Альцгеймера.

Вероятность возникновения КН после инсульта повышается при увеличении возраста и других факторов риска КН: чем старше пациент, тем выше риск возникновения постинсультной деменции. После инсульта риск развития сосудистых или дегенеративных (альцгеймеровских) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [22–25]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [26].

Результаты аутопсии головного мозга пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера в половине случаев [27]. Важную роль нейродегенеративных изменений в развитии постинсультных КН показывает снижение объема гиппокампа у этих пациентов в сравнении с возрастной нормой [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

После перенесенного инсульта возможно сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов у одного больного; локализация и выражен-

ность повреждения головного мозга играют ведущую роль в развитии этих синдромов [1, 4, 5].

Можно выделить так называемые очаговые нейропсихологические синдромы, связанные с локальным поражением мозга в результате инсульта, и когнитивные нарушения вследствие диффузного поражения мозга (энцефалопатии). Клиника «очаговых» сосудистых КН разнообразна и зависит от локализации ишемического (или геморрагического) очага в конкретном случае. При этом развиваются различные виды афазии, агнозии, апраксии, амнезии, нарушений управляющих функций (табл. 3).

Сосудистые КН, связанные с инсультом, характеризуются острым началом. В дальнейшем возможна как их стабилизация, обратное развитие, так и прогрессирование, особенно при повторных инсультах. В клинической картине характерно сочетание КН с «очаговой» неврологической симптоматикой, вызванной инсультом. При этом нет взаимосвязи между тяжестью неврологического дефицита и степенью КН; формирование тяжелых КН, достигающих степени деменции, нередко возникает даже при относительно негрубых неврологических расстройствах [1, 4, 5].

Если «локальные» КН гетерогенны и зависят от локализации очагового сосудистого поражения головного мозга, то КН, связанные с «диффузным» поражением головного мозга, более единообразны. В основе этих нарушений лежит диффузное поражение белого вещества, связанное с хронической ишемией (лейкоареоз), и лакунарные инфаркты типичной локализации (подкорковые базальные ганглии, глубинные отделы белого вещества), которые приводят к функциональной изоляции и вторичной дисфункции передних отделов головного мозга. Такие сосудистые КН проявляются брадифренией (замедленность темпа когнитивных процессов), трудностью концентрации внимания, отвлекаемостью,

Таблица 3. Нейропсихологические синдромы при различной локализации инсульта

Локализация инсульта	Характерные нейропсихологические синдромы
Передние отделы лобных долей	Нарушение управляющих функций (планирования и контроля)
Задние отделы левой лобной доли	Моторная афазия, кинетическая (моторная) апраксия
Левая теменная доля	Проводниковая афазия, идеомоторная апраксия, пальцевая агнозия, нарушение схемы тела, нарушение письменной речи (алексия, аграфия)
Стык теменной и затылочной доли слева	Зрительно-пространственная агнозия, конструктивная апраксия, акалькулия
Правая теменная доля	Анозогнозия, синдром игнорирования половины пространства
Левая височная доля	Сенсорная афазия, амнестическая афазия
Правая височная доля	Амузия, аритмия, диспросодия
Левая затылочная доля	Зрительно-предметная агнозия, изолированная алексия
Правая затылочная доля	Прозопагнозия, цветовая агнозия
Гиппокамп, таламус, медиобазальные лобные отделы	Амнезия

повышенной утомляемостью при умственной работе; трудностью переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертностью, персеверациями; недостаточностью когнитивного контроля, импульсивностью при принятии решения, снижением критики; нарушением памяти по типу недостаточности воспроизведения [1, 4, 5].

КН, связанные с диффузным поражением головного мозга, как правило, сопровождаются параллельными изменениями в эмоционально-поведенческой сфере, такими как сосудистая депрессия, эмоциональная лабильность, снижение мотивации и апатия [4]. Сосудистая депрессия носит органический характер и связана с разобщением структур мозга и развитием вторичной дисфункции лобных долей. Больные редко жалуются на подавленность или снижение фона настроения. Наиболее характерный симптом – болезненная фиксация на неприятных соматических ощущениях, которые нельзя полностью объяснить имеющимися заболеваниями.

Взаимосвязь между когнитивными и эмоциональными нарушениями может иметь разнонаправленный характер: депрессия сама по себе может вызывать когнитивные нарушения или быть реакцией на нарастающую когнитивную недостаточность при сохранной критике.

ДИАГНОЗ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) сосудистая деменция определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярные расстройства, обусловленные артериальной гипертензией. В соответствии с этими критериями для диагностики сосудистой деменции необходимо наличие:

- 1) деменции;
- 2) гетерогенного (непропорционального) когнитивного дефекта (одни когнитивные сферы могут быть нарушены значительно, другие могут быть сохранены);
- 3) очаговой неврологической симптоматики (по меньшей мере одно из следующих проявлений: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлексы, псевдобульбарный паралич);
- 4) анамнестических, клинических или параклинических признаков выраженного цереброваскулярного заболевания, которое способно вызвать деменцию (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта по КТ или МРТ головы) [1].

Диагноз сосудистой деменции, согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [29], основывается на наличии: 1) деменции, 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов

локальной церебральной ишемии), 3) временной и причинно-следственной связи между сосудистым поражением головного мозга и когнитивными нарушениями. Характерны развитие деменции в первые 3 месяца после инсульта, внезапное начало КН или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

Диагноз легких или умеренных постинсультных КН основывается на 1) жалобах пациента и(или) близких ему людей на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличии легких или умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции, 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания, 6) отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера [2].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с постинсультными КН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии, улучшение когнитивных функций.

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета, а в случае ишемического инсульта – на антитромботической терапии, приеме статинов [3, 30, 31].

Нормализация артериального давления представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [3, 32–34]. При проведении антигипертензивной терапии требуется осторожность у больных, имеющих выраженный стеноз или окклюзию хотя бы одной внечерепной или внутричерепной церебральной артерии. В тех случаях, в которых выявляется значительный стеноз внутренней сонной артерии, необходима консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о хирургическом лечении. В тех случаях, когда хирургическое лечение не проводится и у больного остаются значительные стенозы или закупорки артерий, не следует стремиться к нормализации артериального давления (ниже 140/90 мм рт. ст.), поскольку это связано с риском ишемических осложнений и ухудшения когнитивных функций.

В наблюдаемой нами группе из 350 пациентов нормализация артериального давления ассоциировалась с замедлением прогрессирования КН [18]. Через 5 лет у пациентов, достигших нормального артериального давления, показатель когнитивных функций по КШОПС был на 5,5 балла выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией.

У больных, перенесших инсульт, снижение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития КН и тенденцией к снижению случаев деменции [32]. Достижение нормального артериального давления у пациентов,

перенесших инсульт, рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [33, 34].

Для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или церебральный инфаркт, требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев – использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – проведение каротидной эндартерэктомии [3, 30, 31]. При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел (Плавикс) по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (Агренокс) 2 р/сут. При перенесенных кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или при неклапанной фибрилляции предсердий – новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

При депрессии у больных с сосудистыми КН рекомендуются психотерапия и назначение антидепрессантов. Лечение показано как в тех случаях, когда эмоциональные нарушения имеют психогенный генез, так и в случаях их развития вследствие сосудистого поражения головного мозга. При депрессии у пациентов с сосудистыми КН следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов, использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

При сосудистой деменции для улучшения когнитивных функций можно использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и (или) блокатор глутаматных рецепторов Акатинол Мемантин [1, 2, 4, 5]. Лечение ацетилхолинергическими средствами начинают с небольшой дозы, чтобы избежать побочных осложнений со стороны желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита), ее постепенно (в течение нескольких недель) увеличивают до терапевтической дозы, которая составляет для донепизила 5–10 мг/сут в один или два приема, для галантамина – 16–24 мг/сут в один (для лекарственной формы с медленным высвобождением) или два приема (для обычной лекарственной формы). Акатинол Мемантин в течение первой недели назначается в дозе 5 мг, на второй неделе – по 10 мг, на третьей неделе – по 15 мг и начиная с четвертой недели – по 20 мг однократно в утреннее время.

Для улучшения когнитивных функций пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование), регулярная физическая активность [1, 2, 5].

В нашей стране у больных, перенесших инсульт, используется большое количество лекарственных средств, но только незначительная часть из них изучена при

постинсультных КН в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [5]. Одно из таких лекарственных средств Церебролизин.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты; в эксперименте показано, что активные вещества Церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [35]. Отмечаются увеличение нейрональной пластичности и числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, активация нейрогенеза, образование новых сосудов и улучшение кровоснабжения головного мозга. К выгодным сторонам применения Церебролизина следует отнести его эффективность при КН различной этиологии (нейродегенеративной, сосудистой), хорошую переносимость, нейропротективный и нейротрофический эффекты (активация репаративных процессов в головном мозге).

Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Канаде, Юго-Восточной Азии, Австрии и России, свидетельствуют, что внутривенное введение Церебролизина по 10–60 мл/сут в течение 20–30 дней оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования пациентов с КН различного происхождения [36]. По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение Церебролизина в дозе 20–30 мл/сут улучшает когнитивные функции пациентов [37].

В последние годы проведено два метаанализа о влиянии Церебролизина на восстановление неврологических функций и степень инвалидности у больных, перенесших инсульт [38, 39]. В одном метаанализе, включившем 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, не было отмечено достоверного преимущества Церебролизина над плацебо по уменьшению степени инвалидности, оцениваемой по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу Бартел. Однако авторы метаанализа отметили, что «неожиданное количество пациентов с легким инсультом в этих исследованиях могут быть основной причиной неопределенных результатов», а также что «во всех включенных исследованиях было продемонстрировано при использовании церебролизина ускорение восстановления в ранние сроки с момента инсульта» [38]. В последующем, более крупном метаанализе, включившем 9 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых Церебролизин использовался ежедневно в дозе 30–50 мл/сут в течение 10–21 дня, начиная с первых 3 суток ишемического инсульта, было продемонстрировано достоверное преимущество Церебролизина над плацебо через 21–30 дней по уменьшению выраженности неврологических нарушений, оцениваемых по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья

США (NIHSS), а также по снижению степени инвалидности, определяемой по mRS через 90 дней с момента заболевания [39].

У больных инсультом Церебролизин используется по 10–50 мл в течение всего острого периода, а в дальнейшем – в виде курсов (20–30 дней) 2–4 раза в год. В случае деменции Церебролизин используется в дополнение к приему противодementных средств (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, Акатинол Мемантин).

Таким образом, КН отмечаются более чем у половины больных, перенесших инсульт, и у каждого третьего-

пятого больного достигают выраженной степени (деменции). КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования КН основаны на профилактике инсульта, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. London, N.Y.: Martin Dunitz, 2004.
2. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 2672-2713.
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с. /Parfenov VA, Khasanova DR. Ischemic stroke. M.: MIA, 2012. 288 p.
4. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 180 с. /Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. M.: MEDpress-inform, 2013. 180 p.
5. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 224 с. /Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M.: Remedium, 2014. 224
6. Cumming TB, Brodtmann A, Darby D, et al. The importance of cognition to quality of life after stroke. *J Psychosom Res*, 2014, 77(5): 374-379.
7. Sun JH, Tan L, Yu JT Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*, 2014, 2(8): 80.
8. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*, 2013, 44: 1790-1795.
9. Gutiérrez Pérez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26: 622-629.
10. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*, 2013, 44: 138-145.
11. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40: 1029-1038.
12. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*, 2015, 22(9): 1288-1294.
13. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 1006-1018.
14. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vancore N, Vicenzini E, Lenzi GL Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*, 2004 Jun 22, 62(12): 2193-2197.
15. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-218.
16. Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*, 2012, 72: 351-362.
17. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 478-483.
18. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные расстройства (результаты 5-летнего наблюдения) *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2018, 9(1): 37-42. /Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, Kozlov VV, Kabaeva AR. Post-stroke cognitive disorders (results of a 5-year observation) *Nevrologiya, Neyropsihiatriya i Psichosomatika*, 2018, 9 (1): 37-42.
19. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*, 2017, 49(3-4): 129-134.
20. Barker WW, Luis CA, Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002, 16(4): 203-212.
21. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73: 305-311.
22. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors, a review. *Int J Stroke*, 2012, 7: 61-73.
23. Sun JH, Tan L, Yu JT Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*, 2014, 2 (8): 80.
24. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. The influence of demographic, clinical, psychological and functional determinants on post-stroke cognitive impairment at day care stroke center, Malaysia. *Malays J Med Sci*, 2016, 23(2): 53-64.
25. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(6): 603-607.
26. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84: 722-726.
27. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*, 2007, 3: 40-53.
28. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73: 305-311.
29. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 43: 250-260.
30. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.
32. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1-2): 168-174.
33. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 1211-1213.
34. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 311-316.
35. Alvarez XA, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47: 487-513.
36. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*, 2009, 26(11): 893-915.
37. Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD008900.
38. Zhang D, Dong Y, Li Y, Chen J, Wang J, Hou L. Efficacy and Safety of Cerebrolysin for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4191670. doi: 10.1155/2017/4191670.
39. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V, et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*, 2018, 39: 629-640, doi: 10.1007/s10072-017-3214-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, директор Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вербицкая Светлана Викторовна – к.м.н., докторант кафедры нервных и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ

В статье обсуждаются нейропсихологические методы диагностики когнитивных нарушений. Приводятся данные об опыте применения мемантина (Акатинола мемантина) при деменции различного генеза. Анализируется эффективность немедикаментозных методов терапии деменции, включая когнитивный тренинг.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, нейропсихологическое обследование, мемантин.

D.A. GRISHINA, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DEMENTIA

The article discusses neuropsychological tests for diagnosing cognitive impairment. It presents data on the experience in using memantine (akatinol memantine) to treat dementia of various genesis. An analysis of efficacy of non-pharmacological approaches to the treatment of dementia including cognitive training is provided.

Keywords: cognitive impairment, dementia, neuropsychological examination, memantine.

Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, к увеличению числа пожилых лиц в популяции делает проблему когнитивных нарушений чрезвычайно актуальной для неврологов, психиатров, гериатров и врачей других специальностей. Когнитивные расстройства крайне негативно влияют на качество жизни пациента и его ближайших родственников, затрудняют лечение сопутствующих заболеваний и проведение реабилитационных мероприятий. Поэтому очень важны своевременная диагностика и максимально раннее начало терапии имеющихся когнитивных нарушений.

Под когнитивными (познавательными) функциями подразумеваются наиболее сложные функции головного мозга, участвующие в процессе рационального познания мира. К когнитивным функциям относятся память (способность запечатлеть, 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 разнообразные двигательные навыки), гнозис (способность распознавать информацию, поступающую от органов чувств, и соединять элементарные сенсорные ощущения в целостные образы), внимание (способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень психической активности), а также управляющие функции (способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением) [1–3].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V), когнитивное расстройство – это снижение по

сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [4]. Когнитивные расстройства наряду с другими неврологическими проявлениями (двигательными, сенсорными, вегетативными расстройствами) – важные и нередко ведущие (а в ряде случаев – единственные) симптомы органической патологии головного мозга различной этиологии.

По классификации, предложенной Н.Н. Яхно, выделяются тяжелые, умеренные и легкие когнитивные нарушения [1–3, 5]. Тяжелыми признаются когнитивные нарушения, которые ограничивают обычную повседневную деятельность пациента (работу, хобби, социальные связи, быт, самообслуживание). Наиболее распространенным видом тяжелых когнитивных нарушений является деменция. К тяжелым когнитивным расстройствам также относят делирий, депрессивную псевдодеменцию, выраженные в значительной степени монофункциональные нарушения (изолированная амнезия, афазия, апраксия или агнозия).

Деменция (или, согласно DSM-V, выраженное нейрокогнитивное расстройство) характеризуется значительной выраженностью нарушений высших мозговых функций, которые препятствуют нормальному функционированию пациента. При деменции пациент полностью или частично утрачивает независимость и самостоятельность в самых обычных жизненных ситуациях (например, при совершении покупок в магазине, при ориентировании на местности), нередко нуждается в постороннем уходе [4].

В настоящее время в мире деменцией страдают около 46 млн человек, при этом в связи с постарением населения число случаев деменции ежегодно увеличивается, приводя к существенным экономическим потерям, связанным с необходимостью лечения и ухода за больными людьми [6]. По данным российского эпидемио-

логического исследования «ПРОМЕТЕЙ», проведенного в 2004–2005 гг. и включавшего 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов 30 регионов России, распространенность деменции составила 25% [7]. Деменция – это полиэтиологический синдром, который является конечным этапом нейродегенеративных, сосудистых и других заболеваний, сопровождающихся снижением когнитивных функций. Клиническая манифестация когнитивных нарушений происходит, как правило, через несколько десятков лет после начала патологического процесса в головном мозге.

Самой частой причиной деменции в мире является болезнь Альцгеймера (БА) (40–70%), вторыми по распространенности являются сосудистые заболевания головного мозга, а также смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием) [2, 3, 8]. Деменция – необратимое состояние, но у части пациентов в основе тяжелых когнитивных нарушений лежат потенциально обратимые заболевания, коррекция которых приводит к уменьшению тяжести когнитивных расстройств (дефицит витамина В₁₂, гипотиреоз, нормотензивная гидроцефалия, инфекционные заболевания центральной нервной системы). Отдельно следует рассматривать случаи псевдодеменции, которая может наблюдаться у пациентов с выраженными эмоционально-волевыми расстройствами (депрессии, апатии) [2, 3].

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Оценка когнитивных функций пациента представляет собой неотъемлемую составляющую клинического исследования неврологического статуса. Количественные и качественные особенности обнаруженных когнитивных нарушений играют немаловажную роль в синдромальной, топической, нозологической, дифференциальной диагностике заболеваний нервной системы. Единственным на сегодняшний день методом верификации когнитивных расстройств является клиническо-нейропсихологический метод исследования. Нейропсихологическое исследование помогает определить наличие, характер и степень тяжести нарушения когнитивных функций, а также локализацию повреждения головного мозга. Повторные исследования позволяют оценить динамику когнитивных нарушений, обнаружить прогрессирование, ремиссию или даже обратное их развитие [2, 3, 9, 10].

Основание для проведения нейропсихологического исследования – жалобы когнитивного характера (снижение памяти, забывчивость, повышенная утомляемость при умственной работе, нарушение ориентировки в малоизвестной местности, трудности подбора слова при разговоре), высказанные пациентом или его родственниками, а также собственное впечатление врача, которое может сложиться в процессе сбора жалоб и анамнеза. Как правило, для пациентов с деменцией характерно постепенное снижение критического отношения к своему состоянию, это приводит к отсутствию у них каких-либо когнитивных жалоб, либо они не коррелируют с тяжестью объективных нарушений и степенью бытовой дезадаптации. Это ука-

зывает на важность получения информации о пациенте не только с его слов, но и из дополнительных источников, включая медицинскую документацию и опрос близких пациента [2, 3, 9, 10].

При оценке высших психических функций необходимо учитывать уровень образования и профессиональную деятельность обследуемого, а также его эмоциональное состояние (тревожность, депрессия), принимаемые пациентом лекарственные или наркотические средства.

К тяжелым когнитивным расстройствам также относят делирий, депрессивную псевдодеменцию, выраженные в значительной степени монофункциональные нарушения (изолированная амнезия, афазия, апраксия или агнозия)

Нейропсихологическое исследование должно включать два этапа. Первый (скрининговый) этап не занимает много времени (2–15 мин). Его цель – убедиться в наличии когнитивных нарушений. Для скринингового исследования как в амбулаторных условиях, так и в стационаре обычно предлагают использовать Краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) (англ. Mini-mental state examination), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций, тест «Мини-Ког» [9, 10]. Данные методики могут использовать не только неврологи или психиатры, но и терапевты, врачи общей практики, гериатры. Применение скрининговых шкал не позволяет провести качественный анализ структуры когнитивного дефекта, т. е. ответить на вопрос об этиологии когнитивных расстройств, но подтверждает их наличие, позволяет отслеживать их динамику во времени, в т. ч. на фоне лечения.

При клиническом исследовании когнитивных функций важно установить не только наличие когнитивных нарушений, но и их выраженность, для чего определяется степень ограничения повседневной деятельности. Диагноз деменции может быть установлен только при наличии существенного функционального дефицита как в профессиональной, так и в социальной и бытовой сфере. Для оценки функционального статуса применяют стандартизированные шкалы, например Опросник функциональной активности или Шкалу повседневной активности. Все они основаны на опросе лиц, осуществляющих уход за пациентом, членов семьи или других близких к нему людей [9, 10].

Второй этап оценки когнитивных функций заключается в определении нейропсихологического профиля, позволяющего оценить локализацию патологического процесса и его этиологию.

Качественный анализ особенностей *мнестических расстройств* имеет значение для дифференциальной диагностики церебральных заболеваний с нарушениями памяти. Обычно выделяют два основных типа нарушений памяти: *недостаточность воспроизведения и первичные нарушения запоминания информации*. Следует отметить, что *недостаточность воспроизведения* – более распространенный тип мнестических нарушений. Он встречается при сосудистых когнитивных нарушениях, заболеваниях

Таблица 1. ТЕСТ «5 СЛОВ» [B. Dubois, 2002]

Предъявление материала
Пациенту предъявляется список из 5 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: кинотеатр – лимонад – кузнечик – блюдце – грузовик. Врач дает следующую инструкцию: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас назвать их». После первого прочтения, не забирая списка слов, пациента просят: «Найдите теперь в этом списке название напитка ... посуды ... транспортного средства ... здания ... насекомого». Пациент в ответ должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать.
Непосредственное воспроизведение
Затем врач забирает у пациента список слов и просит: «Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали». Если пациент затрудняется припомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: «А какой был напиток? ... посуда? ... транспортное средство? ... здание? ... насекомое?», т. е. называются соответствующие семантические категории. За каждое правильное слово, воспроизведенное с подсказкой или без нее, начисляется 1 балл (максимально – 5 баллов). Если пациент вспомнил менее 5 слов, ему вновь предъявляется список слов, и врач обращает внимание пациента на пропущенные слова (например, следующим образом: «Из напитков был лимонад», и врач указывает на соответствующее слово ручкой и т. д.). Затем забирают список слов и вновь просят пациента повторить пропущенные слова, используя соответствующие подсказки («Так что же было из напитков? ...» и др.). Цель указанной процедуры – убедиться в том, что представленные слова усвоены адекватно.
Интерферирующее задание
После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от 2 до 5 мин). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память.
Отсроченное воспроизведение
После выполнения интерферирующего задания пациента просят: «Теперь давайте вновь вспомним те 5 слов, которые мы с Вами учили». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: «А какой был напиток? ... посуда? ... транспортное средство? ... здание? ... насекомое?», т. е. называются соответствующие семантические категории. Как и при исследовании непосредственного воспроизведения, за каждое правильно воспроизведенное слово, с подсказкой или без нее, начисляется 1 балл, максимально – 5 баллов. Суммарный результат теста получается сложением результата суммарных оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения и, таким образом, максимально может составить 10 баллов.

с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев (болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Гентингтона и др.) и при расстройствах тревожно-депрессивного ряда. При этом информация адекватно усваивается, но не может быть в нужный момент произвольно извлечена из памяти. Однако сохранность следа нередко проявляет себя впоследствии спонтанным «всплыванием» усвоенной информации. *Первичная недостаточность запоминания* характеризуется изначально низким уровнем усвоения информации, поступающей от органов чувств. Первичная недостаточность запоминания встречается при менее широком круге патологических состояний: чаще всего при БА и Корсаковском синдроме. Нейропсихологическими признаками первичной недостаточности запоминания (так называемый гиппокампальный тип мнестических расстройств) являются следующие:

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением;
- неэффективность помощи при запоминании и подсказок при воспроизведении;
- трудности не только при активном воспроизведении, но и при узнавании информации в условиях множественного выбора;
- большое число посторонних вплетений: пациент пытается угадать правильный ответ, при этом часто ошибается [2, 9].

Наиболее простым тестом для выявления первичных нарушений запоминания является **тест «5 слов»**, предложенный французским неврологом Б. Дюбуа в 2002 г. для широкого использования в клинической практике (табл. 1). Тест характеризуется простотой выполнения и интерпретации и не требует значительного времени. Результат менее 10 баллов с высокой степенью специфичности свидетельствует о наличии первичных нарушений запоминания (гиппокампальный тип нарушений).

Главным недостатком теста «5 слов» является его недостаточная чувствительность. По опыту лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, пациенты с БА с легкой выраженностью деменции в большинстве случаев набирают в этом тесте максимальный балл, демонстрируя, таким образом, ложноотрицательный результат. Чтобы увеличить чувствительность теста, мы, используя аналогичную методологию, предъявляем для запоминания не 5 слов, а 12. Единственным методологическим отличием теста «5 слов» от теста «12 слов» является отсутствие повторного предъявления материала в тесте «12 слов» при пропусках слов в непосредственном воспроизведении. То есть, независимо от результата непосредственного воспроизведения, врач сразу же переходит к интерферирующему заданию, а затем – к отсроченному воспроизведению. Результаты тестирования 24 здоровых добровольцев в возрасте от 50 до 75 лет свидетельствуют, что средний балл среди здоровых лиц в данном тесте составляет $22,9 \pm 1,7$. Таким образом, результат менее 20 баллов в тесте «12 слов» с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии первичных нарушений запоминания [9].

Нарушения речи весьма характерны для нейродегенеративной деменции. В некоторых случаях лобно-височная деменция или БА могут начинаться с прогрессирующих речевых нарушений, которые в течение времени остаются единственными клиническими проявлениями заболевания (первичная прогрессирующая афазия) [2, 3, 11]. При исследовании речи следует обратить внимание на степень понимания вопросов и заданий врача, беглость речи (среднее число слов в единицу времени), развернутый или односложный характер высказываний, грамматический и лексический строй, дисфазические ошибки. Жалобы пациента на речевые трудности иногда отсутствуют из-за снижения критики. Нередкой жалобой пациентов является снижение памяти, под которой понимается забывание слов. При исследовании речевого статуса оценивается как самостоятельная речь пациента, так и способность к повторению слов и фраз за врачом («повторная речь»). При «транскортикальных» афазиях (транскортикальная сенсорная, транскортикальная моторная) не нарушается повторная речь, но возникают ошибки в самостоятельных речевых высказываниях. Для исследования номинативной функции речи пациенту показывают реальные предметы или их изображения, которые он должен назвать. При недостаточности номинативной функции речи пациент видит предмет, может объяснить, что это такое и для чего предназначено, но не может его назвать. Наиболее чувствительной методикой является Бостонский тест называния. Недостаточность номинативной функции речи составляет клиническое ядро амnestической (аномической) афазии, свидетельствующей о дисфункции левой височной доли.

Нарушения управляющих функций развиваются как при первичном поражении коры лобных долей головного мозга (лобно-височная деменция, опухоль, инсульт), так и при нейродегенеративных, сосудистых, дисметаболических и иных заболеваниях, сопровождающихся диффузным поражением белого вещества головного мозга или подкорковых базальных ганглиев. Для оценки *управляющих функций* наиболее чувствительными диагностическими методиками являются тесты, в которых учитывается время выполнения задания. К их числу относятся тест «Символы и цифры», тест соединения цифр и букв. При проведении данных тестов оцениваются не только концентрация внимания, но и интеллектуальная гибкость и адекватность когнитивного контроля деятельности. Для скрининговой оценки управляющих функций используется батарея тестов для оценки лобной дисфункции. Если пациент набирает менее 12 баллов по данной шкале, но имеет высокий (более 24) балл по КШОПС, в круг дифференциального диагноза следует включить лобно-височную деменцию и другие заболевания с преимущественно лобной дисфункцией [9].

Для дифференциальной диагностики различных видов *апраксий* имеет значение оценка выполнения тех или иных действий самостоятельно, по словесной команде врача и по подражанию. При идеомоторной апраксии пациент испытывает затруднения при имитации целенаправленных действий по словесной команде, но

выполняет их самостоятельно с реальными предметами и по подражанию. В отличие от этого, при моторной (кинетической) апраксии страдают как самостоятельные действия, так и выполнение словесных команд, как имитация действий, так и действия с реальными предметами.

Деменция – необратимое состояние, однако у части пациентов в основе тяжелых когнитивных нарушений лежат потенциально курабельные заболевания, коррекция которых приводит к уменьшению тяжести когнитивных расстройств (дефицит витамина В₁₂, гипотиреоз, нормотензивная гидроцефалия, инфекционные заболевания центральной нервной системы)

Конструктивный праксис оценивают в пробах на складывание фигур из спичек, рисование геометрических фигур. При этом наиболее чувствительными являются проба на рисование трехмерных фигур (например, кубика), тест рисования часов. Неспособность самостоятельно правильно нарисовать часы или кубик при сохранном копировании указывает на нарушение управляющих функций, связанных с дисфункцией лобных долей, тогда как нарушения самостоятельного рисунка и копирования свидетельствуют о первичной конструктивной диспраксии, связанной с дисфункцией задних, прежде всего теменных, отделов коры головного мозга.

Для качественной оценки зрительно-пространственного *гнозиса* используется тест узнавания часов: пациенту дают реальные или нарисованные часы и спрашивают, который час показывают стрелки. Используют как циферблат с цифрами (более простая проба), так и слепой циферблат, без цифр (усложненная проба). Зрительно-предметный гнозис оценивают по узнаванию предметов, реальных или нарисованных. Количественно оценить выраженность его нарушений можно по числу семантических подсказок в Бостонском тесте называния. При наличии зрительно-предметной агнозии пациент не только не называет, но и не определяет предназначение показываемого предмета [9].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЕМЕНЦИИ

Лекарственная терапия деменции подразделяется на патогенетическую, базисную симптоматическую и неспецифическую. Патогенетическая терапия деменции направлена на своевременное выявление и лечение сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, чтобы замедлить прогрессирование как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных нарушений [12, 13]. В настоящее время активно разрабатываются новые подходы к патогенетической терапии БА, направленные на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции. Наиболее изученным является метод пассивной иммунизации, основанный на введении моно- или

поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок. Лекарственные препараты на их основе продолжают активно изучаться и разрабатываться и, возможно, в дальнейшем найдут свое применение у пациентов с доклинической стадией БА [14].

Базисная симптоматическая терапия деменции включает два класса лекарственных препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин). Церебральная ацетилхолинергическая система играет ключевую роль в обеспечении когнитивных процессов, а именно: устойчивости внимания и запоминания новой информации. Показано, что при БА, цереброваскулярной патологии и ряде других дементирующих заболеваний отмечается снижение синтеза и активности ацетилхолина, которое коррелирует с когнитивной недостаточностью, поведенческими расстройствами и степенью самостоятельности пациентов [2, 3, 15–17]. Наибольшее количество исследований посвящено применению ингибиторов ацетилхолинэстеразы при БА. Имеется также положительный опыт их применения при сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией [2, 18, 19]. Терапевтический эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы является дозозависимым и в наибольшей степени проявляется при применении максимальных доз препаратов этой группы [20]. Препараты оказывают положительное влияние не только на выраженность когнитивных нарушений, но и на степень поведенческих расстройств. Во многих исследованиях была показана эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при легкой и умеренной степени выраженности деменции [2, 3, 20]. Побочные эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы проявляются желудочно-кишечными расстройствами и проходят при отмене препарата или уменьшении его дозы, что влечет за собой снижение эффективности лечения. Лечение считается эффективным при улучшении или отсутствии ухудшения в течение не менее 3 мес. терапии. В дальнейшем необходим длительный, часто многолетний прием данного средства. При недостаточном эффекте или непереносимости одного ингибитора ацетилхолинэстеразы возможна его замена другим. Примерно у половины пациентов, не отреагировавших на первый препарат, утративших со временем реакцию на него или плохо его переносящих, применение другого ингибитора ацетилхолинэстеразы приводит к существенному клиническому улучшению [10].

Другой стратегией терапии деменции является уменьшение активности глутаматергической церебральной системы. Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. При деменциях различного генеза избыточная активация глутаматных рецепторов неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатом чего становятся нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Уменьшения активности глутаматергической системы можно добиться путем блокирования постсинаптических NMDA-

рецепторов к глутамату. Однако эта блокада должна быть обратимой, поскольку нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания [16, 17, 21, 22].

Мемантин (Акатинол Мемантин, Merz Pharma GmbH & Co.KGaA, Германия) представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Препарат способствует повышению порога генерации потенциала возбуждения постсинаптической мембраны, но не приводит к полной блокаде глутаматергического синапса. Таким образом, применение Акатинола мемантина при деменциях различной этиологии способствует нормализации паттерна глутаматергической передачи, что лежит в основе нейропротективного и симптоматического действия препарата. Данные многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследований свидетельствуют, что мемантин способствует улучшению когнитивных функций у пациентов с деменцией, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц [18, 23–25]. В контролируемых исследованиях было показано, что мемантин также уменьшает выраженность поведенческих нарушений и психических симптомов у пациентов с деменцией, таких как раздражительность, эмоциональная лабильность и бред, снижая, таким образом, потребность в назначении нейролептиков [26]. Эффективность мемантина также была показана у больных с тяжелой деменцией (менее 10 баллов по шкале КШОПС) [23]. Показания к применению мемантина – деменция при БА, деменция с тельцами Леви, сосудистая и смешанная сосудисто-дегенеративная деменция, болезнь Паркинсона с деменцией. Активно исследуется эффективность мемантина при других нозологических формах деменции, а также при недементных (умеренных) когнитивных нарушениях [23–27].

Акатинол мемантин можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. По некоторым данным, комбинированная терапия характеризуется клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода. Кроме того, было показано, что добавление мемантина в схему лечения пациентов, принимавших донепезил, безопасно и сопровождается снижением частоты нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией донепезилом [23]. Целесообразно назначать комбинированную терапию при недостаточной эффективности одного из препаратов, а также при уменьшении эффективности монотерапии из-за естественного прогрессирования заболевания.

При выборе препарата у пациентов с деменцией большое значение, помимо эффективности, имеет безопасность терапии. Мемантин обладает высоким профилем безопасности и переносимости по сравнению с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Препарат не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах при заболеваниях печени и почек, не вызывает желудочно-кишечных расстройств. При-

верженность пациентов терапии Акатинолом мемантином обусловлена, помимо высокой эффективности и хорошей переносимости, удобством применения. Период полувыведения препарата составляет более 24 ч, поэтому он может приниматься 1 р/сут. Препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы с 5 до 20 мг/сут. При стабилизации состояния пациента и хорошей переносимости препарата лечение Акатинолом мемантином целесообразно продолжать длительное время.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ

Нефармакологическое лечение направлено на уменьшение выраженности эмоционально-аффективной симптоматики у пациентов с деменцией, а также на сохранение и улучшение повседневной активности пациента и поддержку членов его семьи [3, 28]. Важную роль играет образ жизни. Следует обращать внимание пациента и его родственников на необходимость поддерживать физическую активность. Рекомендуются аэробные физические упражнения, например скандинавская ходьба или плавание. Следует придерживаться правильного питания (употреблять в пищу преимущественно овощи, фрукты, рыбу и мясо птицы), при наличии избыточного веса позаботиться о его снижении. Целесообразно поддерживать социальную активность: посещать общественные мероприятия, встречаться с друзьями. Необходимо беседовать с родственниками пациента и с ним самим о заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения [3, 28, 29].

Большое значение для поддержания когнитивных способностей пациентов с деменцией и сохранения уровня их повседневной деятельности имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушениях [19, 30].

Умеренная физическая активность в сочетании с когнитивной нагрузкой (когнитивно-моторный тренинг) наряду с профилактикой и лечением сердечно-сосудистой патологии оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов, улучшает адаптацию к повседневным нагрузкам и снижает выраженность поведенческих расстройств даже у пациентов с тяжелой деменцией [19].

Таким образом, лечение деменции требует комплексного подхода с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных средств, что позволяет улучшить качество жизни пациентов и их родственников и максимально отсрочить развитие тяжелых осложнений.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Акатинол. Если дальше не вяжется.



*Проверено
временем*

Акатинол —
эффективный
и безопасный препарат
для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

*Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555; факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Реклама

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*, 2006, 11(51): 4–12. /Yakhno NN. Cognitive disorders in the neurological clinic. *Neurologichesky Zhurnal*, 2006, 11 (51): 4–12.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarian EA. Dementia. A practical guide for practitioners. M.: MEDpressinform, 2011. 272 p.
3. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. /Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M.: Remedium, 2014.
4. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association, 2013.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*, 2017, 22(4): 198–204. /Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, Mkhitarian EA, Grishina DA, Lokshina AB, et al. "Pre-moderate" (subjective and light) cognitive disorders. *Neurologichesky Zhurnal*, 2017, 22 (4): 198–204.
6. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia. London: Alzheimer's disease international, 2016.
7. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*, 2006, 11: 27–32. /Zakharov VV. All-Russian Program for the Study of Epidemiology and Therapy of Cognitive Disorders in the Elderly ("Prometheus"). *Neurologichesky Zhurnal*, 2006, 11: 27–32.
8. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 2: 30–35. /Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Stepkina DA, Lokshina AB, Mkhitarian EA. The prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of specialized outpatient visits). *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2012, 2: 30–35.
9. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 320 с. /Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests. M.: MEDpress-inform, 2013. 320 p.
10. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 192 с. /Levin OS. Algorithms for the diagnosis and management of dementia. M.: MEDpress-inform, 2014. 192 p.
11. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал*, 2014, 5: 22–28. /Stepkina DA, Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of primary progressive aphasia. *Neurologichesky Zhurnal*, 2014, 5: 22–28.
12. Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н. Эпросартан (Теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. *Неврологический журнал*, 2007, 12(1): 46–51. /Parfenov VA, Starchin YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of re-stroke and cognitive impairment. *Neurologichesky Zhurnal*, 2007, 12 (1): 46–51.
13. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. Dementia therapeutic research ed. by K. Rockwood, S. Gauthier. London, New York: Taylor & Francis, 2006: 189–212.
14. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianocce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi Ch et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 2013, 7: 1359–1364.
15. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. /Gavrilova SI. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. M.: Pulse, 2003.
16. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. М., 2002. 85 с. /Damulin IV, Yakhno NN. Alzheimer's disease and vascular dementia. M., 2002. 85 c.
17. Levin DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and treatment implications. *Neurotherapeutics*, 2011, 8 (3): 361–73.
18. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370–378.
19. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 280–292.
20. Godyn J, Jonczyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(1): 127–138.
21. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *Amer J Neuroradiol*, 2001, 22: 1813–1824.
22. Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1998, 86: 109–113.
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 317–324.
24. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 613–618.
25. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfner A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, 2002, 33: 1834–1839.
26. Petersen KA. Compliance and practical considerations in the management of Alzheimer's disease with memantine. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 1107.
27. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*, 2010, 2: 52–58. /Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. Efficacy of memantine in patients with non-dement cognitive disorders. The results of multicenter clinical observation. *Neurologichesky Zhurnal*, 2010, 2: 52–58.
28. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*, 2015, 5: 28–33. /Parfenov VA. Early diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 5: 28–33.
29. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2016: 17.
30. Olazarán J, Muniz R, Reisberg B et al. Benefit of cognitive-motor intervention in MCI and mild-to-moderate AD. *Neurology*, 2004, 63 (12): 2348–2353.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Гришина Динара Александровна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

IX

M O S C O W

15-17 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



ВЛИЯНИЕ СЕРТРАЛИНА

НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С УНИПОЛЯРНЫМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Когнитивные нарушения при депрессивных расстройствах стали актуальным предметом исследования в последние годы. При этом вопрос влияния психофармакологических препаратов на когнитивное функционирование пациентов с депрессиями также сохраняет свою значимость. В статье представлены результаты проспективного исследования влияния сертралина на когнитивные функции у больных с непсихотическими униполярными депрессивными расстройствами.

В исследование были включены 36 пациентов, получавших монотерапию сертралином не менее 12 недель. Динамика депрессивной симптоматики оценивалась по шкалам MADRS и HAM-D. Изучение когнитивных функций включало тестирование памяти (память на лица), внимания (корректурная проба с кольцами Ландольта), скорости реакции (простая сенсомоторная реакция), психомоторных (теппинг-тест) и исполнительных функций (тест частичного выбора, тест Струпа, стресс-тест, реакция на движущийся объект, функциональная подвижность нервных процессов) с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05».

Когнитивный профиль изученных больных характеризовался преимущественно нарушениями исполнительных и психомоторных функций. Показатель психомоторной активности достоверно коррелировал с тяжестью депрессивной симптоматики. Применение сертралина способствовало значительной редукции депрессивной симптоматики, а также улучшению практически всех исследуемых параметров когнитивного профиля, включая память, внимание, скорость реакции, психомоторные и исполнительские функции.

Ключевые слова: когнитивные функции, депрессивные расстройства, антидепрессанты, сертралин.

R.V. AKHAPKIN, A.I. FEDOROVA, A.Z. FAIZULLOEV, K.E. EMELIN

Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of the Ministry of Health of Russia, Moscow
EFFECTS OF SERTRALINE ON COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH UNIPOLAR DEPRESSIVE DISORDERS

Cognitive disfunction in depressive disorders have become a relevant aim of research in recent years. At the same time, the question of the influence of psychopharmacological drugs on the cognitive functioning of patients with depression also retains its significance. The article presents the results of a prospective study of the effect of sertraline on cognitive functions in patients with nonpsychotic unipolar depressive disorders. The study included 36 patients who received sertraline monotherapy for at least 12 weeks. The dynamics of depressive symptoms was assessed by the MADRS and HAM-D scales. The study of cognitive functions included memory testing (memory for faces), attention (Landolt rings), reaction time (sensorimotor reaction), psychomotor (tapping test) and executive functions (Stroop test, stress test, reaction to a moving object) with the help of the computer psychodiagnostic complex «Multipsychometer-05». The cognitive profile of the studied patients was characterized mainly by deficit of executive and psychomotor functions. The index of psychomotor activity significantly correlated with the severity of depressive symptoms. The use of sertraline contributed significantly to the reduction of depressive symptoms, as well as to the improvement of almost all the studied parameters of the cognitive profile, including memory, attention, reaction rate, psychomotor and performance functions.

Keywords: cognitive functions, depressive disorders, antidepressants, sertraline.

Униполярные депрессивные расстройства (УДР) относятся к наиболее распространенным не только в психиатрической, но и в общей медицинской практике психическим нарушениям, при которых имеющиеся когнитивные нарушения часто оказываются недооцененными [1–3]. Наряду с собственно аффективными симптомами, у 25–50% пациентов с депрессивными расстройствами обнаруживаются рассеянность, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти. Более того, причиной субъективных жалоб зачастую выступают объективные нарушения в показателях исполнительных функций, скорости обработки информации, внимания, оперативной памяти как во время депрессии, так и после достижения ремиссии [4, 5]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что когнитивная дисфунк-

ция является важным предиктором функциональных нарушений (например, работоспособности) у лиц с депрессивными расстройствами [6]. Кроме того, улучшение когнитивных функций положительно повлияет на функциональное восстановление после перенесенной депрессии, что делает их важной мишенью для психофармакотерапии [7].

Вместе с тем влияние антидепрессивной терапии на когнитивные показатели остается предметом дискуссии. Например, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина не выявило значимых различий когнитивных показателей в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо [8]. Другое сравнительное исследование терапии больных

с депрессией сертралином показало, что применение антидепрессанта уменьшало психомоторное замедление и оказывало выраженное положительное влияние на исполнительные функции [9]. Также существует исследование, в котором, несмотря на доказательства улучшения когнитивного функционирования после курсового применения дулоксетина и эсциталопрама, уровень некоторых когнитивных показателей все же оставался сниженным [10]. Вероятно, у разных антидепрессантов даже со сходным механизмом действия могут быть свои особенности влияния на когнитивное функционирование в процессе терапии пациентов с депрессией. В то же время расхождения результатов исследований во многом определяются их методологическими различиями, касающимися критериев отбора и числа включенных пациентов, периодов и кратности оценки динамики состояния, наборов, используемых для тестирования методик и условий их проведения. Таким образом, получение новых дополнительных данных о влиянии антидепрессантов на когнитивные функции больных с УДР способствует уточнению клинко-фармакологических свойств препаратов, оптимизации дифференцированных подходов к их персонализированному применению и выявлению предикторов терапевтической динамики, а также расширению представлений о патогенезе депрессивных расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты настоящего анализа являются частью исследовательской программы по изучению когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах, реализуемой в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.В. Сербского» Минздрава России на базе ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В. Каннабиха ДЗМ» в период с 2012 по 2017 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.В. Сербского» Минздрава России. В исследование включались взрослые, трудоспособные (18–60 лет) пациенты обоего пола, находившиеся на амбулаторном, полустационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивными эпизодами без психотических симптомов или дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), давшие подписанное информированное согласие и имевшие оценку по шкале депрессии MADRS не менее 15 баллов. Критериями не включения/исключения больных из исследования являлись: наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; присутствие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых и обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности, беременности и лактации.

Наряду с клинко-психопатологическим обследованием, применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS) [11] и 17-пунктной шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) [12].

Изучение когнитивных функций пациентов включало тестирование памяти (память на лица), внимания (корректурная проба с кольцами Ландольта), скорости реакции (простая сенсомоторная реакция), психомоторных (теппинг-тест) и исполнительных функций (тест частичного выбора, тест Струпа, стресс-тест, реакция на движущийся объект, функциональная подвижность нервных процессов). Психодиагностика проводилась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультиспихометр-05». Абсолютные величины показателей тестов стандартизовались программой «Мультиспихометр-05» относительно средних величин, полученных при тестировании нескольких сотен здоровых лиц (контроль), и выражались в виде баллов от 1 до 10. Средняя величина составляла $5,5 \pm 1,0$ балла. Значение показателя от 4,5 до 3,5 балла соответствовало уровню «ниже среднего», от 3,5 до 2,5 балла – «низкому» уровню, а меньше 2,5 балла – «очень низкому» уровню. Аналогичным образом величины от 6,6 до 7,5 балла соответствовали уровню показателя «выше среднего», от 7,5 до 8,5 балла – «высокому» и свыше 8,5 балла – «очень высокому» уровню [13].

Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и MedCalc. Для установления значимости различий между средними величинами в группе до и в процессе терапии использовался дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA. Степень связи между показателями определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости считалась вероятность случайного различия между величинами менее 5% ($p < 0,05$).

По своему дизайну исследование являлось проспективным обсервационным. После проведения фонового обследования в исследовании продолжали участие пациенты, которым назначалась монотерапия антидепрессантами группы СИОЗС.

Динамическая оценка состояния больных, включая клинко-психопатологическое обследование, определение показателей психометрических шкал и психодиагностику, проводилась на 4-й и 12-й неделе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий анализ вошли 36 пациентов, включенных в исследование в соответствии с критериями включения/не включения, которые после фонового обследования получали монотерапию сертралином не менее 12 недель. Изученная выборка больных состояла из 10 мужчин (27,8%) и 26 женщин (72,2%). Средний возраст исследуемых больных составил $28,4 \pm 8,4$ года. Большинство пациентов имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений (86,1%). В браке состояли 36,1% больных. На момент обращения профессионально были заняты 52,8% пациентов. В исследуемую выборку вошло 20 пациентов с первичным депрессивным эпизодом, что составило 54,1% от общего числа больных, 12 – с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства

(32,4%) и 4 пациента (13,5%) с дистимией, в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Средняя длительность заболевания у пациентов с первичным депрессивным эпизодом составила $3,9 \pm 3,3$ месяца, в группе больных с дистимией – $42,3 \pm 15$ месяцев. Синдромальная оценка депрессии позволила выделить тоскливый (8,1% больных), тревожный (43,2% больных), астениче-

ский (13,5%), апатический (10,8%), истерический (18,9%) и ипохондрический (5,4%) типы. Средний общий показатель по шкале MADRS в изучаемой выборке составил $25,7 \pm 4,4$ балла (95% ДИ 24,2–27,2), HAM-D – $18,6 \pm 3,6$ балла (95% ДИ 17,3–19,8).

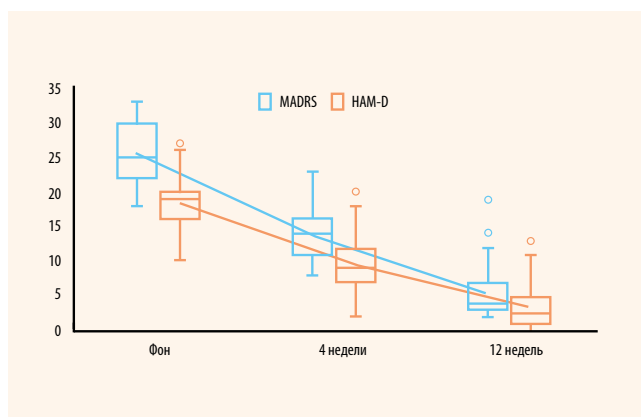
Анализ фоновых когнитивных показателей в изучаемой выборке показал, что для пациентов с УДР был

Таблица. Динамика средних стандартизированных показателей когнитивных функций у пациентов с УДР до и после 12-недельного курса терапии сертралином

Функция	Показатели тестов		Фон	12 недель	Δ	p
Память	Кратковременная память (память на лица)	Продуктивность	4,78	6,26	+1,48	<0,01#
		Эффективность	4,83	6,11	+1,28	<0,01#
		Латентность решения	5,78	5,11	-0,67	>0,05
		Стабильность	5,22	5,49	+0,27	>0,05
Внимание	Кольца Ландольта	Эффективность	5,58	6,6	+1,02	<0,01#
		Латентное время	5,81	4,49	-1,32	<0,01#
		Стабильность	5,08	6,54	+1,46	<0,01#
Скорость реакции	Сенсомоторная реакция	Латентное время	5,85	4,97	-0,88	<0,01#
		Стабильность	5,68	6	+0,32	>0,05
		Выносливость	5,94	5,33	-0,61	>0,05
Психомоторные функции	Теппинг-тест	Частота	4,20*	5	+0,80	>0,05
		Лабильность	5,26	5,74	+0,48	>0,05
		Скважность	5,83	5,83	0,00	>0,05
		Стабильность	8,97	9,89	+0,92	>0,05
Исполнительные функции	Тест Струпа	Полнезависимость	4,69	5,79	+1,10	<0,01#
		Эффективность	4,69	6,73	+2,04	<0,01#
	Функциональная подвижность нервных процессов	Динамичность	5,58	7,17	+1,59	0,03#
		Пропускная способность	3,75*	5,09	+1,34	<0,01#
		Предельная скорость переработки информации	4,61	6,29	+1,68	0,04#
		Импульсивность	7,36	6,74	-0,62	0,03#
	Реакция на движущийся объект	Точность	5,44	6,09	+0,65	>0,05
		Стабильность	4,67	5,64	+0,97	>0,05
		Тренд по возбуждению	3,67*	3,91*	+0,24	>0,05
	Тест частичного выбора	Динамичность	5,05	6,97	+1,92	<0,01#
		Постоянство	4,85	7,4	+2,55	<0,01#
		Импульсивность	2,85*	3,71*	+0,86	>0,05
	Стресс-тест	Стрессоустойчивость	4,71	6,12	+1,41	<0,01#
		Точность	4,52	5,73	+1,21	>0,05
		Сложность	3,06*	4,39*	+1,33	<0,01#

в среднем характерен «низкий» и «ниже среднего» уровень регуляторных (исполнительных) функций и стрессоустойчивости. Выявлены недостаточная предельная скорость переработки информации, выраженное снижение «пропускной способности» и «импульсивности» при определении функциональной подвижности нервных процессов (ФПНП), «тренда по возбуждению» в РДО, «импульсивности» в тесте на динамичность нервной системы, «частоты касания» и точности в теппинг-тесте, показателя «сложности» при помощи методики «стресс-тест». «Импульсивность» в тесте на динамичность нервной системы соответствовала «низкому» уровню. Кроме того, многие показатели были близки к нижней границе средних в популяции. К таковым относились «полнезависимость» и «эффективность» при выполнении исследуемыми теста Струпа, а также «продуктивность» и «эффективность» в тесте на кратковременную память (табл.).

Рисунок. Динамика показателей шкал MADRS и HAM-D в процессе терапии сертралином (95% ДИ, средние, минимальные и максимальные значения)



Оценка связи между выраженностью депрессивной симптоматики и уровнем когнитивного функционирования показала, что для абсолютного большинства показателей психодиагностических тестов, примененных в исследовании, не было выявлено статистически значимых корреляций с общими баллами психометрических шкал депрессии. Исключение составил параметр «стабильности» психомоторного теппинг-теста, имевший достоверную обратную связь с общим баллом шкалы MADRS (коэффициент ранговой корреляции Спирмена = -0,364, 95% ДИ от -0,619 до -0,041, $p = 0,029$).

Терапия сертралином в целом позволила достичь существенной редукции депрессивной симптоматики по оценкам обеих шкал (редукция среднего балла шкалы MADRS составила 79,1%, редукция среднего балла HAM-D – 81,4%). Критерием эффективности проводимой антидепрессивной терапии являлся терапевтический ответ (респонс), оцениваемый как 50%-ная редукция исходного показателя шкалы оценки выраженности депрессии (рис.).

Доля респондеров за 12 недель терапии сертралином составила по оценкам шкалы MADRS 91,7%, а по шкале HAM-D – 94,4%.

Анализ влияния проведенного лечения на когнитивные функции, основанный на сравнении средних исходных и итоговых величин, показал, что сертралин оказывал положительное действие на уровень когнитивного функционирования.

Несмотря на то что показатели кратковременной памяти, внимания и скорости реакции в изучаемой группе больных исходно не были ниже средних значений, применение сертралина позволило существенно улучшить большинство из них. В частности, статистически значимо возросли «продуктивность» и «эффективность» запоминания лиц. Показатели «эффективности» и «стабильности» внимания достоверно увеличились до уровня «выше среднего», а скорость выполнения задания возросла за счет уменьшения латентного времени. Также значительно сократилось латентное время сенсомоторной реакции (табл.).

Применение сертралина у исследуемых пациентов оказало в целом положительное влияние на их психомоторную активность, оцениваемую с помощью теппинг-теста. В частности, исходно сниженный параметр «частоты» повысился до средних значений. Однако отмечаемые улучшения не достигли уровня статистической значимости.

Динамика показателей исполнительных функций характеризовалась статистически значимым повышением величин «полнезависимости» и «эффективности» в тесте Струпа, улучшением всех параметров функциональной подвижности нервных процессов, увеличением уровня «динамичности» и «постоянства» в методике частичного выбора, ростом «стрессоустойчивости» в стресс-тесте. В тесте РДО отмечалось улучшение всех показателей, однако оно не достигло уровня достоверности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усредненный когнитивный профиль изученных пациентов с УДР характеризовался преимущественно нарушениями исполнительных и психомоторных функций, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [3, 14]. Из всех показателей психодиагностических тестов только параметр психомоторной активности достоверно коррелировал с тяжестью депрессивной симптоматики. Весьма вероятно, что связь между выраженностью депрессии и уровнем когнитивного функционирования существует, однако в относительно небольшой исследуемой группе пациентов вариабельность индивидуальных когнитивных показателей была существенно большей, чем вариабельность общих баллов шкал депрессии, и для достоверного выявления корреляций требуется увеличение размера выборки.

Применение антидепрессанта из группы СИОЗС сертралина способствовало не только значительной редукции депрессивной симптоматики, но и улучшению практически всех исследуемых параметров когнитивного профиля, включая память, внимание, скорость реакции, психомоторные и исполнительские функции.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003, 432 с. /Smulevich AB. Depression in patients with somatic and mental diseases. M: MIA, 2003, 432 p.
2. Краснов В.Н. и др. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы). *Доктор.Ру*, 2013, 5(83): 1–6. /Krasnov VN, et al. The relationship between cognitive and emotional disorders in depression (literature review). *Doctor.ru*, 2013, 5 (83): 1–6
3. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*, 2013, 30(6): 515-527.
4. Шмуклер А.Б. Когнитивные нарушения в структуре депрессивного синдрома. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2016, 26(1): 72-76. / Shmukler AB. Cognitive impairment in the depressive syndrome pattern. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhiaatria*, 2016, 26 (1): 72-76.
5. Porter R.J., Bourke C., Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2007, 41(2): 115-128.
6. Buist-Bouwman M.A. et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand*, 2008, 118(6): 451-458.
7. Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*, 2010, 24: 267-284.
8. Ferguson J.M., Wesnes K.A., Schwartz G.E. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003, 8(1): 9-14.
9. Constant E.L. et al. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress Anxiety*, 2005, 21(2): 78-89.
10. Herrera-Guzman I., Gudayol-Ferre E., Herrera-Abarca J.E., Herrera-Guzman D., Montelongo-Pedraza P., Padros Blazquez F. et al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *J Affect Disord*, 2010, 123: 341-350.
11. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979, 134: 382-389.
12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
13. Аппаратно-программный психодиагностический комплекс Мультипсихометр-05. Методическое руководство, часть 1, 2007. / Multipsycometer-05 hardware and software psychodiagnostic complex. Methodical manual, part 1, 2007
14. Gualtieri C.T., Johnson L.G., Benedict K.B. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18(2): 217-225.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахапкин Роман Витальевич – к.м.н., руководитель отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Файзуллоев Асириддин Зубайдуллоевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения новых средств и методов терапии Отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Федорова Анастасия Игоревна – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Емелин Климентий Эрнесович – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ СТАБИЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА¹



Золофт®

оригинальный сертралин

Классика СИОЗС²

Краткая информация по препарату Золофт®

Торговое название лекарственного средства: Золофт®. **Международное непатентованное название:** сертралин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** сертралин 50 мг или 100 мг. **Показания к применению:** большие депрессивные эпизоды, профилактика больших депрессивных эпизодов; обсессивно-компульсивные расстройства у взрослых и детей в возрасте 6-17 лет; панические расстройства (с агорафобией или без нее); посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР); социальная фобия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сертралину и другим компонентам препарата; детский возраст до 6 лет (при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР)), для остальных показаний препарат противопоказан у пациентов младше 18 лет; применение с ИМАО. **Применение сертралина** за 7 дней до и в течение 14 дней после отмены необратимых ИМАО; одновременное применение с пимозидом. **С осторожностью:** у пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (в т.ч. задержка умственного развития), эпилепсией, печеночной и/или почечной недостаточностью, выраженным снижением массы тела; а также при одновременном применении с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, при назначении СИОЗС в сочетании с препаратами, обладающими способностью влиять на функцию тромбоцитов; при одновременном применении сертралина и трициклических антидепрессантов; при применении сертралина у пациентов с факторами риска удлинения интервала QTc на ЭКГ или развития аритмии типа «пируэт». **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки утром или вечером, вне зависимости от приема пищи. **Начальная доза:** депрессия и ОКР: начальная доза – 50 мг/сут. Панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: лечение

начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через одну неделю до 50 мг/сут. **Подбор дозы:** Депрессия, ОКР, панические расстройства, ПТСР и социальная фобия: при недостаточном эффекте применения сертралина в дозе 50 мг/сут, суточную дозу повышают в шаге не более 50 мг/сут и интервалом не чаще, чем раз в неделю (принимая во внимание 24-часовой терминальный период полувыведения) до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут. Начальный терапевтический эффект может появиться в течение 7 дней, однако полный эффект обычно достигается через 2 – 4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР). **Поддерживающая терапия:** доза должна быть минимальной эффективной. При больших депрессивных эпизодах терапию продолжают не менее 6 месяцев. При ОКР и паническом расстройстве, следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии, так как при этих состояниях профилактика рецидивов не показана. **Применение у детей:** безопасность и эффективность сертралина установлены у детей с ОКР (в возрасте от 6 до 17 лет). Для подростков (в возрасте 13-17 лет) с ОКР начальная доза – 50 мг/сут. Для детей (в возрасте 6-12 лет) терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, с последующим увеличением дозы через одну неделю до 50 мг/сут. При недостаточном эффекте дозы 50 мг возможно повышение дозы в течение нескольких недель. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Не следует изменять дозу чаще, чем 1 раз в неделю. Было показано, что у пациентов с депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет фармакокинетический профиль сертралина сходен с таковым у взрослых. Однако, чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению

со взрослыми. Безопасность и эффективность препарата у детей с большим депрессивным расстройством не выявлена. **Подбор дозы у детей и подростков:** изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 нед. Применение у пожилых пациентов: следует применять с осторожностью из-за повышенного риска развития гипонатриемии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей. **Побочное действие:** тошнота, диарея, заложенность носа, ощущение сердцебиения, тахикардия, «приливы» крови к коже лица, звон в ушах, расстройство зрения, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, повышенная утомляемость, боль в груди, слабость, снижение или повышение аппетита, миалгия, артралгия, головная боль, головокружение, сонливость, парестезия, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, бессонница, депрессивные симптомы, снижение либидо, деперсонализация, тревога, ночные кошмары, жажда, скрежет зубами во сне, повышенная возбудимость, зевота, сыпь, повышенное потоотделение, фарингит. **Передозировка:** Возможно развитие тяжелого отравления, вплоть до комы и летального исхода при одновременном введении с другими препаратами и/или алкоголем или при применении в монотерапии. **Лечение:** специфических антидотов нет, требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. **Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт® одобрена МЗ РФ от 07.05.2015 с изменениями от 12.10.2015)**

Реклама

PP-ZOL-RUS-0025 04.06.2017



ООО «Пфайзер»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт®, одобрена МЗ РФ П №103622/01.
2. Cipriani A et al Lancet 2009 Published on-line, January, 29, 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)6046-5

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ЗДОРОВЬЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Лечение инсомнии представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью и выраженным отрицательным влиянием на здоровье человека. В развитии инсомнии важную роль играет состояние хронической церебральной гиперактивации, имеющее когнитивные, электрофизиологические и метаболические проявления. Доказано, что расстройства сна – фактор риска развития артериальной гипертензии, метаболического синдрома, расстройства иммунитета и когнитивной сферы. В лечении инсомнии используют нелекарственные и лекарственные средства. В качестве психотерапии эффективна когнитивно-поведенческая терапия. Из лекарственных препаратов для лечения хронической инсомнии наиболее часто применяют небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, а при острой инсомнии – блокаторы гистаминовых рецепторов.

Ключевые слова: сон, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, доксиламин.

S.L. TSENTERADZE, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

THE EFFECT OF SLEEP DISORDERS ON HEALTH AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF SLEEP DISORDERS

Treatment of insomnia is an important medical and social problem due to its widespread prevalence and significant negative impact on human health. The state of chronic cerebral hyper-activation, which has cognitive, electrophysiological and metabolic manifestations, plays an important role in the development of insomnia. The sleep disorder has been proven to be a risk factor for the development of arterial hypertension, metabolic syndrome, immunodeficiency disorder and cognitive impairment. Non-medicinal and medicinal products are used to treat insomnia. Cognitive-behavioural therapy may be effective as a psychotherapy. Non-benzodiazepine GABA-receptors agonists are most often used to treat chronic insomnia and histamine receptor blockers to treat acute insomnia among the other drugs of this group.

Keywords: sleep, insomnia, cognitive-behavioural therapy, doxylamine.

Несмотря на активное изучение сна, на сегодняшний день функции этого состояния остаются во многом неопределенными. Наиболее доказанной считается гипотеза «синаптического гомеостаза»: нейробиологи предполагают, что постоянно приобретаемый новый опыт во время бодрствования сопровождается увеличением синаптической плотности, в результате всего метаболическая нагрузка на нейрон возрастает. Переход в состояние деафферентации, характерное для сна, необходимо для возвращения нейрона в рабочее состояние путем снижения синаптической проводимости до оптимального уровня с сохранением важных связей и удалением избыточных. Эксперименты на дрозофилах подтвердили эту гипотезу: оказалось, что размер и количество синапсов в мозге действительно уменьшаются во время сна и возрастают в период бодрствования. При этом чем насыщеннее информацией оказывается дневной опыт, тем больше образуется новых синапсов и тем выше оказывается потребность мозга во сне [1].

Исследователи из Висконсинского университета провели эксперимент, направленный на проверку этой гипотезы. Для этого они забирали образцы серого вещества из моторных и сенсорных областей коры мозга мышей в разные периоды сна и бодрствования. Выяснилось, что площади контактов между аксонами и дендритными шипиками во время

сна уменьшаются в среднем на 18%, причем это уменьшение оказывается пропорциональным размеру синапса [2]. К похожим результатам пришли в исследовании G. Diering с соавт. (2017) при наблюдении за нейронами живых трансгенных мышей. Оказалось, что во время сна в постсинаптических уплотнениях достоверно снижается содержание ряда ключевых белков, связанных с передачей нервных импульсов при помощи главного возбуждающего нейромедиатора головного мозга – глутамата. В частности, уменьшается количество белков GRIA1 и GRIA2, которые являются субъединицами ионотропных глутаматных рецепторов. Уменьшение количества этих рецепторов снижает чувствительность постсинаптической мембраны к глутамату, то есть непосредственно ведет к ослаблению синапса [3].

ВЛИЯНИЕ ДЕПРИВАЦИИ СНА НА ОРГАНИЗМ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Деприvação, или ограничение времени сна, представляет собой распространенную проблему как у молодых людей, так и у представителей иных возрастных групп. Показано, что кратковременная деприvação сна не приводит к катастрофическим последствиям для организма, существенно ограничивает когнитивное и социальное функционирование человека.

Так, в исследовании Y. Patrick с соавт. (2017) изучалось влияние депривации сна в течение одной ночи на когнитивные и физические функции студентов (средний возраст 22 ± 4 лет). Проводилась оценка следующих показателей: кратковременной памяти, способности к целенаправленной деятельности, а также физикальных функций: времени реакции, деятельности легких, частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления при выполнении субмаксимального нагрузочного теста. По данным ученых, время реакции и уровень систолического артериального давления после выполнения субмаксимального нагрузочного теста значительно увеличились после депривации сна в течение одной ночи. Однако достоверных изменений других показателей обнаружить не удалось. Эти результаты позволяют говорить о негативном влиянии депривации сна на физическое состояние при слабом влиянии на когнитивные функции (пострадала только скорость реакции, отражающая уровень внимания) здоровых молодых людей [4]. Имеются отдельные наблюдения об отрицательном влиянии кратковременной депривации сна на равновесие здоровых добровольцев. Так, дневная сонливость и усталость в результате лишения сна оказались факторами, ухудшающими постральные функции у молодых волонтеров [].

СОН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Соблюдение режима сна и бодрствования является важным компонентом профилактики и немедикаментозной терапии артериальной гипертензии, особенно в среднем возрасте. Показано, что хронические нарушения сна сопровождаются повышением уровня катехоламинов и активацией нервов симпатической нервной системы, способствуя повышению артериального давления.

Существует взаимосвязь между длительностью сна и риском возникновения артериальной гипертензии. Так, в широкомасштабном исследовании «Sleep Heart Health Study» было показано, что у людей, спящих менее 5 ч/сут, достоверно чаще выявляется артериальная гипертензия [6]. Аналогичные результаты были получены в работе J. Gangwisch с соавт. (2006), показавшей, что длительность сна менее 5 ч повышает риск возникновения артериальной гипертензии на 60% [7]. Следует подчеркнуть, что подобная зависимость не наблюдается в возрастной группе людей старше 60 лет, что, вероятно, связано с различной потребностью во сне лиц среднего и пожилого возраста [8]. Еще одной интересной особенностью, отмеченной исследователями при анализе данных «Sleep Heart Health Study», оказался факт, что избыточный сон также не безвреден для организма и артериальная гипертензия наблюдается чаще у тех людей, чей сон длится более 9 ч, по сравнению со спящими 7–8 ч/сут [6].

СОН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Доказано, что снижение продолжительности сна является фактором риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Факторами, способствующими развитию нарушений обмена глюкозы при наруше-

нии ночного сна, являются нарушение пищевого поведения и избыточное выделение контринсулярных гормонов. В исследовании M. Frellick с соавт. (2016) были проанализированы 6 407 случаев сахарного диабета 2-го типа за 10 лет. После учета влияния факторов стиля жизни на момент включения они сравнили результаты женщин с нарушениями сна и без них, установив, что отношение риска развития сахарного диабета у первых составляет 1,45. Несмотря на то что дизайн исследования не позволил определить механизмы влияния нарушения сна на развитие диабета, авторы предполагают, что расстройства сна влияют на метаболизм и способствуют ожирению из-за нарушения циркадианных ритмов и продукции гормонов, влияющих на аппетит [9].

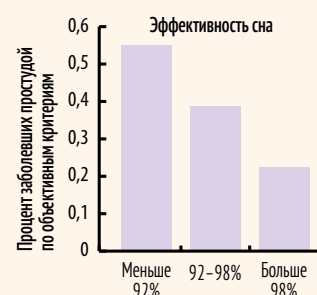
Дневной сон также оказался ассоциирован с риском развития сахарного диабета. Ученые из Токийского университета провели метаанализ работ, в которых изучалась связь между дневным сном и диабетом, в общей сложности охвативших более 300 000 людей азиатского и европейского происхождения, проживающих в разных уголках мира. В результате обнаружилось, что при продолжительности дневного сна более 40 мин значительно увеличивается риск развития сахарного диабета 2-го типа [10].

СОН И ИММУНИТЕТ

Исследователи из США попытались раскрыть некоторые особенности функционирования иммунной системы в зависимости от продолжительности и качества сна. В исследовании приняли участие 153 добровольца (здоровые мужчины и женщины в возрасте от 21 до 55 лет). В течение 14 последовательных дней участники исследования фиксировали продолжительность сна и его эффективность, а также записывали, чувствовали ли они себя отдохнувшими после сна. Впоследствии участники были изолированы, и им вводились назальные капли, содержащие риновирус. Исследователи мониторировали развитие клинических проявлений насморка за

один день до и в течение пяти дней после манипуляции. В результате оказалось, что у участников, спавших менее 7 ч, риск развития простуды был в 2,9 раза выше, чем у спавших 8 ч и более. Ученые также оценили связь между эффективностью сна и заболеваемостью риновирусной инфекцией: участники с эффективностью сна менее 92% в 5,5 раза были более подвержены заболеванию по сравнению с лицами, эффективность сна которых составила 98% и более. В то же вре-

Рисунок. Снижение эффективности сна увеличивает риск развития риновирусной инфекции [11]. Представлена доля заболевших добровольцев в группах с различной эффективностью сна



мя доля дней, когда участники исследования чувствовали себя отдохнувшими, не оказывала влияние на подверженность простуде (рис.) [11].

СОН И МАССА ТЕЛА

Сложности с засыпанием и поддержанием сна, возникающие при некоторых расстройствах сна, сокращают продолжительность его глубоких стадий и приводят к гормональному дисбалансу, например, в случае синдрома обструктивного апноэ сна. В 2005 г. в США было проведено исследование, результаты которого показали, что недостаток сна провоцирует нарушение синтеза глутатина и лептина, выделяемых гипоталамусом. Из-за этого человек начинает испытывать повышенный голод, и у него снижается скорость метаболических процессов – в результате развивается склонность к полноте [12]. В исследовании G. Cai с соавт. (2018) было выявлено, что на динамику массы тела оказывает влияние не только снижение продолжительности сна, но и его увеличение. Авторы не выявили связи между симптомами инсомнии и ожирения при нормальной продолжительности сна [13].

СОН И ПАМЯТЬ

Когнитивные расстройства являются значимой проблемой людей пожилого возраста. По данным эпидемиологических исследований, не менее 5% лиц старше 65 лет страдают деменцией. Еще у 12–17% выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [14]. Показано, что инсомния (бессонница) у взрослых может привести к ухудшению когнитивных функций: снижается способность удерживать внимание, скорость реакций, процессы запоминания [15]. Особенно это важно для лиц пожилого возраста, поскольку снижение когнитивных функций может быть не только проявлением инсомнии, но и ранним симптомом органических заболеваний головного мозга на фоне расстройства сна. Так, инсомния может быть независимым фактором развития когнитивной дисфункции, преимущественно у мужчин [16]. Есть данные о том, что нарушение когнитивных функций может быть проявлением сонливости в дневное время, а не непосредственно следствием самой инсомнии [17].

ИНСОМНИЯ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Острой (или адаптационной) инсомнией называют нарушение сна, которое продолжается менее 3 месяцев и возникает в результате воздействия идентифицируемого фактора – межличностного конфликта, производственного стресса, неблагоприятных жизненных событий, изменения внешнего окружения (переезд на новое место, госпитализация) [18]. События с положительным эмоциональным знаком также могут стать причиной адаптационной инсомнии. При прекращении стрессового воздействия или по мере адаптации к нему наблюдается уменьшение выраженности расстройства сна. Патофизиологической основой адаптационной инсомнии

является гиперактивация нервной системы вследствие воздействия стрессового фактора.

Хроническая инсомния характеризуется наличием повторяющихся эпизодов нарушений сна не менее трех раз в неделю продолжительностью не менее трех месяцев. Выделяемые ранее отдельные виды хронической инсомнии (психофизиологическая, идиопатическая и др.) раньше рассматривались как отдельные клинические формы инсомнии, однако в связи с общностью патогенетических механизмов (мозговая гиперактивация) и частым сочетанием признаков разных форм у одного больного в последней клинической классификации расстройств сна [18] они были объединены в одну категорию. Диагностика синдрома инсомнии основывается на клиническом суждении врача, учитывающем упомянутые выше проявления нарушения сна и бодрствования. Принципиально важным для назначения лечения является определение инсомнии как острой или хронической, а также как первичной или вторичной, в зависимости от наличия причинного расстройства.

Методом выбора в лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия. Многочисленные исследования доказали, что психологические и поведенческие факторы играют важную роль в развитии инсомнии, поэтому элементы когнитивно-поведенческой терапии используются при лечении любой формы инсомнии, острой или хронической.

Поведенческие техники включают в себя как нормализацию гигиены сна, так и активное изменение условий сна и представлений о собственном сне. Гигиена сна представляет собой достаточно широкое понятие, регламентирующее организацию среды обитания и поведения человека с целью достижения максимального качества сна. Основными рекомендациями в рамках поддержания правильной гигиены сна являются: обеспечение комфортного окружения сна, понижение уровня физической и умственной активности в период, предшествующий сну, исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов, установление и соблюдение регулярного распорядка подъема и отхода ко сну, использование постели только для сна.

Преимуществом поведенческой терапии инсомнии является отсутствие каких-либо негативных побочных эффектов, большая длительность положительного эффекта по окончании лечения по сравнению с другими методами лечения.

Лекарственные методы лечения инсомнии подразумевают использование медикаментозных средств, обладающих гипнотическим (снотворным) эффектом.

На сегодняшний день наиболее часто выписываемыми в России снотворными препаратами остаются бензодиазепины, имеющие широкий спектр клинических эффектов. Они обладают седативным, анксиолитическим, снотворным, центральным миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Механизм действия бензодиазепиновых снотворных препаратов объясняется тем, что, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, входящими в структуру ГАМК_A-рецепторного комплекса, они увеличивают сродство ГАМК к своему рецептору, способствуя тем самым большому поступлению ионов хлора внутрь нейронов, что со-

проводяется повышением тормозного постсинаптического потенциала и снижением нейронной возбудимости. Снотворное действие бензодиазепиновых препаратов обеспечивается за счет связывания с α_1 -субъединицей, составляющей ГАМК_A-рецепторный комплекс [19]. Другие эффекты обеспечиваются за счет связывания с его $\alpha_{2,3,5}$ -субъединицами. Такая широта действия может приводить к нежелательным эффектам когнитивной и поведенческой токсичности.

Более избирательным действием обладают небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, так называемые Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон), которые представляют собой производное циклопирролона, связывающееся преимущественно с α_1 -субъединицей ГАМК_A-рецепторного комплекса, что и определяет их преимущественно снотворный эффект. В четырех рандомизированных исследованиях был продемонстрирован положительный клинический эффект Z-препаратов в отношении субъективных и объективно оценивавшихся показателей сна.

Для лечения хронической инсомнии также применяют синтетические аналоги гормона шишковидной железы мелатонина. Мелатонин обладает легким снотворным и значительно более выраженным хронобиотическим (регулирующим циркадные ритмы) действием. Показано, что гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней продукции [20]. Исследования эффективности препаратов мелатонина при острой инсомнии не проводились.

Другим подходом к лекарственному лечению инсомнии является использование лекарственных средств, не влияющих непосредственно на ГАМК-ергическую трансмиссию. Речь, прежде всего, идет о блокаторе H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов доксиламин, который действует одновременно на М-холинергические и H_1 -гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе. Такое комбинированное воздействие усиливает

снотворный эффект и оказывает успокаивающее действие [21]. Прием доксиламина не сопровождается изменением структуры сна (как в случае приема ГАМК-ергических препаратов). В ряде исследований было показано, что доксиламин хорошо переносится, возможно его применение во время беременности, отсутствие привыкания и синдрома отмены.

При определении у пациента с инсомнией проявлений депрессии, а также при инсомнии, вызванной депрессией, в качестве препаратов, улучшающих сон, используют антидепрессанты. Снотворный эффект антидепрессантов (амитриптилин, миансерин, тразодон) достигается за счет антигистаминного и селективного адреноблолирующего действия. Дозировки, необходимые для достижения снотворного эффекта, оказываются в несколько раз меньше применяемых при депрессии, что позволяет избежать развития побочных эффектов и привыкания. Клинические исследования этих препаратов при инсомнии проводились только в отношении тразодона.

В заключение следует отметить, что в настоящее время доказано негативное влияние нарушений сна на различные показатели здоровья человека, прежде всего на когнитивные функции, артериальное давление, обмен веществ и иммунитет. Наиболее часто встречающимся в популяции расстройством сна, приводящим к таким последствиям, является инсомния. В лечении обеих форм инсомнии используют техники когнитивно-поведенческой терапии. При хронической инсомнии преимущество отдается антидепрессантам и препаратам мелатонина, дополняющим эффекты когнитивно-поведенческой терапии. При острой инсомнии используют ГАМК-ергические и антигистаминные препараты с отчетливым снотворным действием, в том числе доксиламин (Донормил®).

Конфликт интересов: публикуется при поддержке компании IQVIA.

ЛИТЕРАТУРА

- Fitzgerald I, Donlea J, Shaw P. Waking Experience Affects Sleep Need in *Drosophila*. *Science*, 2006, 313: 1775–1781.
- Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, Cirelli C. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 2017, 355: 507–510.
- Diering G, Nirujogi R, Roth R, Worley P, Pandey A, Huganir R. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science*, 2017, 355: 511–515.
- Patrick Y, Lee A, Raha O et al. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms*, 2017, 15(3): 217–225.
- Центерадзе С.Л., Полуэтов М.Г. Влияние нарушений сна на равновесие в пожилом и старческом возрасте. *Эффективная фармакологическая. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-3»*, 2015, 53: 50–54.
- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*, 2006, 29: 1009–1014.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, 2006, 47: 833–839.
- Phillips B, Mannion DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J. Clin. Sleep Med*, 2007, 3: 489–494.
- Yanping L et al. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia*, 2016, 59(4): 719–727.
- Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis. Published online 2016. doi: 10.1038/srep38075.
- Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*, 2009, 169(1): 62–7.
- Horvath TL, Gao XB. Input organization and plasticity of hypocretin neurons: possible clues to obesity's association with insomnia. *Cell Metab*, 2005, 1(4): 279–86.
- Cai GH, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmstahl S, Lind L, Lindberg E. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*, 2018, 46: 81–87.
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, et al. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*, 2004, 56(5): 497–502.
- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 1995, 18(6): 425–432.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 2004, 27(7): 1255–1273.
- Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(4): 426–433.
- The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien. 2014.
- Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University. 2008.
- Wyatt JK, Dijk DJ, De Cecco AR, et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep*, 2006, 29: 609–18.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*, 2008, 88: 1183–1241.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Центерадзе Серго Леванович – врач отделения медицины сна УКБ №3 Сеченовского университета, Москва

Полуэтов Михаил Гурьевич – доцент, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением медицины сна университетской клинической больницы №3

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ

Тревожные расстройства относят к наиболее распространенным психическим расстройствам подросткового возраста. Тревожность отражается на всех сферах жизни подростка, заметно ухудшая его самочувствие, взаимоотношения в семье и обществе, снижая школьную успеваемость. В статье представлена характеристика тревожных расстройств подросткового периода с позиции этиопатогенеза, классификации, клинических особенностей. Обоснована необходимость комплексного подхода к терапии тревожных расстройств у подростков, который включает в себя наряду с полноценной фармакотерапией широкий спектр психотерапевтических, физиотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: подростки, тревога, тревожные расстройства, фармакотерапия, психотерапия.

Е.А. KORABELNIKOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ANXIETY DISORDERS IN ADOLESCENTS

Anxiety disorders are considered as the most common class of mental disorders of adolescence. Anxiety affects all areas of a teenager's life, significantly worsening his state of health, school performance indicators and relationships in the family and society. The article describes the characteristics of anxiety disorders in the adolescent period from the position of etiopathogenesis, classification, clinical features. The need for an integrated approach to the therapy of anxiety disorders in adolescents is grounded, which includes, in addition to full-fledged pharmacotherapy, a wide range of psychotherapeutic, physiotherapeutic and social rehabilitation activities.

Keywords: adolescents, anxiety, anxiety disorders, pharmacotherapy, psychotherapy.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ

Словосочетание «подростковый возраст» (англ. adolescence) происходит от латинского *adolescere*, что означает «расти» либо «становиться зрелым». Подростковый возраст является одним из самых важных периодов жизни человека, существенно влияющим на дальнейшее развитие. Он выступает в роли «переходного мостика» между детством и взрослой жизнью. Большинство авторов связывают начало подросткового периода с началом полового созревания, или пубертатным периодом, что у большинства детей происходит между 11 и 13 годами, и это считается самой ранней границей подросткового периода. Верхняя граница не столь определена: в среднем она соответствует 16–18 годам. Однако указанные сроки достаточно условны и индивидуальны для каждого человека.

Подростковый возраст обычно характеризуется как переходный, критический, трудный, возраст полового созревания. Действительно, важнейший факт физического развития в подростковом возрасте – начало функционирования половых желез. Активизация и сложное взаимодействие гормонов роста и половых гормонов вызывают интенсивное физическое и физиологическое развитие. В связи с этим возникают трудности функционирования сердца, легких, кровоснабжения головного мозга [26]. Поэтому для подростков характерны перепады сосудистого

и мышечного тонуса, которые вызывают быструю смену физического состояния и напряженную работу адаптационных систем организма. В результате этого физиологического напряжения и некоторых неблагоприятных внешних воздействий в пубертатном возрасте весьма часто наблюдаются вегетативные нарушения, лабильность психики и поведения. Ребенок вынужден приспосабливаться к физическим и физиологическим изменениям, происходящим в организме, переживать «гормональную бурю», что усиливает эмоциональную нестабильность.

Наблюдаемые в пубертатном периоде морфофункциональные изменения основных систем организма и перестройка регуляторных механизмов совпадают с новыми социальными нагрузками, такими как последний этап школьного образования, профессиональное самоопределение и обучение, ранний труд, изменение образа жизни и поведения, интеграция во взрослое общество и т. д. Школа требует от ребенка умения подчинить свою жизнь строгой организации, регламентации и режиму, формирование которого происходит в процессе обучения [27].

Одновременно с внешними, объективными признаками взросления возникает и чувство взрослости – отношение подростка к себе как взрослому, ощущение себя в какой-то мере взрослым человеком [13, 25]. Эта субъективная сторона взрослости считается центральным новообразованием подросткового возраста [10]. Чувство взрослости выражается и в стремлении к самостоятельности, желании оградить какие-то стороны своей жизни от вмешательства родителей. Кроме того, воз-

никают собственные вкусы, взгляды, оценки, собственная линия поведения. Подросток с жаром отстаивает их, даже несмотря на неодобрение окружающих.

Развитие на этом этапе идет быстрыми темпами, особенно много изменений наблюдается в плане формирования личности. И пожалуй, главная особенность подростка – личностная нестабильность, или так называемая «пубертатная нестабильность настроения» [18]. Противоречивые черты, стремления, тенденции сосуществуют и борются друг с другом, определяя противоречивость характера и поведения взрослеющего ребенка. К стрессовым ситуациям, специфичным для детского возраста, у подростков добавляются свои «собственные»: экзамены, неразделенное чувство, соперничество со сверстниками и усугубление споров с родителями. Детям, не научившимся адаптивным способам поведения, не способным справиться с кризисами (возможно, потому, что у их родителей тоже не было соответствующих навыков), трудно совладать с новыми стрессами подросткового возраста.

Следовательно, подростковый период – не только «мостик» между детством и взрослой жизнью; у этой стадии жизни свои собственные уникальные биологические и социальные характеристики, которые отражаются на состоянии эмоциональной и вегетативной сферы, провоцируя различного рода невротические нарушения, в особенности с преобладанием тревожно-фобического радикала. В большинстве научных обзоров тревожные расстройства рассматриваются как наиболее распространенный класс психических расстройств детского и подросткового возраста [35]. Примерно у 4–8% подростков имеются клинически выраженные тревожные расстройства [40].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Тревожность является предметом многочисленных исследований. Проблемой этой интересовался З. Фрейд, в наше время интерес к ней значительно повысился. Особенностью современного подхода является представление о многофакторной природе тревоги, основанное на признании единства биологических, психологических и социальных составляющих ТР.

В определенном возрасте и в определенных ситуациях чувство тревоги является вполне закономерным и нормальным явлением: тревога разлучения с матерью у младенца, страх темноты у детей раннего возраста, тревога по поводу экзаменов у школьников и студентов. Тревога может оказать полезную услугу, помогая мобилизоваться перед важным событием и действовать более эффективно в угрожающих ситуациях [22]. Такая умеренная и временная реакция на стрессовые ситуации и называется нормальной, адекватной тревогой, возрастающей в условиях высокой субъективной значимости выбора, при недостатке информации и времени, внешней угрозе и помогающей адаптироваться к необычным ситуациям (табл. 1). Однако при ряде объективных и субъективных условий тревога становится избыточно выраженной, теряет свой адаптивный характер и рассматривается как патологическая [3, 4, 16, 41].

Повышение тревоги до оптимальных значений ведет к усилению концентрации внимания, эффективности мышления. Интенсивная тревога, напротив, нарушает способность к концентрации внимания, дезорганизует аналитическую деятельность [50]. Если рассмотреть вышесказанное в русле теории тревожных расстройств, то можно построить график зависимости эффективности функционирования от уровня тревоги (рис.).

Интенсивное переживание тревоги ведет к дезорганизации психической деятельности и существенно нарушает качество жизни [48]. Трансформируясь из нормальной в патологическую, тревога становится основой для формирования тревожных расстройств (ТР).

Рисунок. Зависимость эффективности функционирования от уровня тревоги. Кривая Йеркса – Додсона

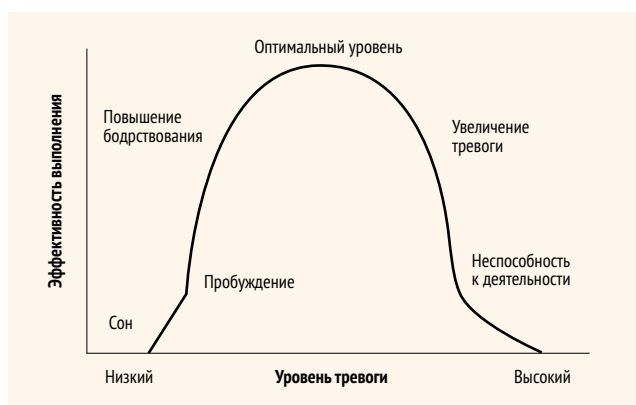


Таблица 1. Сравнительная характеристика нормальной и патологической тревоги

Тревога нормальная	Тревога патологическая
Связана с угрожающей ситуацией	Не связана с реальной угрозой
Усиливается при повышении ее значимости	Неадекватна значимости ситуации
Возрастает в условиях дефицита времени и информации	Не определяется дефицитом времени и информации
Реализуется	Активно вытесняется
Проявляется в виде напряженности, сомнений и неприятных предчувствий	Сопровождается чувством собственной беспомощности, ощущением надвигающейся катастрофы, напряженным и истошащим физическим ожиданием неприятностей, овладевающими сознанием озабоченностью и сомнениями
Существенно не нарушает качество жизни человека и его деятельность	Существенно нарушает качество жизни человека и его деятельность
Непродолжительна и не достигает чрезмерной силы	Продолжительна, сильно выражена
Обычно не проявляется в виде конкретных психопатологических синдромов	Обычно проявляется в виде конкретных психопатологических синдромов

Рассматривают биологические и психологические предпосылки формирования ТР [5]. Согласно биологическим теориям определение понятия ТР основывается на биологическом критерии, т. е. специфическом состоянии мозгового субстрата. В данной парадигме любые ТР рассматриваются как следствие церебральных патологических изменений, выявление которых связывается с дальнейшим совершенствованием диагностических технологий. Так, исследования биоэлектрической активности мозга пациентов с ТР показывают различия пространственно-частотных характеристик ЭЭГ у лиц с повышенным уровнем тревожности [7, 9]. Исследование церебрального метаболизма позволяет предполагать, что основой мозгового обеспечения реактивной тревожности является система, наиболее устойчивыми звеньями которой являются следующие церебральные структуры: верхнетеменная ассоциативная кора, парагиппокампальная извилина, таламус и хвостатое ядро, амигдаларный отдел мозга [5, 46].

Психологические аспекты этиопатогенеза представлены в рамках различных психологических теорий. В частности, психоаналитическая теория рассматривает тревогу как сигнал появления неприемлемой, запретной потребности или импульса, которые побуждают индивида бессознательно предотвращать их выражение. С позиций бихевиоризма, тревога, и в частности фобии, первоначально возникает как условно-рефлекторная реакция на болезненные или устрашающие стимулы. Когнитивная психология делает акцент на ошибочных и искаженных мыслительных образах, предшествующих появлению тревоги.

Карен Хорни считает, что у тревожного, не чувствующего безопасности ребенка или подростка развиваются разнообразные стратегии совладания с чувствами изоляции и беспомощности. Он может становиться враждебным, желать расплатиться с теми, кто его отвергал или дурно к нему относился, или сверхпопослушным, чтобы вернуть любовь, потерю которой он чувствует. Повышенная тревожность может дезорганизовать любую деятельность (особенно значимую), что, в свою очередь, приводит к низкой самооценке, неуверенности в себе [30]. У тревожного подростка нередко формируется идеализированный образ самого себя как способ компенсации чувства неполноценности. Он может добиваться любви, манипулируя другими, погрязнуть в жалости к себе, стремясь завоевать сочувствие, или искать власти над другими, не получив желаемой любви и внимания.

Тревожные подростки обычно не уверены в себе, имеют неустойчивую самооценку, зависимы от мнения окружающих. Постоянно испытываемое ими чувство страха перед неизвестным приводит к тому, что они крайне редко проявляют инициативу. Еще одной предпосылкой возникновения тревожности является повышенная чувствительность (сенситивность).

Однако не у каждого подростка с подобными личностными характеристиками развиваются тревожные расстройства. Особое значение в формировании тревожного стиля реагирования придают отношениям ребенка с родителями (или лицами, их заменяющими) [20, 33], где наиболее важную позицию занимает мать [22, 49]. Напри-

мер, высока вероятность воспитания тревожного ребенка родителями, осуществляющими воспитание по типу гиперпротекции (чрезмерная забота, мелочный контроль, большое количество ограничений и запретов, постоянное одергивание).

В этом случае общение взрослого с подростком носит авторитарный характер, ребенок теряет уверенность в себе и в своих собственных силах, постоянно боится отрицательной оценки, беспокоится, что делает что-то не так, то есть, испытывает чувство тревоги, которое может закрепиться и перерасти в стабильное личностное образование – тревожность [19].

Усилению у подростка тревожности могут способствовать такие факторы, как завышенные требования со стороны родителей, так как они вызывают ситуацию хронической неуспешности. Сталкиваясь с постоянными расхождениями между своими реальными возможностями и тем высоким уровнем достижений, которого ждут от него взрослые, ребенок испытывает беспокойство, которое легко перерастает в тревожность. Еще один фактор, способствующий формированию тревожности, – частые упреки, вызывающие чувство вины («Ты так плохо вел себя, что у меня заболела голова», «Из-за твоего поведения мы с мамой часто ссоримся»). В этом случае подросток постоянно боится оказаться виноватым перед родителями.

Помимо перечисленных факторов, страхи возникают и в результате фиксации в эмоциональной памяти сильных испугов при встрече со всем, что олицетворяет опасность или представляет непосредственную угрозу для жизни, включая нападение, несчастный случай, операцию или тяжелую болезнь [22].

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ

В группу ТР входят несколько заболеваний, связанных одним общим признаком – высоким уровнем тревоги, которая носит стойкий характер, может ограничиваться или не ограничиваться какими-либо определенными обстоятельствами (фиксированная или нефиксированная, личностная и ситуативная). Клинически ТР проявляются психическими и соматическими (вегетативными) симптомами, важной отличительной чертой которых является полисистемность (табл. 2). Симптомы тревоги проявляются за счет взаимодействия трех связанных систем реагирования: физической (вегетативной) системы, когнитивной системы и системы поведения.

Тревожность имеет выраженную возрастную специфику, обнаруживающуюся в содержании, формах проявления компенсации и защиты. Для каждого возрастного периода существуют определенные области, которые вызывают повышенную тревогу вне зависимости от наличия реальной угрозы или тревожности как устойчивого образования. Эти «возрастные пики» тревожности являются отражением наиболее значимых социогенных потребностей, особенностей ведущей деятельности, основных психических новообразований подростка.

Проявление тревожности в подростковом возрасте имеет свои особенности:

- Преобладание обсессивно-фобических расстройств.
- Более выраженная соматизация тревоги.
- Выраженные поведенческие нарушения: ограничение контактов, суетливость, двигательное беспокойство, агрессивность, реакции гиперкомпенсации.
- Неуверенность в себе, заниженная самооценка.
- Постоянная необходимость в поддержке взрослых.
- Возможность развития тревожных расстройств, как характерных для взрослых, так и специфичных для детского возраста.

Интенсивность переживания тревоги, уровень тревожности у мальчиков и девочек различны, и эти различия усугубляются с возрастом. Девочки чаще связывают свою тревогу с другими людьми (друзья, родные, учителя), боятся так называемых опасных людей (пьяниц, хулиганов, бандитов). Мальчики же опасаются физических травм, несчастных случаев, а также наказаний, которые можно ожидать от родителей или вне семьи (учителей, директора школы).

Тревожные расстройства приводят к формированию или усилению невротических черт личности: неуверенности в себе, пессимистического взгляда на жизнь, когда она представляется преисполненной угроз и опасностей. Неуверенность порождает тревожность и нерешительность, а они, в свою очередь, формируют соответствующий характер. Неуверенный, тревожный подросток всегда мнителен, а мнительность порождает недоверие к другим. Такой ребенок опасается других, ждет нападения, насмешки, обиды. Он не справляется с порученным ему делом. Это, в свою очередь, способствует образованию защитной реакции в виде агрессии, направленной как на себя, так и на других. Так, один из самых известных способов, который часто выбирают тревожные подростки, основан на простом умозаключении: «чтобы ничего не бояться, нужно сделать так, чтобы боялись меня». Маска агрессии тщательно скрывает тревогу не только от окружающих, но и от самого ребенка. Тем не менее в глубине души у него – все та же тревожность, растерянность и неуверенность, отсутствие твердой опоры. Реакция психологической защиты может выражаться также в отказе от

общения и избегании лиц, от которых исходит «угроза». Такой подросток одинок, замкнут, малоактивен [29].

Подростки с тревожным расстройством слишком озабочены своими недостатками и формируют отношения с другими, только если уверены, что не будут отвергнуты. Потеря и отвержение настолько болезненны, что эти подростки выбирают одиночество, вместо того чтобы рисковать и как-то контактировать с людьми [1, 2]. Таким образом, можно выделить следующие ведущие эмоционально-поведенческие особенности тревожных подростков: страх отвержения или неодобрения; избегание межличностных взаимоотношений; чувство собственной неадекватности; сниженная самооценка; недоверие к окружающим; самоизоляция от общества; крайняя степень стыдливости/робости; чрезмерная застенчивость; самокритичность по поводу проблем в отношениях с окружающими; гиперчувствительность к критике; чувство одиночества; чувство «второсортности» по сравнению с окружающими.

Таким образом, специфика возникновения и проявления тревожности в подростковом возрасте заключается в страхе быть не собой как реакции на угрозу изменения, отторжения и потери «я». Ведущая линия в нем – аффективно переживаемая невозможность быть собой вследствие прогрессирующих невротических изменений личности и болезненных реакций на навязываемый родителями образ «я», несовместимый с самосознанием и способностью развития [12].

В связи с промежуточной позицией подросткового возраста – между детством и взрослой жизнью – у подростков могут встречаться все «взрослые» варианты тревожных расстройств, к которым добавляются некоторые формы, специфичные для детского возраста.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВАРИАНТОВ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Среди различных форм тревожных расстройств у подростков наиболее часто встречается фобическое тревожное расстройство (F40), которое клинически проявляется как страхи сверхценного содержания, не оправдывающи-

Таблица 2. Проявление тревожности у подростков на различных уровнях реагирования

Вегетативные проявления	Когнитивные проявления	Поведенческие проявления
Учащенный пульс	Мысли о том, что тебя напугают или причинят тебе вред	Суетливость
Утомляемость	Самоуничижительные или самокритичные мысли	Избегание зрительного контакта
Учащенное дыхание	Мысли о собственной некомпетентности или несоответствии требованиям	Избегание общения
Тошнота, понос, боли в животе	Мысли о том, что будешь выглядеть глупо	Плач
Головокружение	Мысли о болезни	Навязчивые действия
Туман перед глазами	Мысли о какой-либо угрозе и опасности	Ритуалы
Сухость во рту	Мысли о том, что сходишь с ума	Робость, неуверенность в себе
Мышечное напряжение	Образы близких людей, испытывающих боль	Застенчивость
Гипергидроз	Забывчивость	Сжатие челюстей, кулаков
Прилив крови к лицу	Трудность концентрации внимания	Изменение позы («сжатие в комок»)
Ощущение нехватки воздуха	Негативные мысли о будущем	Нетерпеливость, неспособность ждать

еся конкретной угрозой или не соответствующие ей по степени значимости.

Ниже перечислены характерные свойства фобий:

1. Выраженный и устойчивый или неразумный страх, связанный с наличием или ожиданием специфического объекта или ситуации.

2. Немедленная фобическая реакция на тревожный стимул.

3. Осознание пациентом чрезмерности и неразумности страха.

4. Избегание фобических ситуаций.

5. Выраженный дистресс, связанный с осознанием фобии.

Для агорафобии (F 40.0) специфичен страх оказаться в людской толпе, в общественном месте, в поездке, особенно самостоятельной. Как было сказано ранее, агорафобия может сопровождать панические атаки, но может возникать и без них.

Очень характерна для подросткового возраста социальная фобия (F40.1) – выраженный страх оказаться в центре внимания или страх повести себя так, что это вызовет смущение или унижение в определенных ситуациях, таких как общение или прием пищи в общественных местах, публичные выступления, случайная встреча знакомых лиц на публике, посещение общественных туалетов, пребывание в небольших группах (например, на вечеринках, собраниях, в классной комнате) и т.д. Социофобии возникают у 1–3% детей и подростков, несколько чаще у девочек, чем у мальчиков. Дети с социофобией боятся стать объектом пристального внимания или подвергнуться оценке со стороны окружающих; они опасаются совершить нечто такое, что может вызвать насмешку у других людей.

Определяющим критерием специфических (изолированных) фобий (F 40.2) является страх в рамках строго ограниченной ситуации или строго определенных объектов (высоты, змей, пауков, полетов на самолете и т.д.). Как и при социальных фобиях, избегание значимых ситуаций в ряде случаев помогает больным достаточно успешно приспосабливаться к повседневной жизни. Около 2–4% детей и подростков переживают специфические фобии в какой-то период своей жизни [37].

Тематика фобий разнообразна. Среди различных вариантов фобий у подростков на первый план выступает страх перед авторитарными личностями (учителем и директором), социальные страхи (страх не соответствовать стандартам или субкультуре референтной группы), страх не соответствовать высоким требованиям. Отмечают зависимость страхов детей от страхов их родителей и стиля взаимоотношений в семье (гиперопека, симбиоз между матерью и ребенком) [17]. У подростков, склонных к размышлениям о жизни, появляются экзистенциальные страхи. У школьников распространены школьные фобии, которые проявляются как страх оценки знаний, несоответствия оценке и требованиям окружающих, перехода в другую школу и др. [6]. Школьные фобии – постоянный спутник обучения. Для таких страхов характерно уклонение от посещения школы и выполнения общественных обязанностей, привязанность к одному из близких людей. Подросток избегает

ситуации школьной неуспеваемости путем переключения на способы поведения, доставляющие удовольствие.

Обсессивно-компульсивное расстройство (F42) встречается у подростков довольно часто и включает навязчивости, которые нередко приводят к формированию навязчивых действий и ритуалов (компульсии). Навязчивости (обсессии) – упорно и неотступно преследующие человека идеи, мысли или импульсы, которые воспринимаются как болезненные и неприятные, например богохульные мысли, мысли об убийстве или сексе. Для них характерны следующие признаки:

- Воспринимаются как навязчивые и неуместные.

- Не являются результатом чрезмерного беспокойства о реальных проблемах.

- Сопровождаются безуспешным стремлением подавлять, избегать, игнорировать их или нейтрализовывать другими мыслями или действиями.

- Осознаются пациентом как продукт его собственной психики.

Компульсивность – повторяющееся, целенаправленное и намеренное поведение, возникающее как реакция на навязчивости с целью нейтрализовать или предотвратить психологический дискомфорт.

Обсессивно-компульсивное расстройство встречается у 2–3% детей и подростков [44]. Дети с обсессивно-компульсивным расстройством могут жаловаться на то, что постоянно «слышат» возникающие в голове стихи или песни или боятся заболеть опасной болезнью (например, раком), или же опасаются, что на них нападет злоумышленник. Наиболее распространенные обсессии у детей и подростков связаны с боязнью заражения, боязнью причинить вред себе или другим, а также с сексуальной, соматической и религиозной озабоченностью [38]. Поскольку эти и другие обсессии создают значительную тревогу и причиняют страдания, дети с обсессивно-компульсивными расстройствами прилагают большие усилия, пытаясь нейтрализовать их с помощью навязчивых действий, так называемых компульсий.

Нередки у подростков и т. н. контрастные навязчивости. Их отличает то, что тема навязчивых мыслей чудовищна для самого человека, сопоставима с грехом. Примерами являются мысли о причинении вреда близкому человеку или самому себе, а также хульные (богохульные, аморальные, извращенные) мысли, которые сопровождаются интенсивным чувством страха и/или вины и чрезвычайно тягостны для подростка.

Генерализованное тревожное расстройство (F41.1) характеризуется тревогой, которая носит генерализованный и стойкий характер, не ограничивается какими-либо определенными средовыми обстоятельствами и даже не возникает с явной предпочтительностью в этих обстоятельствах (т. е. является «нефиксированной»).

Для постановки диагноза первичные симптомы тревоги должны присутствовать у больного в течение как минимум 6 недель. Наиболее часто в этом качестве выступают:

1) беспокойство, суетливость или нетерпеливость,

2) быстрая утомляемость,

- 3) расстройство концентрации внимания и памяти,
- 4) раздражительность,
- 5) мышечное напряжение,
- 6) нарушение сна.

Генерализованное тревожное расстройство возникает у 3–6% всех детей и подростков. Подростки с генерализованным тревожным расстройством испытывают беспокойство почти по любому поводу, склонны выискивать любые пугающие события в книге, фильме или в новостях, фиксировать на них свое внимание и связывать их с собственной жизнью, чрезмерно волнуются даже по поводу повседневных мелочей, например, какую одежду надеть на себя или что посмотреть по телевизору.

Диагностические критерии для ГТР менее четкие, чем для других вариантов ТР, и построены скорее по принципу исключения.

Подростковый период – очень подходящее время для начала панического расстройства (F 41.0) – периодически повторяющихся приступов паники, возникающих спонтанно, внезапно, без видимой связи с внешними раздражителями (как гром среди ясного неба), длящихся 5–30 мин и сопровождающихся такими симптомами, как одышка, сердцебиение, головокружение, удушье, боль в груди, дрожь, усиленное потоотделение и страх умереть или сойти с ума. Приступы часто возникают в ситуации, когда больные стеснены в свободе передвижения или находятся в помещении, откуда они не сумеют выбраться и где не смогут получить помощь.

Паническому расстройству часто сопутствует агорафобия. В настоящее время этот термин трактуется шире, чем раньше, и включает страх не только открытых пространств, но и любых ситуаций, из которых нет возможности немедленно выбраться и вернуться в безопасное место. Хотя агорафобия считается отдельным расстройством, она часто служит механизмом защиты при паническом расстройстве: оставаясь дома или покидая его только с сопровождающими, больные тем самым избегают стресса, снижая вероятность приступа.

Приступы паники довольно часто встречаются у подростков. Мысли о том, что будешь выглядеть глупо, часты в этом возрасте (у 35–65%), однако паническое расстройство куда менее распространено и возникает у 1–5% подростков [42]. Симптомы панических атак у подростков мало чем отличаются от симптомов, характерных для взрослых, но переживаются крайне тяжело в связи со склонностью к катастрофизации, ощущением беспомощности и выраженной сенситивности, свойственным для переживания любых стрессовых ситуаций подростками.

Постстрессовая тревога в рамках посттравматического стрессового расстройства (F43.1) развивается после угрожающих жизни ситуаций или катастрофы (военные действия, авария на АЭС, автомобильная катастрофа, пожар, наводнение, изнасилование). Характерны стойкие болезненные воспоминания, повышенная возбудимость, раздражительность и вспышки гнева, нарушения сна и кошмары, включающие картины пережитой ситуации, чувство одиночества и недоверия, ощущение

собственной неполноценности, избегание общения и любых видов деятельности, которые могут напомнить произошедшие события. Для детей и подростков повторяющиеся ночные кошмары, воскрешающие в памяти травматическое событие, значительно более характерны, чем повторяющиеся яркие образы.

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F 41.2) диагностируется в тех случаях, когда у больного присутствуют симптомы как тревоги, так и депрессии, но ни те ни другие по отдельности не являются доминирующими или выраженными.

В рамках специфических расстройств личности (F 60) (следует помнить, что выраженные расстройства личности – это привычные для русскоязычного читателя психопатии) относительно недавно появилось (впервые лишь в DSM-III) тревожное («уклоняющееся», «избегающее») расстройство личности (F 60.6). В какой-то мере оно напоминает сенситивный тип психопатии, не всегда выделявшийся в российских классификациях. Пациентов уже с раннего детства характеризуют как робких, застенчивых людей с заниженной самооценкой. Гипертрофированный страх вызвать к себе даже незначительное критическое отношение приводит их к избегающему поведению.

Очень близко по клинической картине к тревожному типу зависимое расстройство личности (F 60.7). Оно также заимствовано из DSM и в классической российской и немецкой психиатрии отсутствовало. Неуверенность в себе, опасение проявления каких-либо заметных реакций (особенно сексуальных и агрессивных) объединяется выраженной тревогой, страхом быть покинутым значимым человеком.

Специфическим для детей вариантом тревожных расстройств, которые могут проявляться и в подростковом возрасте, является тревожное расстройство, связанное с разлукой (F93.0). У таких детей не формируются навыки самостоятельного поведения и страх разлуки приобретает гипертрофированные размеры. Тревога у ребенка может приобретать формы:

- стойкого, нереалистического опасения несчастья, которое может произойти с главным лицом ближайшего окружения, или страха, что родители оставят его и не вернутся;
- нереалистического опасения, что какой-либо неблагоприятный случай разлучит ребенка с лицом, к которому испытывается большая привязанность;
- отказа идти спать одному или вне дома из-за опасения потерять значимое лицо;
- повторяющихся ночных кошмаров о разлуке;
- повторного появления соматических расстройств в ситуациях, связанных с расставанием;
- рецидивирующего дистресса (тревога, плач, раздражение, апатия, уход в себя и т. д.).

У подростков могут возникать специфические фантазии, в которых фигурируют болезнь, несчастные случаи, похищение или получение телесных повреждений. Им тяжело оставаться в одиночестве даже дома, они не любят засыпать так, чтобы никого не было рядом, им трудно

выполнять поручения родителей, когда для этого нужно выйти на улицу, часто отказываются посещать школу [35].

ПОСЛЕДСТВИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ

Тревожность отражается на всех сферах жизни подростка, заметно ухудшая его самочувствие.

Все виды тревожного расстройства снижают работоспособность, потому что беспокойство не поддается контролю [19]. Сосредоточившись на источнике тревоги, подросток не может уделить внимание качественному выполнению учебных заданий, что приводит к снижению успеваемости. Тревожность у подростков может отрицательно сказаться на формировании дивергентного, т. е. креативного, творческого, мышления, для которого естественны такие личностные черты, как отсутствие страха перед новым, неизвестным [22].

У подростков с тревожными расстройствами повышается риск развития депрессии, нарушаются взаимоотношения в семье и обществе, нарастает социальная изоляция [12, 28, 47].

События и переживания, приводящие к фиксации тревоги в детском возрасте, находя свое отраже-

ние в поведенческих и личностных реакциях взрослых, предопределяют определенный личностный стиль эмоционально-поведенческой реактивности, а нелеченные тревожные расстройства подростков осложняются нарушениями психической адаптации в зрелом возрасте [43].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Опыт работы с пациентами, страдающими ТР, неизбежно приводит клиницистов к заключению о максимальной эффективности комплексного подхода, сочетающего психотерапию, психофармакотерапию и социально-средовое воздействие (табл. 3).

Особую роль в терапии ТР играет *психофармакотерапия*. Несмотря на то что существует широкий спектр препаратов, рекомендуемых для лечения тревожных расстройств (табл. 3), большинство из них в подростковом возрасте применяются редко в связи со значительной частотой и выраженностью побочных эффектов [24, 32, 36].

В связи с этим в структуре методов лечения подростков с тревожными расстройствами предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, обладающим поливалентным действием, с минимальными побочными эффектами, соблюдая правило монотерапии [32].

Таковыми свойствами обладают травяные, гомеопатические метаболитические и некоторые мягко действующие синтетические препараты, широко используемые для лечения тревожных расстройств у детей и подростков (табл. 4).

Особый интерес специалистов вызывает препарат Тенотен детский, который обладает мягким анксиолитическим, вегетотропным, ноотропным, нейропротективным действием [15].

Тенотен детский, созданный на основе антител (АТ) к мозгоспецифическому белку S100, модулирует активность этого белка. В свою очередь, белок S100 обеспечивает функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых процессов ЦНС: нормализует синаптические и метаболитические процессы, нейрональную пластичность. Успешность применения Тенотена детского при СВД определяется его способностью оптимизировать вегетативный гомеостаз, уменьшать чрезмерное эмоциональное реагирование на стресс, защищать клетки головного мозга от гипоксического повреждения.

Широкий спектр фармакологической активности Тенотена детского объясняется воздействием на основные медиаторные системы: ГАМК-ергическую, серотонинергическую, NDMA-рецепторную систему глицинового сайта, а также сигма 1-рецептор, что подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями. Изучение механизма действия препарата показало, что релиз-активные антитела к белку S100 (ATS100), входящие в состав Тенотена детского, влияют на синаптическую пластичность и электрические характеристики мембраны изолированных нейронов [8, 34]; обладают ГАМК-А- и ГАМК-Б-модулирующим действием, а также оказывают влияние на серотонинергическую систему [31].

Способность Тенотена детского обеспечивать нормальный ответ стресс-лимитирующей системы организма и

Таблица 3. Основные группы препаратов, применяющихся для лечения тревожных расстройств

Группа	Препараты
Бензодиазепиновые анксиолитики	Алпрозолам (ксанакс) мепробамат (мепротан) Хлордiazепоксид (элениум) Диазепам (реланиум, седуксен, сибазон, валиум) Медазепам (мезапам, рудотель) Клоназепам
Небензодиазепиновые анксиолитики	Мебикар (мебикар) Буспирон (шпитомин) Афобазол
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин Имипрамин (мелипрамин) Кломипрамин (клофранил, анафранил)
Ингибиторы МАО	Моклобемид Ниаламид
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Сертралин (золофт, стимулотон, торин) Циталопрам (ципрамил) Флуоксетин (флуоксетин-акри, профлузак, фрамекс) Флувоксамин (феварин) Пароксетин (паксил)
Нейролептики	Сонапакс Эглонил Тералиджен Флюанксол
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол Атенолол
Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов	Гидроксизин (атаракс) Тофизопам (грандаксин)
Ноотропные препараты	Ноотропил Аминалон Пантогам

Таблица 4. Основные группы препаратов, применяющихся для лечения тревожных расстройств у подростков

Фитопрепараты	Гомеопатические препараты	Метаболические препараты	Синтетические психотропные препараты
Фиточай Санасон-лек Персен Дормиплант Ново-пассит Нотта	Нервохель Нотта Валериана-хель Эпам 1000 Алора Нервосед	Глицин Бромиды Элтацин Фенибут Пантогам	Тенотен детский Адаптол Атаракс Грандаксин

способствовать адаптации детей, находящихся в условиях воздействия стрессогенных факторов, была продемонстрирована исследованием Е.Г. Кондюриной и соавт. [14].

У подростков с СВД применение Тенотена детского в течение 3 месяцев позволило привести высокие и умеренные показатели тревоги к верхней границе нормы ($p < 0,05$) (по шкале Спилбелгера) [21]. В работе Т.М. Радаева [23] показан клинический эффект от лечения Тенотеном детским, который выражался в снижении степени тревожно-фобических расстройств по шкале тревожности и личностной реактивности, уменьшении алгических проявлений по ВАШ, тенденции к снижению нарушений сна, что было подтверждено мониторингом.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата Тенотен детский, проведенное в группе детей и подростков 8–15 лет с использованием шкал оценки тревожности, показало выраженный противотревожный эффект препарата как по результатам самооценки пациентов, так и по отчетам родителей, при отсутствии нежелательных явлений [11].

Выбор психотропного препарата зависит от характеристик ТР:

- степени выраженности уровня тревоги;
- длительности заболевания (острое, хроническое);
- типа течения (пароксизмальные или перманентные нарушения).

По мере усложнения клинической картины и хронизации тревоги приоритет отдается синтетическим препаратам, а в тяжелых случаях антидепрессантам (чаще СИОЗС) или комбинированной терапии.

Основным методом в сложном терапевтическом комплексе при ТР является психотерапия [16]. В настоящее время в распоряжении психотерапевта имеется большой арсенал средств, от простых, которые решают задачи симптоматического улучшения, до сложных, направленных на разрешение внутренних конфликтов пациента. Большинство схем психотерапии основано на предположении, что тревога обусловлена преувеличенной оценкой угрозы или неверной трактовкой собственного состояния повышенной активации. При этом либо переоценивается внешняя опасность, либо недооценивается собственная способность справиться с ней. Возникают тревожные опасения и чувство беспомощности, при которых повышенное внимание уделяется своему внутреннему состоянию. Повышенная настороженность приводит к сужению внимания и снижению его концентрации, а также к нарушениям самоконтроля и правильного реагирования. Важнейшая цель психотерапии – поэтапное

приведение пациентов к осознанию сути своего психологического конфликта и далее к постепенной модификации прежних неадекватных схем и установок и в итоге к выработке новой, более гармоничной и гибкой системы взглядов и отношений, более зрелых механизмов адаптации, восстановлению самоконтроля и адекватного реагирования.

Все вышеперечисленные методы в равной степени эффективны при различных вариантах ТР, однако стоит отметить, что определенные техники предпочтительны и в определенном смысле специфичны при конкретных формах ТР. Наиболее эффективные методы лечения тревожных расстройств у детей и подростков используют технику столкновения с ситуациями, объектами или событиями, которые вызывают тревогу у пациента. Участие семьи в лечении тревожных расстройств может дать более сильный и продолжительный эффект, чем терапия, направленная только на ребенка [39, 45].

В настоящее время в мировой клинической практике накапливается материал, свидетельствующий о том, что специально подобранные «афферентные (сенсорные) притоки» способствуют оптимизации вегетативной регуляции при различных патологических состояниях, в частности при ТР. Для решения данных задач используются акустические (музыка), обонятельные (запахи), зрительные и другие сенсорные притоки, а также комбинированные формы психосенсорного воздействия в комплексной терапии ТР. В комплексе терапии ТР используются также другие методы, основанные на физиогенном воздействии: рефлексотерапия, массаж.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Социальные, экономические, демографические, экологические проблемы приводят к нарастанию негативных тенденций в становлении личности представителя подрастающего поколения. Среди них особое место занимают тревожные расстройства. Тревожность отражается на всех сферах жизни подростка, заметно ухудшая его самочувствие, взаимоотношения в семье и обществе, снижая школьную успеваемость. В этой ситуации важно повышение информированности специалистов широкого профиля об особенностях диагностики и терапии тревожных расстройств у подростков. Лечение ТР сегодня строится на интегративном подходе, сочетающем психотерапию, психофармакотерапию, семейную психотерапию и социально-средовое воздействие.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапов В.Н. Функциональный подход к изучению состояния тревоги. *Психологический журнал*, 1992, 5: 111-117. /Astapov VN. Functional approach to anxiety disorders research. *Psikhologicheskii Zhurnal*, 1992, 5: 111-117.
2. Атаманов А.А. Психопрофилактика формирования специфических механизмов психологической защиты в рамках генерализованного тревожного и панического расстройств. *В мире научных открытий*, 2011, 9(1): 434-449. /Atamanov AA. Psychoprophylaxis of specific psychological defence mechanisms in the framework of generalized anxiety and panic disorder. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*, 2011, 9 (1): 434-449.
3. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988. 270 с. /Berezin FB. Psychic and psychophysiological adaptation of the individual: L.: Science, 1988, 270 p.
4. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия. *РМЖ*, 2006, 4: 328-332. /Bobrov AE. Anxiety disorders: systematics, diagnosis and pharmacotherapy. *RMJ*, 2006, 4: 328-332.
5. Будик А.М., Корабельникова Е.А. Тревога как клинко-психофизиологический феномен. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*, 2009, 4: 73-75. /Budik AM, Korabelnikova EA. Anxiety as clinical-psychophysiological phenomenon. *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoy Psikhologii*, 2009, 4: 73-75
6. Вачков И. Тревожность, тревога, страх: различение понятий. *Школьный психолог*, 2004, 8: 9. /Vachkov I. Anxiety, tension, fear: differentiation of concepts. *Shkolny Psikholog*, 2004, 8: 9.
7. Вербицкий Е.В. Психофизиология тревожности. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2003. /Verbitsky EV. Psychophysiology of anxiety. Rostov n/D: Rostov University Publishing House. 2003.
8. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропотена»: экспериментальное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2003, Приложение 1: 37-39. /Voronina TA, Molodavkin GM, Sergeeva SA, Epstein OI. The GABAergic system contributes to the anxiolytic effect of Propoten: an experimental study. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2003, App. 1: 37-39.
9. Гордеев С.А. Изменения спонтанной и вызванной электрической активности мозга при тревожно-фобических расстройствах. *Неврологический вестник*, 2008, XL(1): 81-87. /Gordeev SA. Changes in spontaneous and induced electrical brain activity in anxiety and phobic disorders. *Nevrologichesky Vestnik*, 2008, XL (1): 81-87.
10. Дубровина И.В., Прихожан А.М., Зацепин В.В. Возрастная и педагогическая психология. Хрестоматия: Учеб. Пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2001. 368 с. /Dubrovina IV, Prikhozhan AM, Zatsepin VV. Developmental and pedagogical psychology. Anthology: Textbook. A guide for students of higher educational institutions. M.: Academy Publishing Center, 2001. 368 p.
11. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В., Вакула И.Н., Суворинова Н.Ю., Балакирева Е.Е., Лобачева М.В. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2015, 115(11): 33-39. /Zavadenko NN, Simashkova NV, Vakula IN, Suvorinova NYu, Balakireva EE, Lobacheva MV. Modern possibilities of pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*, 2015, 115 (11): 33-39.
12. Захаров А.И. Неврозы у детей и подростков. Анамнез, этиология и патогенез. Л.: Медицина, 1988. 174 с. /Zakharov AI. Neurosis in children and adolescents. Anamnesis, etiology and pathogenesis. L.: Medicine, 1988. 174 p.
13. Истратова О.Н., Эсакусто Т.В. Справочник психолога средней школы. Изд.: Феникс, 2006. 511 с. /Istratova ON, Exakusto TV. High school psychologist guide. Publ.: Phoenix, 2006. 511 p.
14. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Елкина Т.Н. и др. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей. *Лечащий врач*, 2010, 6: 83-85. /Kondyurina EG, Zelenskaya VV, Elkina TN, et al. Prevention and correction of autonomic disorders in children. *Lechashchy Vrach*, 2010, 6: 83-85.
15. Корабельникова Е.А. Опыт применения препарата Тенотен детский для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(6): 163-170. /Korabelnikova EA. Experience in using Tenoten Kid to correct autonomic disorders in children: a review of results of clinical studies. *Pediatr. Zhurnal Imeni G.N. Speranskogo*, 2014, 93 (6): 163-170
16. Корабельникова Е.А., Будик А.М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств. *Лечащий врач*, 2009, 9: 36-42. /Korabelnikova EA, Budik AM. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects of anxiety disorders. *Lechashchy Vrach*, 2009, 9: 36-42.
17. Кочубей Б.И., Новикова Е.В. Лики и маски тревоги. *Воспитание школьника*, 1990, 6: 34-41. /Kochubey BI, Novikova EV. Faces and masks of anxiety. *Vospitanie Shkolnika*, 1990, 6: 34-41.
18. Кулагина И.Ю. Возрастная психология: развитие ребенка от рождения до 17 лет. М.: Изд-во УРАО, 1999. /Kulagina IYu. Developmental psychology: development of a child from birth to 17 years. M.: URAO Publishing House, 1999.
19. Макшанцева Л.В. Тревожность и возможности ее снижения у детей. *Психологическая наука и образование*, 1998, 2: 15. /Makshantseva LV. Anxiety and possibility of its reduction in children. *Psikhologicheskaya Nauka i Obrazovanie*, 1998, 2:15.
20. Николаева Е.И., Япарова О.Г. Специфика представлений о наказании и поощрении детей у родителей в приемных и кровных семьях. *Вестник Новосибирского государственного университета*, 2007, 1 (Вып. 1): 58-65. /Nikolaeva EI, Yaparova OG. The specificity of ideas about the rewards and punishment of children by their parents in foster and birth families. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2007, 1 (Issue 1): 58-65.
21. Остроухова И.П., Zubov E.B. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 16: 12-20. /Ostroukhova IP, Zubov EV. The effectiveness of Tenoten Kid in the treatment of labile hypertension in children. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 16: 12-20.
22. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М.: Питер, 2007. 192 с. /Prikhozhan AM. Anxiety in children and adolescents: psychological nature and developmental dynamics. M.: Piter, 2007. 192 p.
23. Радаева Т.М., Ганеев К.Г., Данильцева Г.М. и др. Опыт комбинированного применения феварина и тенотена в терапии межприступного периода пароксизмальных вегетативных дисфункций. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2011: 340-341. /Radaeva TM, Ganeev KG, Daniltseva GM. Experience of combined administration of fevarin and tenoten in the treatment of attack-free interval of paroxysmal autonomic dysfunctions. The 18th Russian National Congress "Man and Medicines". M., 2011: 340-341.
24. Ремшмидт Х. Детская и подростковая психиатрия. Пер. с нем. М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. 624 с. /Remschmidt H. Child and adolescent psychiatry. Translated from German. M.: EKSMO-Press, 2001. 624 p.
25. Рождественская Н.А. Как понять подростка: Учебное пособие для студентов факультетов психологии высших учебных заведений по специальностям 52100 и 020400. «Психология». 2-е изд. М.: Российское психологическое общество, 1998. С. 18. /Rozhdestvenskaya NA. How to understand a teenager: A guide for students of psychology departments of higher educational institutions majoring in the specialties 52100 and 020400. Psychology. 2nd ed. M.: Russian Psychological Society, 1998. p. 18
26. Семчук Л.А., Янкий А.И. Возрастная психология. Гродно: ГРГУ, 2006. 303 с. /Semchuk LA, Yankiy AI. Developmental psychology. Grodno: GRGU, 2006. 303 p.
27. Сердюковская Г.Н. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1983: 14-40. /Serdyukovskaya GN. A guide for practitioners. M.: Medicine, 1983: 14-40.
28. Старшина И.В. Психолого-педагогическая поддержка подростков с повышенным уровнем тревожности. Дисс. канд. пед. наук. М., 2007. 159 с. /Starshina IV. Psychological and pedagogical support of adolescents with elevated levels of anxiety. Extended abstract of PhD (Ped.) Dissertation. M., 2007. 159 p.
29. Фильштейн Д. Психология современного подростка. М., 1991. /Fieldstein D. Psychology of modern teenager. M., 1991.
30. Хорни К. Невротическая личность нашего времени. Самоанализ. М.: Прогресс-Универс, 1993. /Horney K. The neurotic personality of our time. Self-analysis. M.: Progress-Univers, 1993.
31. Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. и др. Участие ГАМК-В системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2008, 145(5): 552-554. /Heifetz IA, Molodavkin GM, Voronina TA, et al. GABA-B system in the mechanism of action of ultra-low dose antibodies to S100 protein. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2008, 145 (5): 552-554.
32. Чутко Л.С. Тревожные расстройства в общей врачебной практике. СПб.: ЭЛБИ, 2010. /Chutko LS. Anxiety disorders in general practice. SPb.: ELBI, 2010.
33. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкий В. Психология и психотерапия семьи. 4-е изд. СПб.: Питер, 2008. /Eidemiller EG, Justices V. Psychology and psychotherapy of the family. 4th ed. SPb.: Peter, 2008.
34. Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С. и др. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 1999, 127(3): 317-320. /Epstein O, Beregovoy NA, Sorokina NS, et al. Effect of various potentiated antibody dilutions to brain-specific S-100 protein on the dynamics of posttetanic potentiation in hippocampal sections. *Byulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*, 1999, 127 (3): 317-320.
35. Albano AM, Chorpita BF, Barlow DH. Childhood anxiety disorders. In: E. J. Mash, R. A. Barkley (Eds.). Child psychopathology. New York: Guilford Press, 2003: 196-241.
36. Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children

- and adolescents. *Arch Dis Child*, 2014, 99: 674-678. doi: 10.1136/archdischild-2013-303768.
37. Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of specific phobia in adolescents. *Psychology, health and medicine*, 2000, 4(2): 169-180.
 38. Geller D, Biederman J, Griffin S, Jones J, Lerkowits T. Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Phenomenology and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1996, 35: 1637-1646.
 39. Ginsberg S. Family wisdom: The 2000 most important things ever said about parenting, children, and family life. New York: Columbia University Press, 1996.
 40. Klein RG, Pine DS. Anxiety Disorders. In: Rutter M, Taylor E. (Eds.). *Child and Adolescent Psychiatry*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2005: 486-509.
 41. Klein E, Koren D, Aron I. Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post-traumatic stress disorder: a 1-etar prospective study in survivors of motor vehicles crashes. *J Sleep Res*, 2003, 12: 35-41.
 42. Ollendick TH, Mattis SN, King NJ. Panic in children and adolescents: A review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 1994, 35: 113-134.
 43. Ollendick TH, King NJ, Yule W (Eds.). *International handbook of phobic and anxiety disorders in children and adolescents*. New York: Plenum Press, 1994.
 44. Piacentini J, Graae F. Childhood OCD. In: E. Hollander, D. Stein (Eds.), *Obsessive-compulsive disorder: Diagnosis, etiology and treatment*. New York: Marsel Dekker. 1997: 23-46.
 45. Silverman WK, Kurtines WM. *Anxiety and phobic disorders: A pragmatic approach*. New York: Plenum, 1996.
 46. Sotres-Bayon F, David EAE, LeDoux. Interactions in Fear Extinction. *Emotional Perseveration: An Update on Prefrontal-Amygdala*. *Learn Mem*, 2004, 11: 525-535.
 47. Strauss CC, Lease CA, Kazdin AE, Dulcan MK, Last CG. Multimethod assessment of the social competence of children with anxiety disorders. *Journal of Clinical Child Psychology*, 1989, 18: 184-189.
 48. The ESEMed/MHEDEA 2000 Investigators. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMed) project. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 109(420): 38-46.
 49. Van der Bergh B. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(2): 237-258.
 50. Yerkes R, Dodson J. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psychol*, 1908, 18: 459-482.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Корабельникова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР)

В статье представлен клинический случай диагностики и лечения начальных проявлений хронической ишемии мозга (ХИМ) в виде когнитивных расстройств у пациентки среднего возраста. Описаны особенности когнитивных нарушений (КН), такие как преобладание «подкорковых» симптомов (брадифрения, флюктуации), что является типичным для ХИМ. В статье приводятся современные подходы к диагностике ХИМ, согласно которым необходимо акцентировать внимание на оценке высших мозговых функций, в то время как значение «очаговой микросимптоматики» невелико. Обсуждаются вопросы лечения ХИМ, которое, в первую очередь, должно включать достижение максимально возможного контроля над базисным сосудистым заболеванием. Приводятся результаты последних исследований эффективности патогенетической нейрометаболической терапии сосудистых КН.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, нейрометаболическая терапия.

V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA (CLINICAL DISCUSSION)

The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of the initial presentations of chronic cerebral ischemia (CCI) in the form of cognitive impairments in a middle-aged patient. The authors describe such features of cognitive impairments (CI) as the predominance of «subcortical» symptoms (bradyfrenia, fluctuation), which is typical for CCI. The article presents modern approaches to the diagnosis of CCI, according to which it is necessary to focus on the assessment of higher brain functions, while the significance of «focal microsymptoms» is not large. The article discusses the treatment issues of CCI, which should first include the achievement of the maximum possible control over the underlying vascular disease. It also provides the results of recent studies of the effectiveness of pathogenetic neurometabolic therapy for vascular CIs.

Keywords: chronic cerebral ischemia, vascular cognitive impairment, neurometabolic therapy.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) представляет собой «зонтичный» диагноз, объединяющий этиологически и патогенетически разнородную группу клинических состояний, которые развиваются в результате сосудистого поражения головного мозга, не связанного с перенесенными инсультами [1–7]. У ХИМ и инсульта общие факторы риска (табл. 1), поэтому сосуществование острого и хронического цереброваскулярного заболевания является закономерным и наблюдается в большинстве случаев. При этом обычно ХИМ развивается прежде инсульта и поэтому может рассматриваться в качестве индикатора высокого риска острых нарушений мозгового кровообращения в ближайшем будущем.

Тяжелым осложнением ХИМ является прогрессирующее снижение когнитивных функций вплоть до развития деменции [8–12]. Поэтому исключительно важными представляются ранняя диагностика ХИМ и своевременная коррекция сосудистых факторов риска, которые лежат в основе этого состояния, проведение нейропротективной терапии с целью предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями установлено, что наиболее надежным клиническим коррелятом хронического цереброваскулярного поражения являются когнитивные нарушения (КН) [8, 13–15]. Они развиваются раньше других церебральных симптомов

и должны служить главным ориентиром в диагностике ХИМ. При этом сосудистые КН в отсутствие инсультов в анамнезе несут преимущественно подкорковый характер. Это обусловлено тем, что безынсультное сосудистое поражение головного мозга связано в первую очередь с патологией сосудов небольшого калибра: гипертензивной, диабетической или иной микроангиопатией. Типичной локализацией патологического поражения при микроангиопатии являются подкорковые серые узлы и глубинные отделы белого вещества головного мозга [13–15].

Характерной особенностью подкорковых КН является относительная сохранность памяти. Даже на стадии сосудистой деменции память страдает умеренно по неспецифическому типу. В основе неспецифических мнестических расстройств лежит недостаточность воспроизведения при сохранном запоминании новой информации. Поэтому, в отличие от болезни Альцгеймера, при ХИМ память на недавние и отдаленные события жизни нарушена приблизительно в одинаковой степени. В то же время раньше других симптомов при ХИМ наблюдается замедление темпа познавательной деятельности, снижается способность к длительной концентрации внимания. В результате любая интеллектуальная работа требует больше времени и усилий, пациенты часто отвлекаются от начатого дела, быстро устают. Обычным спутником подобных нарушений при ХИМ

являются изменения в эмоциональной сфере в виде снижения фона настроения, эмоциональной лабильности, разнообразных астенических расстройств [11, 12, 16–18].

Приводим описание клинического случая.

Пациентка Б., 48 лет, по профессии – торговый работник. Жалуется на неприятные ощущения в голове в виде чувства тяжести, несвежести, отсутствие «ясности». Эти ощущения возникают при смене погоды, «магнитных бурях», после интеллектуальных или физических нагрузок, эмоциональных переживаний, а иногда сами по себе, без видимой причины. В последние несколько месяцев неприятные ощущения в голове участились и наблюдаются большую часть времени, обычно усиливаются к вечеру.

Также пациентка активно жалуется на общую слабость и повышенную утомляемость. Отмечает, что стало гораздо труднее справляться с обычными нагрузками на работе. По словам пациентки, ей стало трудно «выдерживать людей»: она быстро устает, при этом возникает несистемное головокружение в виде чувства дурноты, общей слабости, легкой тошноты, но без рвоты. Появилась эмоциональная несдержанность: может из-за пустяка накричать на мужа, дочку или подчиненных на работе, потом очень болезненно переживает из-за случившегося, укоряет себя, плачет.

Пациентка связывала свое состояние с переутомлением, но после очередного отпуска лучше не стало; больше того, во время отпуска у пациентки почти постоянно присутствовало ощущение усталости, по ее словам, она «к обеду уже была никакая, непонятно почему». Сохранились повышенная раздражительность и чувство внутреннего напряжения. Поэтому пациентка решила обратиться к неврологу.

На память или сообразительность пациентка самостоятельно не жалуется, но при расспросе отмечает, что умственная работоспособность снизилась по сравнению с недавним прошлым.

Из анамнеза жизни: раннее развитие – без особенностей. В течение последних 3 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД) до 140–150/80–90 мм рт. ст. По этому поводу был назначен лозартан 50 мг/сут, однако пациентка принимает его нерегулярно, что объясняет своей занятостью более важными делами. По ее словам, «весь день крутишься, работа, дом – все на мне, до себя просто руки не доходят».

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у отца пациентки, причем повышенные цифры АД были зафиксирова-

ны у него уже на четвертом десятилетии жизни. Умер в 74 года от обширного ишемического инсульта, осложнившегося тромбоэмболией легочной артерии.

Пациентка замужем, имеет взрослую дочь (20 лет). Отношения в семье хорошие. Наличие какой-либо психотравмирующей ситуации в семье или на работе отрицает. Пациентка не курит, алкоголем не злоупотребляет.

При осмотре: рост – 165 см, вес – 71 кг, окружность живота – 90 см. Физикальный осмотр по органам и системам не выявляет клинически значимой патологии.

В неврологическом статусе: краниальная иннервация интактна. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, D = S, без расширения зон вызывания и патологических пирамидных знаков. Мышечный тонус в норме. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, независимо от закрывания глаз. В позе Ромберга устойчива. Походка – без особенностей.

Нейropsychологическое исследование: контактна, критична, правильно ориентирована в месте и времени. Познавательная деятельность протекает в умеренно замедленном темпе. Тест прокладывания пути: часть А – 30 сек (норма), часть Б – 84 сек, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Наблюдаются колебания концентрации внимания (например, в пробе на серийный счет действие «93 – 7» выполняет быстро и безошибочно, а в результате более простого действия «86 – 7» получает «77»). Память нарушена в легкой степени по неспецифическому типу. Восприятие, речь, управляющие функции, социальный интеллект – без видимых нарушений. Легкая конструктивная диспраксия в рисунке (рис. 1). MMSE = 28 баллов (1 ошибка в серийном счете, неправильно повторила фразу «Никаких если, никаких но»). Монреальский когнитивный тест (MoCA) = 23 балла (норма – не менее 26). Проведено психометрическое исследование эмоциональной сферы с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (тревога – 10 баллов, депрессия – 8 баллов).

Дополнительные методы исследования: рутинные анализы крови и мочи, биохимический скрининг крови – без патологии. ЭКГ: признаки гипертрофии миокарда. МРТ головного мозга (рис. 2): умеренный перивентрикулярный лейкоареоз, множественные единичные и сливные субкортикальные очаги гиперинтенсивности на T2-взвешенных изображениях (Fasecaz II).

Заключение: хроническая ишемия головного мозга (I.67.8). Синдром легких нейрокогнитивных нарушений по подкорковому типу. Астенический синдром. Артериальная гипертензия I степени, II стадии, высокого риска.

Назначена терапия: актовегин 800 мг (20 мл раствора 4 мг / 1 мл) на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, 15 вливаний, далее перорально по 400 мг 3 р/сут в течение 3 мес. Проведена разъяснительная работа с пациенткой о необходимости строго придерживаться схемы приема антигипертензивных препаратов. Рекомендовано вести дневник АД.

Таблица 1. Факторы риска и патогенетические механизмы хронической ишемии мозга

Факторы риска	Механизмы поражения головного мозга
Артериальная гипертензия Сахарный диабет Сенильная амилоидная ангиопатия Васкулиты Генетические синдромы (ЦАДАСИЛ и др.)	Немые лакунарные инфаркты Микрокровоизлияния Хроническая ишемия
Церебральный атеросклероз	Артерио-артериальная микротромбэмболия Хроническая ишемия (?)
Фибрилляция предсердий	Кардиocereбральная микротромбэмболия
Тромбофилия	Немые инфаркты

Таблица 2. Клинические особенности «подкорковых» сосудистых КН при церебральной микроангиопатии

- Снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения).
- Колебания концентрации внимания (флюктуации).
- Легкие или умеренные нарушения памяти по неспецифическому типу (недостаточность воспроизведения).
- Нарушение управляющих функций:
- снижение интеллектуальной гибкости, инертность, персеверации;
- недостаточность когнитивного контроля, импульсивность.
- Конструктивная диспраксия.

Повторная консультация через 3 мес.: наблюдается положительная динамика в виде регресса неприятных ощущений в голове. Тяжесть и отсутствие ясности в голове отмечаются не чаще 1 раза в неделю. Повысилась толерантность к умственным и физическим нагрузкам. Значительно уменьшилась метеочувствительность. Пациентка сообщает о нормализации эмоционального состояния: эпизоды раздражительности стали более редкими и менее выраженными. АД – 120–130/70–80 мм рт. ст.

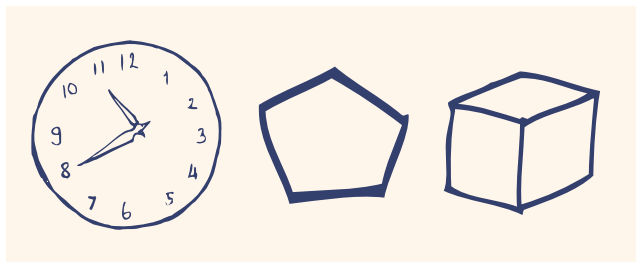
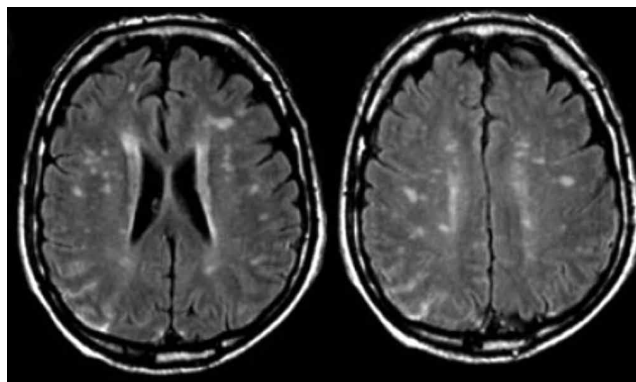
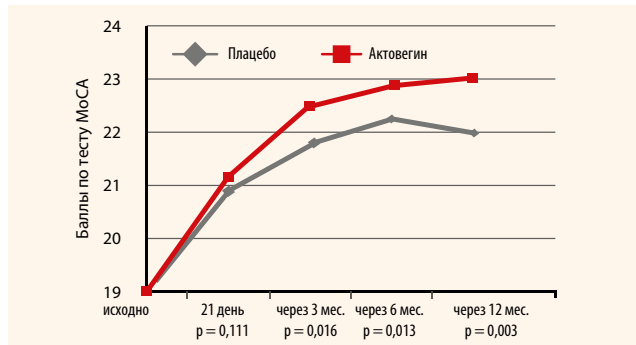
При объективном осмотре: физикальный осмотр по органам и системам не выявляет клинически значимой патологии. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Нейropsychологическое исследование: MMSE = 28 баллов (без динамики), тест МоСа = 26 баллов (нижняя граница нормы, положительная динамика по сравнению с первым визитом). Тест прокладывания пути: часть А – 31 сек (без существенной динамики), часть Б – 58 сек (положительная динамика). Показатели памяти – без существенной динамики. Госпитальная шкала тревоги и депрессии: тревога – 6 баллов (норма), депрессия – 8 баллов (субклиническая депрессия).

Комментарий: у пациентки среднего возраста отмечают начальные проявления хронической сосудистой мозговой недостаточности. Причиной развития цереброваскулярной патологии в данном случае, несомненно, является АГ. У пациентки отсутствуют другие сосудистые факторы риска, такие как атеросклероз, заболевания сердца или сахарный диабет. АГ у пациентки имеет семейный характер: этим заболеванием страдал также ее отец, который умер от ишемического инсульта. То, что АГ в нашем случае достаточно мягкая (систолическое АД не более 150 мм рт. ст.) не означает того, что она безопасна для головного мозга. Сосудистое поражение головного мозга неоспоримо доказано с помощью МРТ, которая выявляет сосудистую лейкоэнцефалопатию умеренной выраженности.

Длительность АГ у нашей пациентки, с ее слов, составляет 3 года, однако к данной информации следует относиться критически. Как известно, АГ в течение продолжительного времени, вплоть до развития своих тяжелых осложнений, может никак себя не проявлять. Традиционное представление, что высокий уровень АД ассоциирован с головной болью, не подтверждается данными современных исследований и поэтому является устаревшим. Сегодня установлено, что стабильно повышенный уровень АД не вызывает цефалгии или каких-либо других неприятных ощущений в голове, а равно и других субъективных или объективных симптомов [19–21]. Учитывая значительную степень поражения головного мозга, можно предположить, что АГ присутствовала достаточно

длительное время до формального установления диагноза. Обращает на себя внимания то, что у отца пациентки повышенные цифры АД были зафиксированы уже на четвертом десятилетии жизни. С нашей точки зрения, требуется особая врачебная настороженность в отношении АГ при работе с родственниками пациентов, в т. ч. молодого возраста. Это позволит раньше диагностировать заболевание, начать терапию и тем самым снизить риск развития церебральных и других осложнений.

Клиника ХИМ у нашей пациентки представлена главным образом КН. В то же время традиционный неврологический осмотр не выявил у нее никаких «очаговых» неврологических симптомов. В прошлом клиническая верификация диагноза начальных стадий «дисциркуляторной энцефалопатии» базировалась преимущественно на выявлении так называемой очаговой микросимптоматики в виде асимметрии носогубных складок, оживления рефлексов орального автоматизма, повышения сухожильных рефлексов, анизо-

Рисунок 1. Конструктивный праксис. Пробы «часы», «пятиугольники», «кубик»**Рисунок 2. МРТ головного мозга****Рисунок 3. Исследование «АРТЕМИДА». Изменения теста МоСа на фоне терапии актовегином в сравнении с плацебо**

рефлексии, легких дискоординаторных расстройств и др. Однако последующий клинический опыт показал крайне низкую чувствительность и специфичность указанных «микросимптомов», которые часто встречаются в норме и не менее часто отсутствуют у пациентов с ХИМ, как и в описываемом здесь случае. В то же время сегодня хорошо известно, что из-за анатомических особенностей церебрального кровообращения при гипертензивной микроангиопатии в первую очередь страдают подкорковые серые узлы и глубинные отделы белого вещества головного мозга [3, 4, 15, 16]. Клинически это проявляется раньше всего нарушением когнитивных функций [8] и, несколько позже, расстройством поструральной устойчивости и ходьбы [22, 23]. Поэтому для раннего выявления ХИМ неврологам и врачам других специальностей необходимо владеть простыми нейропсихологическими методиками для оценки когнитивной сферы.

КН у нашей пациентки носят подкорковый характер (табл. 2). На первый план выходят брадифрения и флюктуации внимания, о чем говорят замедленность при выполнении теста прокладывания пути и разный результат арифметических операций одинаковой сложности в пробе на серийный счет. Память нарушена в легкой степени по неспецифическому типу. Отмечаются также небольшие погрешности при выполнении проб на конструктивный праксис, что также типично для подкоркового типа КН. Как уже отмечалось выше, именно подкорковый тип КН характерен для хронического церебрального поражения, вызванного микроангиопатией. Следует отметить, что результат выполнения теста MMSE нашей пациенткой остается в пределах нормы (28 баллов), т. е. эта методика малочувствительна для выявления подкорковых КН. Поэтому международное научное сообщество рекомендует использовать у пациентов с цереброваскулярной патологией тест МоСА, специально разработанный для этих целей. У нашей пациентки результат МоСА при первичном осмотре составил 21 балл, что свидетельствует о наличии у нее клинически значимых КН.

При этом сама пациентка на первый взгляд активно не предъявляет жалоб когнитивного характера. Ее привели к врачу неприятные ощущения в голове, которые она описывает как «тяжесть», «неясность» или «несвежесть». Однако в процессе беседы с пациенткой выясняется, что эти ощущения беспокоят ее в первую очередь в связи с тем, что не позволяют сосредоточиться и отвлекают от повседневных дел. Другими словами, разнообразные неприятные ощущения в голове у нашей пациентки, как и у многих больных с ХИМ, представляют собой не что иное, как субъективный эквивалент трудностей концентрации и повышенной утомляемости при умственной работе. Косвенным подтверждением когнитивного характера указанных жалоб является то, что они появляются или нарастают при интеллектуальных нагрузках и тем самым снижают умственную работоспособность пациентки. Поэтому подобные жалобы, которые нередки у неврологических пациентов, должны трактоваться как возможные свидетельства наличия КН. С нашей точки зрения, они определенно являются показанием для проведения нейропсихологического исследования. В то же время отсутствие активных жалоб пациентки на снижение памяти объясняется тем, что мнестическая функция у нее нарушена в небольшой степени.

Помимо изменений со стороны когнитивных функций у нашей пациентки обращают на себя внимания эмоциональные расстройства в виде тревоги, субклинической депрессии и астении. Пациентка эмоционально лабильна, жалуется на раздражительность и плаксивость. Чувство усталости у нее не проходит после отдыха, что свидетельствует о патологическом характере этого ощущения в рамках астенического синдрома. Следует отметить, что расстройства тревожного спектра и астено-депрессивные нарушения так же типичны для ранних стадий ХИМ, как и КН, и обычно наблюдаются одновременно с когнитивными симптомами. Это объясняется тем, что когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства при ХИМ имеют общую патофизиологию в виде нарушения связей между подкорковыми серыми узлами и лобной корой с развитием вторичной лобной дисфункции [24–26]. Психологическим механизмом эмоциональной лабильности и раздражительности у сосудистых пациентов может быть так называемая лобная импульсивность, т. е. недостаточность когнитивного контроля за поведением. Применение психометрических методик (Госпитальной шкалы тревоги и депрессии) свидетельствовало на первичном визите о том, что тревога и депрессия носили субклинический характер, поэтому от назначения психотропных препаратов было решено воздержаться. Тем не менее улучшение в когнитивной сфере на фоне проведенной нейропротективной терапии сопровождалось одновременным регрессом выраженности эмоционально-поведенческих расстройств, что дополнительно подтверждает их патогенетическую и патофизиологическую общность.

На момент первой консультации АГ у пациентки не контролировалась должным образом из-за низкой приверженности рекомендованной терапии. Это связано не столько с тем, что пациентка, по ее собственным словам, была слишком занята более важными, чем лечение, делами, сколько недооценкой значимости высоких цифр АД для жизни и здоровья. К сожалению, описанная ситуация не является редкой: среди населения продолжает быть широко распространенной уверенность в том, что мягкая АГ – это норма для старших возрастных групп и что нормальное самочувствие свидетельствует об отсутствии серьезных рисков для здоровья. Кропотливая разъяснительная работа с пациенткой помогла исправить ситуацию в нашем случае. Во время второго визита уровень АД практически соответствовал целевым показателям за счет повышения приверженности терапии. При этом каких-либо модификаций первоначальной рекомендованной схемы не проводилось.

В качестве патогенетической нейропротективной терапии в представленном случае был рекомендован актовегин в виде последовательной ступенчатой схемы: пациентка получила 15 внутривенных вливаний препарата, а затем продолжила его принимать в виде перорального лекарственного средства в течение 3 мес. Актовегин использовался в качестве монотерапии ХИМ, что мы считаем оправданным и целесообразным. К сожалению, неврологами и врачами других специальностей достаточно часто практикуется одновременное назначение нескольких нейропротективных препаратов с похожими механизмами действия. Такая практика не имеет достаточных оснований и увели-

чивает лекарственную нагрузку на пациента, снижает его приверженность терапии. С нашей точки зрения, более обоснованно использование одного препарата в надлежательной дозе и с соблюдением общепринятых рекомендаций по схеме и длительности терапевтического курса. При этом выбор препарата должен определяться не только его механизмом действия, но и наличием доказательной базы по эффективности, данными о безопасности и переносимости и индивидуальным ответом пациента на лечение в прошлом.

Актовегин – нейротропный препарат, имеет большой опыт его применения при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях мозга. Он производится из крови крупного рогатого скота и содержит синтетические биологически активные соединения, которые оказывают разнонаправленное положительное действие в отношении нейронального метаболизма и церебральной перфузии. Показано, что на фоне использования актовегина увеличивается утилизация митохондриями имеющегося кислорода, что повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии и гипоксии. Актовегин, действуя в обход инсулиновых рецепторов, усиливает вход глюкозы в нейроны. Терапия актовегином способствует повышению активности эндогенного «чистильщика» свободных радикалов – фермента супероксиддисмутазы, таким образом, препарат оказывает антиоксидантное действие. В экспериментальных условиях актовегин продемонстрировал также способность уменьшать нейротоксический эффект церебрального амилоидного белка, что дает основание использовать данный препарат не только при цереброваскулярной, но и на начальных стадиях нейродегенеративной патологии [27].

Не так давно с помощью методов капилляроскопии и лазерной доплероскопии было показано благоприятное влияние терапии актовегином на функцию эндотелия у пациентов с АГ. Как известно, эндотелиальная дисфункция в настоящее время рассматривается большинством экспертов в качестве основного механизма диффузного поражения церебрального белого вещества (сосудистой лейкоэнцефалопатии) при ХИМ. В исследовании А.А. Федорова (2012) одновременно с увеличением капиллярной перфузии на фоне терапии актовегином отмечался регресс выраженности имеющихся КН [28].

В настоящее время эффективность актовегина при сосудистых КН, не достигающих выраженности деменции, полностью доказана в строгом соответствии с современными международными требованиями. В 2017 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования «АРТЕМИДА». В данной работе пациенты с умеренными КН после перенесенного нетяжелого ишемического инсульта получали актовегин по ступенчатой схеме, вначале в виде внутривенных вливаний (2000 мг/сут), а затем перорально (1200 мг/сут). Длительность терапии составила 6 мес., наблюдение за больными продолжалось после окончания лечения еще в течение 6 мес. Эффективность проводимой терапии оценивалась с помощью теста МоСА, а также по модифицированной для использования у сосудистых пациентов «Шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера» (англ. – Alzheimer's disease

assessment scale – Cognitive, plus, ADAS-Cog+). Было показано, что уже через 3 мес. терапии отмечается достоверное превосходство актовегина над плацебо по тесту МоСА (рис. 3), а по другой когнитивной методике – через 6 мес. Превосходство актовегина над плацебо сохранялось и увеличивалось по выраженности в течение всего срока наблюдения, в т. ч. после окончания курса лечения. При этом число побочных эффектов в группе актовегина и в группе плацебо было сопоставимым [30].

Эффективность актовегина при не достигающих стадии деменции сосудистых КН была показана в ряде других отечественных и зарубежных исследований. Так, О.Д. Остроумова и соавт. применяли актовегин по ступенчатой схеме (внутривенно, затем перорально, длительность курса – 3 мес.) у пациентов с умеренными КН на фоне АГ 2 и 3 стадии [30]. Отмечено достоверное улучшение памяти, внимания и самочувствия пациентов. С.И. Гаврилова и соавт. использовали актовегин внутримышечно в течение 28 дней при умеренных сосудистых КН. Также было показано достоверное улучшение когнитивных функций и общего клинического статуса в целом [31]. W.D. Oswald et al. использовали актовегин перорально по 400 мг 3 р/сут в течение 8 нед. у пациентов с недементными КН. На фоне лечения отмечался достоверный регресс выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств органической природы [32]. Аналогичные результаты были получены в работах В. Янсен и Г. Брукнер [33] и В. Saletu [34].

Имеется также положительный опыт использования актовегина на стадии деменции, причем как цереброваскулярной, так и нейродегенеративной этиологии. Поэтому данный препарат можно использовать в лечении деменции различной природы в качестве дополнения к базисной симптоматической терапии (мемантин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы) [35, 36].

У нашей пациентки на фоне терапии актовегином значительно улучшились результаты повторного нейропсихологического тестирования. Результат теста МоСА на втором визите достиг формальной нормы (26 баллов), существенно быстрее пациентка выполнила тест прокладывания пути, что свидетельствует о регрессе брадифрении. Одновременно положительная динамика зафиксирована в эмоционально-поведенческой сфере – показатель тревоги по Госпитальной шкале достиг формальной нормы. Сама пациентка отметила улучшение самочувствия, регресс неприятных ощущений в голове, уменьшение эмоциональной лабильности и раздражительности. Таким образом, лечение актовегином у данной пациентки было достаточно эффективным. Поэтому в случае необходимости этот препарат можно будет использовать у нее повторно.

В заключение следует отметить, что надлежащий контроль базисного сосудистого заболевания в сочетании с обоснованной патогенетической нейротропной терапией значительно увеличивает вероятность стабилизации клинического состояния при ХИМ и повышает качество жизни пациентов с данным заболеванием.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина, 1975. /Vascular diseases of the nervous system. Under the editorship of Schmidt EV. M.: Medicine, 1975.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. /Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Cerebrovascular pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. M.: Medicine, 1997.
3. Pantoni L, Garsia J. Pathogenesis of leukoariosis. *Stroke*, 1997, 28: 652-659.
4. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*, 2000, 6:11-15. /Martynov AI, Shmyrev VI, Ostroumova OD, et al. Features of cerebral white matter lesions in elderly patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Meditsina*, 2000, 6: 11-15.
5. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). М., 2003: 231-302. /Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In the book: Nervous system diseases. A guide for practitioners. Yakhno NN, Shtulman DR (ed.). M., 2003: 231-302.
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2012, 5: 40-46. /Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: an anachronism or clinical reality? *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*, 2012, 5: 40-46.
7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium Medicum*, 2007, 8: 72-79. /Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: current understanding of the mechanisms of development and treatment. *Consilium Medicum*, 2007, 8: 72-79.
8. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврол. журн.*, 2001, 6(3): 10-19. /Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data with dyscirculatory encephalopathy. Message 2: Cognitive impairment. *Nevrol. Zhurn.* 2001.6 (3): 10-19.
9. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*, 2000, 54: 447-451.
10. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In T.Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz, 2002: 9-26.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2005, 105(2): 13-17. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Moderate cognitive impairment syndrome in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrol. i Psikiatr. im. S.S. Korsakova* 2005, 105 (2): 13-17.
12. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50. /Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskyy Zhurnal*, 2007, 12 (5): 45-50.
13. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2003; 2: 89-98.
14. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*, 2004, 2: 30-35. /Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Mild and moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskyy Zhurnal*, 2004, 2: 30-35.
15. Van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F et al. (LADIS Study Group). Small Vessel Disease and General Cognitive Function in Nondisabled Elderly. The LADIS Study. *Stroke*, 2005, 36: 2116-2120.
16. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*, 2002; 1: 426-36.
17. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014: 192. /Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M.: Remedium Group, 2014: 192.
18. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: руководство для врачей. М.: Медпресс-информ, 2011: 264. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarayan EA. Dementia: a guide for practitioners. M.: Medpress-inform, 2011: 264.
19. Шварева И.С., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Головные боли при гипертонической болезни. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*, 2002, 8: 4-10. /Shvareva IS, Alekseev VV, Yakhno NN. Headaches attributed to hypertension. *Biomeditsinskyye Tekhnologii i Radioelektronika*, 2002, 8: 4-10.
20. Алексеев В.В., Шварева И.С., Парфенов В.А., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*, 2001, 5: 3-9. /Alekseev VV, Shvareva IS, Parfenov VA, Ryzhak AA. Headache in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2001, 5: 3-9.
21. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, - 2106, 8(4): 32-37. /Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, - 2106, 8 (4): 32-37.
22. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврол. журн.*, 2001, 6(2): 10-16. /Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in dyscirculatory encephalopathy. Message 1: motor impairment. *Nevrol. Zhurn.* 2001. 6 (2): 10-16.
23. Дамулин И.В., Брызжакина В.Г., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление. *Неврол. журн.*, 2004, 4: 13-18. /Damulin IV, Bryzhakhina VG, Yakhno NN. Gait and balance disorders in dyscirculatory encephalopathy. Clinical neuropsychological and MRI comparison. *Nevrol. Zhurn.* 2004, 4: 13-18.
24. Sudo FK, Amado P, Alves GS et al. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*, 2017 December; 11(4): 371-380.
25. Foster V, Oakley AE, Slade JY et al. Pyramidal neurons in the prefrontal cortex in post-stroke, vascular and other age-related dementias. *Brain*, 2014, 137: 2509-2521.
26. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanism linking vascular disease and depression. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 963-974.
27. Elmlinger MW, Kriebel M, Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuro-molecular Med.*, 2011, 13: 266-274.
28. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of microvascular endothelium in human skin. *Microvascular research*, 2012, 84: 86-92.
29. Guekht AB, Skoog I, Edmondson S et al. ARTEMIDA trial (a randomized trial of efficacy 12 months international double blind actovegin). A randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in post-stroke cognitive impairment. *Stroke*, 2017, 48(5): 1262-1270.
30. Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений актовегином у больных гипертонической болезнью. *Мед. Алфавит*, 2012, 4: 4-8. /Ostroumova OD. Use of Actovegin for the correction of cognitive impairment in hypertensive patients. *Med. Alfavit*, 2012, 4: 4-8.
31. Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д., Рошина И.Ф., Калын Я.Б., Михайлова Н.М. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. *Психиатрия*, - 2009, 1: 37-50. /Gavrilova SI, Selezneva ND, Roshchina IF, Kalyn YB, Mikhailova NM. Study of the efficacy and safety of Aktovegin in elderly patients with a mild cognitive impairment syndrome of cerebrovascular origin. *Psykhiatriya*, 2009, 1: 37-50.
32. Oswald WD, Steyer W, Oswald B, Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistungens als imdikator fur die klinishe wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind studie mit Actovegin. *Z. Gerontopsychol Psychiatr*, 1991, 4: 209-220.
33. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин форте (двойное слепое плацебо контролируемое исследование). *ПМЖ*, 2002, 10(12-13): 543-546. /Jansen V, Bruckner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using Actovegin Forte pills (double-blind, placebo-controlled study). *PMJ*, 2002, 10 (12-13): 543-546.
34. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials. *Neuropsychobiol.*, 1990-1991, 24: 135-145.
35. Херман В.М., Бон-Щелчевский В.Дж., Кунту Г. Инфузионная терапия актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мульти-инфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебо контролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара). *ПМЖ*, 2002, 10(15): 658-663. /Herman VM, Bon-Schelchevsky VI, Kuntu G. Actovegin infusion therapy in patients with primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia (Results of prospective placebo-controlled double-blind study in hospitalized patients). *PMJ*, 2002, 10 (15): 658-663.
36. Kanowski S, Kinzler E, Lehman E et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiat.* 1995, 28: 125-133.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Захаров Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Вахнина Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Е.В. КОСТЕНКО¹, М.А. ЭНЕЕВА²¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва² ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», Москва

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ:

патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии

В статье представлен современный взгляд на патогенетические механизмы цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Отмечено, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о существовании различных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга и их клинических проявлений. На основании опыта и результатов собственных исследований сделан вывод о том, что терапевтические стратегии у пациентов с ЦВБ должны учитывать многообразие клинических проявлений, существование разнообразных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга, особенности течения заболевания, гетерогенность патогенетических механизмов и факторов риска, а также мультиморбидность пациентов. Обсуждаются вопросы применения препарата Вазобрал при ЦВБ.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная болезнь, микроангиопатия, Вазобрал.

Е.В. KOSTENKO¹, М.А. ENEEVA²¹ Pirogow City Clinical Hospital, Moscow² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC HETEROGENEITY AND THERAPEUTIC STRATEGIES

The article presents a modern view of the pathogenic mechanisms of cerebrovascular diseases. It was observed that currently available data indicate the existence of different variants of ischemic lesions of the brain and their clinical manifestations. Based on the available data and the results of our own studies, it is concluded that therapeutic strategies in patients with CVD should take into account the variety of clinical manifestations, the existence of various options for ischemic lesions of the brain substance, especially the course of the disease, heterogeneity of pathogenetic mechanisms and risk factors, as well as multi-morbidity of patients. Discusses the use of the drug Vazobral in CVD.

Keywords: chronic cerebrovascular disease, microangiopathy, Vazobral.

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) наносят ущерб здоровью населения вследствие широкой распространенности и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения хроническая недостаточность мозгового кровообращения в основном обусловлена поражением мелких мозговых артерий (микроангиопатией) и, как следствие, развитием мелких лакунарных инфарктов и поражением белого вещества [2]. Данная патология вызвана медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга (ГМ) с постепенно нарастающими разнообразными морфофункциональными изменениями.

Терминология хронических ЦВБ, применяемая отечественными и зарубежными специалистами, различается, в то время как подходы к диагностике и лечению ЦВБ общие. В отечественной литературе используются термины «дисциркуляторная энцефалопатия», «ишемическая болезнь головного мозга», «ангиоэнцефалопатия». Для этих состояний характерным является диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарушением гемодинамики, имеющее хроническое прогрессирующее течение, на фоне которого могут развиваться эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических

атак (ТИА), инсультов. В МКБ-10 данные состояния нашли отражение в следующих рубриках: I65 – Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, приводящие к инфаркту мозга (имеется возможность более точного указания пораженного сосуда); I66 – Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга (также возможно уточнение локализации области стеноза или закупорки). Хронические ЦВБ могут быть классифицированы в зависимости от ведущего клинического синдрома: I67 – Другие цереброваскулярные болезни: I67.2 – Церебральный атеросклероз; I67.3 – Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия; I67.3 – Болезнь Бинсвангера; I67.4 – Гипертензивная энцефалопатия; I67.8 – Другие уточненные поражения сосудов мозга (острая цереброваскулярная недостаточность, ишемия мозга хроническая).

Распространенность хронической сосудистой патологии ГМ, прогрессивность течения, высокая степень инвалидизации пациентов определяют не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы терапии ЦВБ. Известно, что в основе поражения нейронов головного мозга лежит состояние, получившее название «оксидантный стресс». Он представляет собой избыточное внутриклеточное накопление свободных радикалов, активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ)

и избыточное накопление продуктов ПОЛ, усугубляющее перевозбуждение глутаматных рецепторов и усиливающее глутаматные эксайтотоксические эффекты. Под глутаматной эксайтотоксичностью понимают гиперстимуляцию медиаторами возбуждения NDMA-рецепторов N-метил-D-аспартата, провоцирующую дилатацию кальциевых каналов и, как следствие, массивное поступление кальция в клетки, с последующей активацией протеаз и фосфолипаз. Таким образом происходят снижение активности нейронов, изменение соотношения нейрон – глия, что в свою очередь приводит к снижению мозгового метаболизма [3]. Понимание патогенеза хронической ишемии мозга (ХИМ) необходимо для составления адекватного, комплексного и индивидуализированного плана лечения у данной категории пациентов.

Основными патогенетическими механизмами формирования ЦВБ являются снижение кровотока и нарушение микроциркуляции (из-за атеросклеротического поражения сосудов или гипертонической васкулопатии), изменение метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляция апоптоза, истощение антиоксидантных систем

Клинические особенности проявлений хронических ЦВБ включают следующие основные клинические синдромы: когнитивные нарушения, астенический синдром, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит, обусловленные диффузным прогрессирующим аноксическим повреждением белого вещества мозга. В основу современного подхода к патогенетическим вариантам ХИМ положены морфологические признаки: характер повреждения и преимущественная локализация. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопатический, или субкортикальный бинсвангеровский, вариант энцефалопатии. Вторым вариантом – лакунарный, с наличием множественных лакунарных очагов. Возможны смешанные патогенетические варианты развития заболевания. Диффузный вариант течения ХИМ чаще связан с повторными эпизодами ухудшения церебральной гемодинамики (неадекватная гипотензивная терапия, кровопотери, пароксизмальные формы нарушения сердечного ритма). Лакунарный вариант чаще всего обусловлен микроангиопатией (окклюзией мелких сосудов). Основными патогенетическими механизмами формирования ЦВБ являются снижение кровотока и нарушение микроциркуляции (из-за атеросклеротического поражения сосудов или гипертонической васкулопатии), изменение метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляция апоптоза, истощение антиоксидантных систем. Дефицит глюкозы и кислорода приводит к нарушению ионного баланса, угнетению энергетического метаболизма и синтеза белков, нейротрансмиттеров и других веществ, необходимых для нормального функционирования нервной ткани [3].

Пациенты, страдающие ХИМ, нуждаются в комплексном лечебно-реабилитационном подходе с целью уменьшения степени выраженности симптомов, активации социального и бытового функционирования, что значительно улучшает качество жизни больного и его родственников. Лечение ХИМ должно быть как патогенетическим, так и симптоматическим. Для правильного определения патогенетической стратегии лечения следует учитывать стадию заболевания и механизмы патогенеза, уровень коморбидности и наличие факторов риска.

Изучение факторов риска развития и прогрессирования ХИМ позволило выделить следующие патогенетические механизмы [3, 4]:

- нарушение процессов ауторегуляции церебральных артериальных сосудов с невозможностью поддержания адекватного уровня перфузии с последующими вторичными изменениями центральной гемодинамики (повышением периферического сопротивления, уменьшением минутного объема кровотока);
- сужение просвета сосудов головного мозга и, как следствие, развитие гемодинамических нарушений в местах стенозирования и патологической извитости артерий головы;
- изменения физико-химических свойств крови, отражающие степень их декомпенсации.

Известно, что синдром «обкрадывания» интракраниальных сосудов с перераспределением кровоснабжения в пользу ишемизированного участка мозга и последующими вторичными дисциркуляторными расстройствами в зоне анатомически измененной васкуляризации; возникновение неполноценности перфузии соответствующего бассейна при колебаниях системного артериального давления (АД); развитие недостаточности кровоснабжения при вертеброгенной патологии с увеличением выраженности сужения просвета сосуда также участвуют в формировании ХИМ.

Современное знание патоморфологических и биохимических изменений, формирующихся в центральной нервной системе в результате недостаточности мозгового кровообращения, помогает понять, что одной из составляющих патогенеза повреждения мозговой ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с инициированием каскада патофизиохимических реакций, которые приводят нейроны к гибели посредством некроза и апоптоза [4].

Факторы риска (ФР) принято подразделять на коррегируемые и некоррегируемые. К некоррегируемым ФР относятся: пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии и помочь предотвратить развитие болезни. Основными коррегируемыми ФР развития хронической ишемии являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Сахарный диабет, курение, алкоголь, ожирение, недостаточная физическая нагрузка, нерациональное питание — причины, приводящие к прогрессированию атеросклероза и ухудшению состояния

больного [5]. Лечение атеросклероза проводится по общепринятым схемам с применением статинов, в комплексе с коррекцией режима питания и образа жизни пациентов. Одним из самых значимых ФР поражения ГМ, особенно среди пациентов среднего и пожилого возраста, является артериальная гипертензия (АГ). ГМ представляет собой закономерный орган-мишень АГ, причем церебральное поражение часто опережает развитие патологии других органов-мишеней. С учетом высокой распространенности АГ диагностика и лечение ее неврологических осложнений – весьма актуальная для практической неврологии задача [5, 6]. Подбор антигипертензивных средств и порядок их назначения осуществляются врачом-терапевтом или врачом общей практики с учетом индивидуальных особенностей больных.

Патогенез хронической сосудистой мозговой недостаточности складывается из нарушений, связанных с ухудшением кровоснабжения головного мозга, и нейрометаболических расстройств. У таких пациентов отмечается деформация артериальных петель в мелких сосудах поверхности мозга, развивается атрофия мелких соединительных и перфорирующих артерий, что приводит к гипоксии мозга с последующей деструкцией и дегенерацией нейронов, ограничению возможностей ауторегуляции мозгового кровотока. В свою очередь, как уже было отмечено выше, хроническая гипоксия вызывает нарушения энергетического потенциала нейронов, снижение биосинтеза АТФ, АДФ, сдвиги в структурно-функциональном состоянии нейрональных мембран, ведет к развитию оксидативного стресса и далее к дистрофии и дегенерации нейронов, нарушению нейромедиаторного баланса и замыканию патологического круга [5, 6].

Одной из составляющих патогенеза повреждения мозговой ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с иницированием каскада патобиохимических реакций, которые приводят нейроны к гибели посредством некроза и апоптоза

Комплексная терапия ХИМ включает в себя назначение антиоксидантов, антиагрегантов, препаратов, оптимизирующих метаболизм мозга, вазоактивных препаратов. При наличии нейропсихологических нарушений (психозомоциональных расстройств, когнитивного дефицита) назначаются антидепрессанты, противодementные препараты и психотерапия [3, 4].

С учетом сложности патогенетических механизмов ХИМ терапия включает несколько основных направлений: нормализация системного, регионального и микроциркуляторного кровотока на разных уровнях сердечно-сосудистой системы с целью восстановления перфузии головного мозга; коррекция нарушенного метаболизма мозговой ткани; влияние на гемореологические свойства крови и систему гемостаза. Все эти стратегии лечения оказывают нейроцитопротективное действие, улучшая

перфузию мозговой ткани. В настоящее время возможности фармакологической коррекции клинических проявлений ХИМ довольно разнообразны, они позволяют использовать различные препараты, влияющие на все звенья патогенеза постишемического и постгипоксического повреждения нервной ткани [3–5].

Лечение и вторичная профилактика хронических расстройств мозгового кровообращения включают максимально возможное устранение факторов сердечно-сосудистого риска, строгий контроль АД, уровня глюкозы крови, коррекцию нарушений ритма сердца, систематическое применение антиагрегантов, статинов.

Лечение и вторичная профилактика хронических расстройств мозгового кровообращения включают максимально возможное устранение факторов сердечно-сосудистого риска, строгий контроль АД, уровня глюкозы крови, коррекцию нарушений ритма сердца, систематическое применение антиагрегантов, статинов

Распознавание причин и патогенетических особенностей ХИМ, выявление ФР дает возможность эффективного адресного лечения и предупреждения прогрессирования хронической патологии сосудов головного мозга и предполагает точное знание структурных, физиологических и клинических особенностей проявления заболевания. Это становится возможным благодаря системному подходу к изучению этиологии, патогенеза, клиники и современным методам терапии с применением эффективных лекарственных средств.

В лечении хронической сосудистой мозговой недостаточности ведущее место занимает фармакотерапия, эффективность которой наиболее высока при начальных проявлениях цереброваскулярной недостаточности (дисциркуляторной энцефалопатии I стадии), менее выражена при II стадии, а при III стадии весьма проблематична. Поэтому своевременная диагностика и раннее назначение комплексной терапии являются залогом успеха в лечении хронической сосудистой мозговой недостаточности. На этом этапе перед врачом справедливо возникает вопрос о выборе адекватного инструмента в реализации терапевтической концепции.

Терапия ХИМ должна основываться на определенных критериях, включающих понятия патогенетической и симптоматической терапии. Для правильного определения патогенетической стратегии лечения следует учитывать: стадию заболевания; ФР и патогенетические аспекты развития ЦВБ; наличие сопутствующих заболеваний и соматических осложнений; возраст и пол пациентов; необходимость восстановления количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализации нарушенных функций. В этой связи в комплексном лечении данной категории больных применяются следующие группы лекарственных препаратов: дезагрегантные, антигипертензивные и гиполипидемические, нейропротекторы, антиоксиданты и антигипоксанты, вазоактивные препараты [4–6].

Среди многочисленных средств фармакотерапевтического воздействия при хронической сосудистой мозговой недостаточности выбор препарата Вазобрал вполне обоснован. В состав препарата Вазобрал входят α -дигидроэргокриптин и триметилксантин (кофеин), обеспечивающие мультимодальность действия препарата и реализацию плейотропных эффектов. Дигидроэргокриптин блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы, стимулирует дофаминергические и серотонинергические рецепторы; кофеин повышает всасывание α -дигидроэргокриптина в кишечнике и оказывает стимулирующее влияние на центральную нервную систему. Комбинация этих двух действующих веществ позволяет реализовать вазодилатирующий ноотропный и антиоксидантный эффекты. Соединение двух веществ привело к удлинению периода полувыведения Вазобрала до 5,5 ч, при этом его терапевтическая концентрация в крови сохраняется более 12 ч. Прием препарата 2 р/сут, отсутствие значимых побочных эффектов обеспечивает высокий уровень комплаентности пациентов при применении препарата Вазобрал [4].

Позитивное влияние препарата Вазобрал на клинические проявления хронической сосудистой мозговой недостаточности (ХСМН) связывают с его воздействием на регуляцию тонуса мозговых сосудов, что ведет к улучшению микроциркуляции и нейропротективному эффекту. Способность препарата Вазобрал к улучшению церебрального кровотока, повышению метаболизма тканей мозга и устойчивости нейронов к гипоксии является самым важным из его эффектов [4].

Высокая эффективность препарата Вазобрал в лечении ХСМН подтверждена рядом клинических исследований.

Согласно проведенным исследованиям, доказана эффективность препарата Вазобрал при лечении головокружений сосудистого генеза. Так, было показано, что после 2-месячного курса терапии у пациентов, принимавших данный препарат, существенно уменьшилось головокружение, в меньшей степени – шум в ушах и гипоакузия [7]. Субъективное улучшение подтверждалось результатами объективной оценки вестибулярной функции (исчезновение или уменьшение вестибуловегетативных реакций при калорическом и вращательном исследованиях, тенденция к уменьшению выраженности гиперрефлексии).

При сравнительном анализе эффективности препарата Вазобрал и дигидроэрготоксина у пациентов с ХСМН выявлено, что положительный эффект на фоне терапии препаратом Вазобрал наступает быстрее и носит более значительный характер. Так, у больных было выявлено не только улучшение когнитивных функций, но и уменьшение выраженности субъективных неврологических нарушений (головной боли, головокружения) и астении [8].

Высказывается мнение о нейропротективных свойствах α -дигидроэргокриптина, что связывают с его способностью уменьшать образование свободных радикалов. Этот механизм действия аналогичен таковому у других лекарственных средств, обладающих нейропротективными свойствами. В то же время, детальных клинических исследований, в которых бы оценивалось нейропротективное действие α -дигидроэргокриптина при сосудистой

ВАЗОБРАЛ®

α -дигидроэргокриптин + кофеин

**ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ
С УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ
ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**



Доказанная годами эффективность и безопасность^{6,7}

Хорошая переносимость терапии^{7,8}

Удобство применения: по ½–1 таблетке 2 раза в день^{8,9}

- ✚ **Снижает** интенсивность и частоту приступов головокружения^{3,4}
- ✚ **Уменьшает** выраженность астении и головную боль^{1,2}
- ✚ **Улучшает** память и концентрацию внимания^{1,5}
- ✚ **Повышает** умственную и физическую работоспособность^{2,6}

ВАЗОБРАЛ® – РАСПУТАЕТ КЛУБОК СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

1. Babeau P, Serizet A et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésoylate de dihydroergokryptine et de caféine (vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence // Sem Hop Paris. 1986. 62. № 16: 1137–1142.

2. Berthoin P et al. Essai contrôle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire // La vie Médicale. 1983. Janvier, 1.

3. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических кохлеовестибулярных расстройств в возрастном аспекте // Справочник поликлинического врача. 2007. № 5.

4. Khalil R. et al. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors // La vie Médicale. 1990. V. 6: 233–240.

5. Аведикова А.С. и др. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 2.

6. Марченко И.В. Эффективность препарата Вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2002. № 4. С. 19–22.

7. П.Р. Камчатнов. Результаты применения препарата Вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10, 2011, стр. 70–72.

8. О.С. Левин. Эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10, 2014, стр. 25–29.

9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вазобрал, П N014499/02 от 28.10.2014.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Реклама

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, корп. 13, 3 этаж
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

деменции и болезни Альцгеймера, до настоящего времени не проводилось [9]. Препарат Вазобрал также используется при снижении умственной активности, нарушениях внимания и памяти вследствие хронической цереброваскулярной недостаточности [10].

Позитивное влияние Вазобрала на клинические проявления хронической сосудистой мозговой недостаточности (ХСМН) связывают с его воздействием на регуляцию тонуса мозговых сосудов, что ведет к улучшению микроциркуляции и нейропротективному эффекту

В экспериментальном исследовании Cahn et al. установили, что введение подопытным животным меченной радиоактивным изотопом глюкозы на фоне приема препарата приводит к значительному усилению мозгового кровотока в обоих полушариях и увеличению захвата глюкозы нейронами мозга [11]. В клиническом исследовании M. Le Poncin et al. показано, что назначение препарата Вазобрал способствует увеличению локального кровотока и метаболической активности в зоне ранее перенесенного инфаркта мозга, по результатам позитронно-эмиссионной томографии. В работе J. Rapin et al. доказана высокая эффективность препарата Вазобрал в повышении метаболизма ткани мозга, увеличении концентрации АТФ, АДФ, АМФ, снижении уровня катехоламинов, что обуславливает нейропротективный эффект препарата. Вероятно, указанные механизмы лежат в основе воздействия препарата на психоэмоциональные нарушения у этих пациентов, что отмечено в проведенном нами исследовании.

Немаловажно, что препарат Вазобрал обладает ноотропным эффектом, что проявляется в улучшении памяти и внимания, а также улучшает реологические показатели крови и микроциркуляцию. Доказано, что комбинация α -дигидрокriptина и кофеина снижает скорость агрегации эритроцитов и тромбоцитов, увеличивает число функционирующих капилляров, повышает плотность их стенки. К несомненным преимуществам препарата следует отнести двукратный прием, хорошую переносимость и отсутствие эффекта привыкания. Дозировка препарата может колебаться от 1 до 2 таб/сут, а длительность приема при необходимости – от 1 до 3 мес.

При изучении влияния препарата Вазобрал на психоэмоциональное состояние в работе А.С. Аведисовой показано статистически достоверное позитивное влияние препарата на самочувствие больных, их активность и настроение (по балльной оценке шкалы САН) [12].

В.В. Гудковой и соавт. (2007) проведено исследование по изучению эффективности препарата Вазобрал у пациентов, перенесших ишемический инсульт, были доказаны его эффективность и безопасность в остром периоде. При его применении не выявлено осложнений, в т. ч. и у лиц с геморрагической трансформацией инфаркта мозга (два случая), под его воздействием улучшаются вегетатив-

но-трофические нарушения в паретичных конечностях. В работе определены показания к назначению препарата Вазобрал в постинсультном периоде при наличии вегетативно-трофических нарушений в паретичных конечностях, сопутствующих нарушениях периферического кровообращения (артериальных и венозных), астено-депрессивных расстройствах [13].

На базе филиала № 7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ в 2007 г. проведено исследование, целью которого было изучение эффективности применения препарата Вазобрал в комплексной вторичной профилактике инсульта. В исследование были включены 60 больных с установленным диагнозом «последствия ишемического инсульта различной локализации», в т. ч. 37 женщин в возрасте 45–76 лет (средний возраст – 62,4 года) и 23 мужчины в возрасте 46–65 лет (средний возраст – 58,5 года). Давность перенесенного инсульта колебалась у мужчин от 1 до 16 мес., составляя в среднем 5,16 мес., у женщин – от 2 до 11 мес., в среднем 5,5 мес., преобладали больные в возрасте 50–60 лет (83,3%). Средняя продолжительность заболевания составила $5,48 \pm 2,1$ мес. По подтипам ишемического инсульта больные, включенные в исследование, распределились следующим образом: атеротромботический – 38%, кардиоэмболический – 24%, гемодинамический – 18%, лакунарный – 20%. У больных, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь: в 64,5% случаев в контрольной группе (21 пациент) и в 67,5% случаев в основной группе (22 пациента).

По завершении исследования при объективной оценке неврологического статуса у 30 больных по окончании курса лечения отмечен постепенный регресс двигательных и чувствительных расстройств, головных болей, головокружения, сердцебиения, шума в ушах, дистальных парестезий [14].

Уменьшение или исчезновение соматовегетативных расстройств (головокружение, головная боль, сердцебиение, онемение конечностей и т. д.) авторы связывают с вегетостабилизирующим эффектом препарата, который реализуется посредством положительного действия препарата Вазобрал на симпатическую нервную систему при снижении активности парасимпатической системы, что приводит к усилению пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса сосудов и венозного оттока.

Нежелательные явления на фоне терапии препаратом Вазобрал встречаются редко, не носят выраженного характера и не требуют отмены препарата. В основном это преходящая тошнота, редко – рвота и диспепсические явления [14, 15]. Частота возникновения побочных эффектов в группе больных, получавших терапию препаратом Вазобрал, и в группе плацебо была одинаковой, а по некоторым данным – даже ниже в группе исследуемого препарата. О хорошей переносимости препарата Вазобрал свидетельствуют клинические исследования по оценке результатов лечения более 6 тыс. больных. Безопасность терапии препаратом Вазобрал оценивалась с учетом влияния на сердечно-сосудистую систему и риска нежелательных явлений. Серьезных

нежелательных явлений, связанных с терапией препаратом Вазобрал, зарегистрировано не было. Оптимальный режим терапии — по 1 таблетке, содержащей 4 мг дигидроэргокриптина и 40 мг кофеина, 2 р/сут был назначен большинству пациентов — 96%. По решению лечащего врача уменьшенная доза (по 1/2 таблетки 2 р/сут) использовалась у 4% пациентов. В ходе исследования у больных произошло достоверное снижение уровня общего холестерина в плазме крови — на 6,5% от исходного, остальные биохимические и клинические показатели существенно не изменились [15].

Таким образом, терапевтические стратегии у пациентов с ЦВБ должны учитывать многообразие клинических проявлений, существование разнообразных вариантов ишеми-

ческого поражения вещества головного мозга, особенности течения заболевания, гетерогенность патогенетических механизмов и ФР, а также мультиморбидность пациентов с ЦВБ.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Вазобрал в лечении ХСМН, что в сочетании с хорошей переносимостью, низким числом побочных эффектов позволяют рекомендовать препарат к широкому применению на амбулаторном и стационарном этапах помощи больным с данной патологией.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.В., Репина В.В. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата адантол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(3): 20-24. /Vorobieva OV, Repina VV. Open comparative observational study of the effectiveness and safety of adanтол in the treatment of anxiety-asthenic disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (3): 20-24.
2. Воробьева О.В., Русая В.В. Фармакотерапия тревожных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(13): 49-54. /Vorobieva OV, Rusaya VV. Pharmacotherapy of anxiety disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (13): 49-54.
3. Komaba Y. et al. Impaired Neurovascular Coupling by Transhemispheric Diaschisis in Rat Cerebral Cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004, 24: 713-719.
4. Чуканова Е.И. Хроническая ишемия мозга: возможности использования препарата Вазобрал. *Фарматека*, 2009, 7: 54-58. /Chukanova EI. Chronic cerebral ischemia: the possibility of using Vasobral. *Pharmateka*, 2009, 7: 54-58.
5. Путилина М.В. Хроническая ишемия головного мозга. *Лечащий врач*, 2015, 6: 66-72. /Putilina MV. Chronic cerebral ischemia. *Lechashchy Vrach*, 2015, 6: 66-72.
6. Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*, 2016, 18 (2): 112-117. /Vakhnina NV. Differential diagnosis of neurological disorders in patients with arterial hypertension. *Consilium Medicum*, 2016, 18 (2): 112-117.
7. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; 287. /Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Cerebral pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. M.: Medicine, 1997; 287.
8. Дамулин И.В. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты нейрогериатрии. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 5: 73-78. /Damulin IV. Some diagnostic and therapeutic aspects of neurogeriatrics. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2007, 5: 73-78.
9. Schneider LS, Olin JT. Hydergine. In: Evidencebased Dementia Practice. Ed. by N Qizilbash et al. Oxford. 2002; 526-530.
10. Замерград М.В. Дифференциальный диагноз и лечение спонтанного рецидивирующего головокружения. *Справочник поликлинического врача*, 2016, 1: 32-35.
11. Cahn R, Borzeix MG, Legeai J. The effects of dihydroergocryptine on the neurological and enzyme disorders induced by cerebral ischemia in rats. *Resuscitation*, 1989; 18(1): 37-48.
12. Аведисова А.С., Файзуллоев А.А., Бугаева Т.П. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом. *Клиническая фармакология и терапия*, 2004, 13(2): 42-47. /Avedisova AS, Fayzullov AA, Bugaeva TP. Dynamics of cognitive functions in patients with emotionally labile disorders of vascular genesis on the background of Vasobral therapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2004, 13 (2): 42-47.
13. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта: место комбинированного препарата Вазобрал. *Consilium Medicum*, 2007, 8(8): 692-696. /Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kirilchenko TD, et al. Early rehabilitation of post-stroke patients. *Consilium Medicum*, 2007, 8 (8): 692-696.
14. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Ганжула П.А. и др. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта: место комбинированного препарата Вазобрал. *Consilium Medicum*, 2007, 2(2): 93-96. /Batysheva TT, Kostenko EV, Ganzhula PA, et al. A comprehensive program of secondary prevention of stroke: role of the combined drug Vasobral. *Consilium Medicum*, 2007, 2 (2): 93-96.
15. Камчатнов П.Р. Результаты применения препарата Вазобрал у пациентов с хроническим расстройством мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2011, 10: 70-72. /Kamchatnov PR. The results of administration of Vasobral in patients with chronic cerebrovascular disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2011, 10: 70-72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Костенко Елена Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Энеева Малика Ахматовна – к.м.н., заведующая неврологическим отделением ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», Москва, Россия

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

В ФОКУСЕ – НИМЕСУЛИД

В статье представлены данные проведенного анкетирования врачей Челябинска по вопросам применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Обсуждены основные показания к их применению. Рассмотрены ключевые вопросы выбора лекарственных препаратов из группы НПВП с учетом эффективности, безопасности и области применения. Представлены данные последних научных исследований, проведенных в России и за рубежом, по вопросам эффективности, безопасности, эпидемиологии применения НПВП и парацетамола.

Ключевые слова: болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), нимесулид.

G.G. KETOVA, V.O. BARYSHEVA

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THERAPEUTIC PRACTICE: NIMESULIDE IN FOCUS

The article presents the findings of questionnaire-based survey on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs conducted by the Chelyabinsk practitioners. It discusses the main indications for use of NSAIDs. The authors outline the key issues of the choice of drugs from the NSAID group, taking into account efficacy, safety and area of intended use. They also present the findings of the latest research studies conducted in Russia and abroad on the issues of efficacy, safety, epidemiology of the use of NSAIDs and paracetamol.

Keywords: pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), nimesulide.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. За последние 30 лет количество НПВП значительно возросло, и в настоящее время данная группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся особенностями действия и применения.

Первый природный аналог НПВП, салицилат натрия, содержащийся в экстракте коры ивы, вошел в клиническую практику более 200 лет назад (Э. Стоун, 1829 г.) и в течение длительного времени оставался почти единственным средством против боли и лихорадки. Первый синтетический НПВП – ацетилсалициловая кислота – появился на рубеже XIX–XX вв. и в течение 50 лет, до открытия глюкокортикоидов, оставался единственным средством, подавляющим воспаление. Токсичность высоких (противовоспалительных) доз ацетилсалициловой кислоты стала стимулом для разработки новых, не салицилатных, НПВП. Первые из них – фенилбутазон, затем индометацин – стали широко применяться в клинической практике в 50–60-х гг. прошлого века. Вскоре появились производные пропионовой (ибупрофен, кетопрофен), фенилуксусной (диклофенак) и эноликовой (пироксикам) кислот. С тех пор НПВП стабильно применяются в терапии заболеваний, сопровождающихся болью или воспалением.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ НПВП

По данным Жураховской Д.В. и соавт. (2014), анализ Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) показал, что общий ассортимент НПВП составляет 566 торговых названий (ТН) с учетом производителя и лекарственных форм (ЛФ) (без учета формы выпуска). Исследуемая группа лекарственных средств представлена 29 международными непатентованными наименованиями (МНН), 3 из которых встречаются только в комбинированной форме. Всего зарегистрировано 39 различных комбинаций НПВП с другими лекарственными средствами, которые составляют 22,1% от всех ТН исследуемой группы. Наибольшую долю среди всех НПВП, включенных в ГРЛС, занимают препараты диклофенака (21,9%), метамизола натрия (14,7%), ацетилсалициловой кислоты (12,7%), ибупрофена (9,7%), мелоксикама (8,1%), кетопрофена (8,0%) и нимесулида (4,1%) [1].

НПВП производят более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира. В РФ 69 фирмами производится 15 МНН и 19 комбинаций НПВП с другими лекарственными средствами, что соответствует 244 ТН, с учетом производителя и ЛФ. Таким образом, на долю отечественных препаратов приходится 43,1% рынка НПВП. Большая часть импортных препаратов произведена в странах Азии (15,0%), в основном в Индии, странах Западной (15,9%), Восточной (12,4%) и Южной (12,0%) Европы, преимущественно в Германии, Болгарии, Италии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВП

В общетерапевтической практике НПВП используются в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний:

- при острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты, неспецифическая боль в спине, при подагре и других метаболических артропатиях, локальном воспалении мягких тканей ревматического характера (тендиниты, тендовагиниты, бурситы) и др.;
- при острых травмах и иных состояниях, сопровождающихся болью, связанной с повреждением или острым воспалением (и при стоматологических заболеваниях);
- в периоперационном периоде (как компонент анестезиологического пособия);
- при почечной и билиарной колике;
- при головной боли напряжения и мигрени;
- при боли, связанной с онкологическими заболеваниями (как компонент паллиативной обезболивающей терапии);
- при боли, связанной с гинекологическими заболеваниями, дисменореей.

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП

Согласно анатомо-терапевтической классификации НПВП подразделяются на средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат:

- M01. Противовоспалительные и противоревматические средства.
- M01A. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.
- M01AA. Бутилпиразолидины.
- M01AB. Производные уксусной кислоты и родственные соединения.
- M01AB01. Индометацин.
- M01AB05. Диклофенак.
- M01AB08. Этодолак.
- M01AB15. Кеторолак.
- M01AB55. Диклофенак, комбинации.
- M01AC. Оксикамы.
- M01AC01. Пироксикам.
- M01AC02. Теноксикам.
- M01AC06. Мелоксикам.
- M01AE. Производные пропионовой кислоты.
- M01AE01. Ибупрофен.
- M01AE02. Напроксен.
- M01AE03. Кетопрофен.
- M01AE11. Кислота тиапрофеновая.
- M01AE51. Ибупрофен, комбинации.
- M01AG. Фенаматы.
- M01AG01. Кислота мефенамовая.
- M01AH. Коксибы.
- M01AH01. Целекоксиб.

M01AX. Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства.

- M01AX01. Набуметон.
- M01AX02. Кислота нифлумовая.
- M01AX04. Азапропазон.
- M01AX17. Нимесулид.
- M01AX22. Морнифлумат.

Для практического врача более приемлема классификация по селективности.

НПВП подразделяются на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только циклооксигеназу (ЦОГ)-2, но и ЦОГ-1, играющую большую роль в поддержании ряда важных функций человеческого организма, в частности устойчивости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Эта особенность определяет существенное различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. Селективными ЦОГ-2-ингибиторами (для которых в англоязычной литературе существует название «коксибы», от аббревиатуры «COX- 2 inhibitor») являются два препарата – целекоксиб и эторикоксиб. Несколько НПВП объединены в отдельную группу препаратов с преимущественной селективностью в отношении ЦОГ-2 – мелоксикам, этодолак и нимесулид. Эти лекарственные препараты оказывают преимущественное (но не селективное) влияние на ЦОГ-2 и вызывают меньшее число ЖК-осложнений, чем традиционные противовоспалительные препараты. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП [2].

Перед практическим врачом постоянно стоит вопрос о рациональном использовании НПВП с учетом безопасности и эффективности.

Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское кардиологическое общество, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация междисциплинарной медицины, Российская ассоциация паллиативной медицины разработали клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» (2015). Согласно этим рекомендациям, основные положения относительно эффективности НПВП следующие (данные рандомизированных клинических исследований и соответствующего метаанализа):

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (1a).
2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз препаратов позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие (1b).

В России имеется исключительное разнообразие НПВП (19 непатентованных наименований). При этом активная рекламная кампания со стороны фирм-производителей и обилие недостаточно достоверной информации могут создавать у врачей ошибочное

представление о клинических достоинствах тех или иных НПВП. Следует отметить недостаток объективных данных о реальной ситуации с лекарственными осложнениями, поскольку система централизованного сбора информации о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств, в т. ч. НПВП, работает не вполне эффективно. При этом в России не проводились собственные эпидемиологические исследования, направленные на изучение реального риска развития серьезных осложнений на фоне приема различных НПВП.

Нами было проведено анкетирование 70 практических врачей Челябинска с целью оценки знаний клинической фармакологии НПВП. Была разработана анкета, включавшая в себя 15 вопросов с вариантами ответов по различным аспектам выбора и назначения НПВП и общие вопросы, касающиеся стажа, специальности и места работы (поликлиника или стационар) анкетированных. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ.

Большинство врачей (67,5%), принявших участие в анкетировании, имели стаж работы более 15 лет. Среди респондентов преобладали терапевты и врачи общей практики. Более половины респондентов (78,6%) работали в поликлинике.

Все врачи, участвовавшие в анкетировании, в своей практике часто назначали лекарственные препараты из группы НПВП. На вопрос: «Есть ли в группе НПВП рецептурные препараты?» – 96,8% ответили, что есть, но не смогли назвать их МНН и ТН. К рецептурным препаратам были отнесены лекарственные формы для внутримышечного и внутривенного введения.

Согласно данным инструкций по медицинскому применению на лекарственные препараты, в группе НПВП есть препараты как безрецептурного отпуска, так и рецептурного. Причем необходимость рецептурного бланка зависит не только от активной субстанции, но и от формы выпуска, производителя и дозировки.

Так, например, лекарственный препарат Налгезин (МНН напроксен, 275 мг, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) относится к безрецептурным препаратам, а Налгезин форте (МНН напроксен, 550 мг, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) или Напроксен-Акри (МНН напроксен, 250 мг, ОАО «АКРИХИН», Россия) отпускается по рецепту.

Кетопрофен в форме геля (Кетонал, «Лек д.д., Словения; Фастум-Гель, «А.Менарини Индустриэ Фармачеутике Риунитэ С.р.Л.», Италия; Кетопрофен-Тева, «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд», Израиль) или аэрозоля для наружного применения (Артрозиле, «Домпе Фармачеутиче С.п.А.», Италия) отпускается без рецепта, а его таблетированные (Кетонал, МНН кетопрофен, 100 мг, «Лек д.д., Словения, Фламадекс, МНН кетопрофен, 25 мг, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), инъекционные формы (Кетонал, МНН кетопрофен, 50 мг/мл, «Лек д.д., Словения, Артрум, МНН кетопрофен, 50 мг/мл, ОАО «Биосинтез», Россия) или суппозитории (ОКИ, МНН кетопрофен, 160 мг, «Домпе Фармачеутиче С.п.А.», Италия) – по рецепту.

В случае нимесулида, к безрецептурным формам также относятся формы для наружного применения (гель Найз, ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Индия), а формы для перорального приема (Нимесил, «Берлин-Хеми АГ», Германия; Найз, ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия) – к рецептурным. При этом, например, гель для наружного применения Сулайдин («Эксэлтис Хелскеа С.Л.», Испания) отпускается по рецепту.

По результатам анкетирования большинство врачей при выборе лекарственного препарата из группы НПВП руководствуются его эффективностью (90,1%), безопасностью и побочными эффектами (88,2%), скоростью наступления эффекта и его продолжительностью (66,8%), ценой препарата (88,4%) и личным опытом применения (55,1%).

В качестве наиболее часто назначаемых МНН из числа неселективных НПВП анкетированные указали диклофенак натрия (82,2%), кеторолак (62,3%), ибупрофен (35,4%), ацеклофенак (15,5%), из селективных – нимесулид (83,4%), мелоксикам (66,8%) и эторикоксиб (1,2%).

Мы попросили указать наиболее часто рекомендуемые ТН препаратов. Были названы: Вольтарен (МНН диклофенак, «Новартис Консьюмер Хелс С.А.», Швейцария), Кетонал (МНН кетопрофен, «Лек д.д., Словения), Нурофен (МНН ибупрофен, «Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд», Великобритания), Миг (МНН ибупрофен, «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», Германия), Нимесил (МНН нимесулид, «Берлин-Хеми АГ», Германия), Найз (МНН нимесулид, ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия), Мовалис (МНН мелоксикам, «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ», Германия).

Врачи хорошо осведомлены о неблагоприятных побочных эффектах этой фармакотерапевтической группы. Возможность развития гастроэнтерологических, гематологических, гепатотоксических и аллергических нежелательных эффектов отметили практически все респонденты (99,9%). Пациентам с патологией ЖКТ респонденты чаще (55,8%) рекомендуют селективные НПВП. Из группы селективных НПВП чаще назначался нимесулид.

Наши результаты подтверждают данные Каратеева А.Е. и соавт. (2007) о том, что наиболее популярным НПВП в России является нимесулид [3, 4].

Нимесулид – эффективное средство для купирования острой боли. Благоприятный профиль безопасности нимесулида определяется совокупностью его фармакологических и физико-химических свойств. В отличие от других НПВП, имеющих кислую реакцию, рКа нимесулида близка к нейтральной. Щадящему действию на слизистую оболочку ЖКТ способствуют также сохранение активности ЦОГ1, которая подавляется лишь в небольшой степени, контроль высвобождения гистамина и его действия на выработку кислоты, снижение уровня реактивных кислородных радикалов, которые вырабатываются при воспалении слизистой оболочки, индуцированном *Helicobacter pylori* [5].

С другой стороны, благодаря своим химическим свойствам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в концентрации большей, чем в плазме крови [6, 7].

Нимесулид отличается высокой биодоступностью. Уже через 30 мин после приема внутрь его концентрация в крови составляет 25–80% от максимального уровня и отмечается обезболивающий эффект. Пик концентрации препарата и, соответственно, максимальное анальгетическое действие достигаются через 1–3 часа.

В Российской Федерации в ГРЛС зарегистрировано большое количество ТН и форм выпуска. Для системного применения: таблетки, в том числе диспергируемые в полости рта, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, суспензия для приема внутрь.

Следование больного врачебным предписаниям является большой проблемой в современной медицине. Приверженность пациентов к выполнению врачебных предписаний сегодня достаточно низкая: как минимум 45% пациентов не выполняют рекомендации, тогда как отрицательные последствия этого ни у кого не вызывают сомнений. Несоблюдение назначений приводит к серьезным медицинским последствиям. Нарушение пациентом режима терапии существенно снижает эффективность лечения, и, как следствие, состояние больного не меняется, или же болезнь продолжает прогрессировать.

По мнению большинства респондентов, для обеспечения приверженности лекарственной терапии большое значение имеет лекарственная форма препарата и удобная схема применения. В настоящее время наибольший интерес представляют лекарственные препараты в виде одноразовых пакетиков-саше (от *лат.* *saccus* – мешок, пакетик; *фр.* *sachet* – мешок, сумка) с порошком для приготовления суспензии.

Препарат Нимесил выпускается в форме гранул для приготовления суспензии, которая предназначена для приема внутрь. Это светложелтый зернистый порошок с апельсиновым запахом. В инструкции по применению указано, что Нимесил принимают внутрь по 1 пакетик (100 мг нимесулида) 2 р/сут. Препарат рекомендуется принимать после еды. Содержимое пакетика высыпают в стакан и растворяют примерно в 100 мл воды комнатной температуры. Приготовленный раствор хранению не подлежит.

В некоторых работах было показано, что нимесулид может подавлять механизмы, определяющие прогрессирование дегенерации суставного хряща, лежащей в основе развития остеоартроза [8, 9].

Имеются также сообщения о способности нимесулида увеличивать синтез компонентов хрящевого матрикса и подавлять апоптоз хондроцитов, что также может благоприятно влиять на состояние хрящевой ткани больных остеоартрозом [10].

Сравнение эффективности нимесулида и напроксена при остеоартрозе коленных и тазобедренных суставов и их переносимости, произведенное в двойном слепом исследовании после 6 и 12 месяцев наблюдения, показало достоверное уменьшение боли при применении данных препаратов. Существенных различий по эффективности между ними не отмечалось, но нимесулид реже вызывал НПР со стороны ЖКТ [11].

При сравнении применения нимесулида и рофекоксиба у пациентов с артрозом коленных суставов было установлено, что нимесулид дает более быстрый обезболивающий эффект [12].

T. Pohjolainen et al. в течение 10 дней проводили лечение 104 пациентов с острой болью в нижней части спины [13]. Больные получали нимесулид по 100 мг 2 раза в день или ибупрофен по 600 мг 3 раза в день. В обеих группах на фоне проводимой терапии наблюдалось достоверное уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных. После 10 дней лечения нимесулид обеспечивал достоверно более благоприятную динамику данных показателей, чем ибупрофен. Нимесулид также более эффективно увеличивал подвижность позвоночника.

Хотя в последние годы возникают вопросы относительно безопасности нимесулида, эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительное соотношение пользы/риска нимесулида при лечении некоторых форм острой боли. Было отмечено, что риск развития тяжелых НПР со стороны печени при использовании НПВП низок, а частота повреждения печени при приеме нимесулида аналогична таковой при применении других НПВП. Члены международной консенсусной группы заключили, что нимесулид при надлежащем применении, благодаря быстрому началу обезболивающего действия и положительному соотношению пользы/риска, является эффективным и безопасным препаратом для лечения различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли [14].

Риск осложнений со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира. Вместе с тем в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показано существенных различий в гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы, например диклофенака и ибупрофена [15].

Связь между приемом НПВП и развитием острой печеночной недостаточности (ОПН) была изучена на основании информации о лицах, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза (2005–2007 гг., n = 9479). НПВП оказались причиной этого осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192. Оценка относительного риска развития ОПН показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности диклофенаку и кетопрофену [16].

Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [17, 18].

Таким образом, высокая скорость развития и выраженность анальгетического, противовоспалительного эффекта в сочетании с хорошей переносимостью позволяет использовать нимесулид при лечении острой и хронической боли и определяет возможность его применения в течение длительного времени, в том числе у больных с сопутствующей патологией ЖКТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [19].

Личный опыт позволяет авторам данной статьи утверждать, что за все время назначения препарата Нимесил (МНН нимесулид) у пациентов не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного побочного эффекта, в том числе и проявлений гепатотоксичности, при этом отмечалась высокая скорость наступления обезболивающего эффекта.

Клинический случай применения препарата Нимесил (МНН нимесулид):

Пациентка, 58 лет, страдает гипертонической болезнью, в связи с чем принимает антигипертензивную терапию – препараты амлодипин и биспролол.

Отметила появление острой боли в спине, в связи с чем обратилась в аптеку. По совету провизора приобрела лекарственный препарат диклофенак в таблетках. На фоне приема отметила повышение артериального давления

до 160/100 мм рт. ст., в связи с чем обратилась к терапевту. Далее была направлена на консультацию к клиническому фармакологу для оценки риска лекарственных взаимодействий. Согласно инструкции по медицинскому применению на лекарственный препарат диклофенак, применение его совместно с антигипертензивными препаратами уменьшает эффективность последних.

С учетом лекарственных препаратов, применяемых пациенткой, диклофенак был заменен на нимесулид, который не снижает эффективность бета-блокаторов и антагонистов кальция. На фоне смены терапии давление нормализовалось, болевой синдром был также купирован.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. *Современные проблемы науки и образования*, 2014, 2: (электронный доступ: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12853>, 16.09.18). /Zhurakhovskaya DV, Loskutova EE, Vinogradova IA. Marketing analysis of the pharmaceutical non-steroidal anti-inflammatory drug market at the regional level. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2014, 2: (electronic access: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12853>, 16.09.18).
- Шварц Г.Я. Фармакогенетические особенности метаболизма современных НПВП и риск гастроинтестинальных осложнений. *Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия*, 2010, 1(1): 65-70. /Schwartz GYa. Pharmacogenetic features of the metabolism of modern NSAIDs and the risk of gastrointestinal complications. *Lekarstvennye Sredstva: Prikladnaya Farmakologiya i Personalizirovannaya Farmakoterapiya*, 2010, 1(1): 65-70.
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешанная оценка? *Consilium medicum*, 2007, 9: 60-64. /Karateev AE, Barskova VG. Safety of nimesulide: emotions or weighted estimate? *Consilium Medicum*, 2007, 9: 60-64.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ*, 2001, 15: 6-8. /Nasonov EL. Efficacy and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nimesulide: new data. *RMJ*, 2001, 15: 6-8.
- Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Возможности использования НПВП в клинической практике: фокус на нимесулид. *Медицинский Совет*, 2017, 17: 124-131. /Olyunin YuA, Nikishina NYu. Possibilities of using NSAIDs in clinical practice: focus on nimesulide. *Meditinsky Sovet*, 2017, 17: 124-131.
- Rainsford K. Nimesulide -- a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(6): 1161-70.
- Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 2006, 14(3-4): 120-37.
- Manicourt DH, Bevilacqua M, Righini V, Famaey JP, Devogelaer JP. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metallopeptinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis. *Drugs R D*, 2005, 6(5): 261-271.
- Kullich WC, Niksic F, Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002 Jul, 128: 24-29.
- Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 2002 Jun, 26(3): 139-142.
- Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, Lehnhardt K, Macciocchi A, Moresino C, Pawlowski C. Doubleblind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*, 2001 Oct, 55(8): 510-514.
- Herrera JA, González M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Am J Ther*, 2003 Nov-Dec, 10(6): 468-472.
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000 Jun 15, 25(12): 1579-1585.
- Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*, 2016, 2: 83-88. /Chichasova NV. The issue of evaluating the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2016, 2: 83-88.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2003 Jul 5, 327(7405): 18-22.
- Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational casepopulation SALT study. *Drug Saf*, 2013 Feb, 36(2): 135-44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011; 13(9):89-95; /Karateev AE. Russian experience in using nimesulide: review of clinical trials. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89-95;
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17(21): 1466-72. /Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. Evaluation of the incidence of side effects of nimesulide long-term use in real clinical practice. *Breast Cancer*, 2009, 17 (21): 1466-72.
- Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Нимесулид при лечении острой и хронической боли. *Медицинский Совет*, 2017, 11: 126-132. /Imametdinova GR, Chichasova NV. Nimesulide in treatment of acute and chronic pain. *Meditinsky Sovet*, 2017, 11: 126-132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кетова Галина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Барышева Валерия Олеговна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Нимесил®



- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1, **}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2, 3}
- Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4, 5}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

Реклама.

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177–82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006): 120-137

3. Bianchi M, Broggin M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellague J., Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на ацетилсалициловую кислоту; рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. **Одновременное применение** со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01;
www.berlin-chemie.ru
RU_NIM-10-2017-v1-press. Одобрено 09.11.2017.
Срок использования до 09.11.2019

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

В ТЕРАПИИ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В статье рассмотрены причины такого распространенного заболевания периферической нервной системы, как полинейропатия. Приведена классификация форм заболевания и современные подходы к их диагностике, рассмотрены терапевтические подходы к лечению наиболее распространенных форм – диабетической и алкогольной полинейропатии. Особое внимание уделено комплексу витаминов группы В. Продемонстрирована эффективность и безопасность применения инъекционной формы витаминов для терапии полинейропатии.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия, Нейромультивит.

O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, O.I. AGARKOVA

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia

USE OF PARENTERAL VITAMIN B COMPLEXES IN TREATMENT OF POLYNEUROPATHY

The article considers the ethiological factors for the formation of such a widespread disease of the peripheral nervous system as polyneuropathy. The classification, modern approaches to the diagnosis of various types of diseases are presented. The authors emphasize on the therapeutic approaches to the treatment of such common forms as diabetic and alcoholic polyneuropathies. Particular attention is paid to the complex of B vitamins. The effectiveness and safety of the injectable form of vitamins for the therapy of polyneuropathies are demonstrated.

Keywords: diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, Neuromultivit.

По данным современных исследований, полинейропатия различного генеза встречается у 1,7% населения, а среди людей старше 60 лет этот показатель составляет уже 6,7%. При этом данная патология не расценивается как значимая, так как исследования, посвященные оценке распространенности полинейропатии, как правило, фокусируются на конкретных ее подтипах или включают небольшие группы исследуемых [1]. Это не позволяет сделать глобальных выводов о влиянии полинейропатии на коморбидные расстройства, продолжительность и качество жизни пациентов.

В то же время всеми исследователями признается, что полинейропатия, или множественные поражения периферических нервов, является широко распространенным заболеванием. Высокая подверженность дистальных участков нервов различным патологическим факторам объясняется особенностями строения нервных клеток. Питание и остальные метаболические процессы в отростках периферических нервов осуществляются за счет аксоплазматического тока веществ из тела клетки посредством специальной транспортной системы. А так как длина отростков во много тысяч раз превышает размеры самого тела нейрона, то концевые участки нервов являются чрезвычайно уязвимой зоной. При этом основными патогенетическими процессами чаще всего являются аксонопатия или демиелинизация нервных волокон [2].

Множество нозологических форм полинейропатии объясняется тем, что это заболевание является, по сути, проявлением системного страдания периферической нервной системы при различных неблагоприятных условиях. При этом, несмотря на разнообразие клинических проявлений, син-

дромальный диагноз полинейропатии не вызывает сложностей. Для синдрома полинейропатии характерно наличие:

- слабости и/или атрофии мышц,
- снижения или выпадения сухожильных рефлексов,
- снижения чувствительности по полинейропатическому типу,
- болевого синдрома в дистальных отделах конечностей,
- вегетативных нарушений в виде расстройств деятельности средечно-сосудистой, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, потоотделения и сексуальной функции.

Одними из ключевых критериев, позволяющих выделить полинейропатию из всего спектра поражений периферической нервной системы, являются преимущественно дистальное поражение и относительная симметричность патологического процесса.

Но если диагностика полинейропатии как синдрома, по мнению большинства неврологов, не вызывает значительной клинической сложности, то выделение этиологического фактора, послужившего причиной развития этого процесса, напротив, является относительно трудной задачей. В некоторых случаях нозологическая принадлежность полинейропатии так и остается невыясненной. В ряде работ утверждается, что в неспециализированных клиниках случаи полинейропатии неуточненной этиологии достигают 50%, а в специализированных – 25% [3, 4].

При этом поиск причины полинейропатии никак нельзя считать избыточным. Неоспоримым фактом является необходимость выделения этиологического фактора как основного определяющего момента для выработки терапевтической стратегии.

Методы диагностики полинейропатии:

1. Сбор анамнеза.
2. Неврологический осмотр.
3. Соматическое обследование.
4. Электронейромиография.
5. Лабораторные методы исследования.
6. Исследование цереброспинальной жидкости.
7. Биопсия нервов.

При сборе анамнеза в первую очередь необходимо обратить внимание на недавно перенесенные инфекционные заболевания, длительный прием лекарственных препаратов, условия проживания и работы, в частности на контакт с токсическими веществами. Семейный анамнез, наличие известных соматических заболеваний и особенности питания также являются определяющими факторами для диагностического поиска. Ввиду высокой распространенности алкогольной полинейропатии необходимо особое внимание уделить свидетельствам хронической алкогольной интоксикации. Немаловажным диагностическим признаком является скорость развития симптомов полинейропатии, течение заболевания, связь с произошедшими жизненными событиями.

Неврологический осмотр пациента предусматривает как выявление симптомов, характерных для полинейропатии, так и выделение ведущей формы данной патологии. Среди проявлений полинейропатии принято выделять моторные, сенсорные и вегетативные группы признаков. При этом каждая из этих групп может проявляться как негативными, так и позитивными симптомами.

1. Позитивные моторные проявления: фасцикуляции, тремор, нейротиония. Выявляются при осмотре и направленном расспросе пациента.
2. Негативные моторные проявления: парезы/параличи, сопровождающиеся гипотонией мышц, быстро прогрессирующими атрофиями. Некоторые виды полинейропатии (в частности, свинцовая) отличаются особым клиническим рисунком двигательного дефекта, что помогает в дифференциальной диагностике.
3. Позитивные сенсорные проявления: гиперестезия, гиперпатия, аллодиния, парестезия, боль, носящая нейропатический характер.
4. Негативные сенсорные проявления: гипестезия/анестезия, сенситивная атаксия.
5. Позитивные вегетативные проявления: гиперактивный мочевого пузырь, тахикардия, гипергидроз дистальных отделов, синдром «раздраженного кишечника», артериальная гипертензия или лабильность артериального давления.
6. Негативные вегетативные проявления: ортостатическая гипотензия, гипогидроз, импотенция, гипорефлекторный мочевого пузырь, замедления моторики желудочно-кишечного тракта, отечность, бледность дистальных отделов конечностей, истончение кожи, образование трофических язв.

В ходе неврологического осмотра при неясном характере полинейропатии необходимо пропальпировать доступные нервные стволы. Их утолщение может быть свидетельством специфических видов полинейропатии (при

лепре, саркоидозе, болезни Рефсума и т. д.). Поражение других систем и функций нервной системы может также дать возможность поставить нозологический диагноз.

Общий осмотр пациента с полинейропатией в условиях неврологического приема в основном предусматривает осмотр кожных покровов и слизистых, исследование лимфатических узлов, пальпацию живота и измерение артериального давления и пульса. Отклонения в данных осмотра, свидетельствующие о наличии соматической патологии или интоксикации, требуют привлечения специалистов соответствующего профиля.

Электронейромиография является одним из наиболее чувствительных методов диагностики полинейропатии и помогает в выявлении даже субклинических форм. С другой стороны, она определяет неспецифические изменения и не может быть единственным методом при постановке нозологического диагноза. Электронейромиография позволяет оценить скорость и качество проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам периферических нервов, что необходимо для определения уровня и характера (аксонопатия или демиелинизация) поражения.

Лабораторные методы исследования направлены на выявление в первую очередь метаболических и токсических нарушений у пациента. Кроме клинического анализа крови, целесообразно рекомендовать исследование уровня мочевины, креатинина, гликированного гемоглобина, проведение печеночных проб, ревмопроб. При подозрении на интоксикацию необходимо проведение токсикологического скрининга.

При наличии показаний проводятся инструментальные исследования соматического статуса, которые включают рентгенографию, УЗИ и т. д. Отдельно следует отметить способы исследования вегетативной нервной системы, из которых наиболее доступным и информативным является кардиоинтервалография. Она позволяет судить как о состоянии вегетативной иннервации, так и об эффективности ее регулирующего влияния.

Исследование цереброспинальной жидкости вынесено отдельным пунктом в алгоритме обследований, поскольку его проведение показано при подозрении на демиелинизирующую полинейропатию, острую или хроническую, а также при поиске инфекционных агентов или неопластического процесса.

Биопсию нервов (последний пункт предложенного алгоритма) также нецелесообразно рекомендовать в качестве рутинного метода исследования. Однако она входит в перечень общих клинических критериев диагностики периферической нейропатии и может быть использована при необходимости подтверждения диагноза некоторых форм наследственной полинейропатии, поражения периферической нервной системы при амилоидозе, лепре, саркоидозе и т. д. Инвазивность, количество осложнений и побочных явлений при проведении биопсии служат существенными ограничивающими факторами проведения данной процедуры [5].

В результате диагностического процесса, как правило, удается установить причину полинейропатии по одно-

му из предложенных способов классификации. Так, при соматической патологии наиболее часто выделяют:

1. Метаболические: уремическая, печеночная, амилоидная.
2. Эндокринные: диабетическая, гипотиреоидная, гипертиреоидная.
3. Токсические: алкогольная, лекарственная, свинцовая, мышьяковая.
4. Инфекционные: дифтерийная, при лепре, СПИДе и т. д.
5. Системные: при системной красной волчанке, узелковом периартериите, склеродермии.
6. Паранеопластические.

Среди всех перечисленных форм диабетическая полинейропатия является наиболее распространенной и изученной формой соматической полинейропатии. Чаще всего она представлена дистальной симметричной сенсорной формой, которая отличается медленно прогрессирующим течением, начинается с утраты вибрационной чувствительности и выпадения коленных и ахилловых рефлексов. В то же время она может проявляться в виде достаточно интенсивного болевого синдрома, с нарастанием боли в вечернее и ночное время. Многообразие форм поражения периферической нервной системы при сахарном диабете не позволяет исключить из списка рассматриваемых форм полинейропатии и преимущественно вегетативную форму с минимальными сенсорными и моторными нарушениями. Она проявляется периферической вегетативной недостаточностью и, помимо снижения качества жизни пациентов, существенно ухудшает прогноз в связи с развитием вегетативной кардиальной недостаточности. Проксимальная моторная полинейропатия при сахарном диабете встречается реже и характеризуется амиотрофией, сопровождающейся болями [6].

В отличие от диабетической алкогольная полинейропатия часто развивается подостро. Характерными симптомами являются парестезии в дистальных отделах конечностей, болезненность икроножных мышц во время пальпации, нейропатические боли, явления сенситивной атаксии. В дальнейшем развиваются слабость и парез конечностей, в частности при поражении малоберцового нерва с развитием перонеальной походки. Быстро развиваются гипотония, атрофия парализованных мышц. Сухожильные рефлексы сначала могут быть повышенными, а в дальнейшем снижаются или выпадают. Очень часто наблюдаются вазомоторные, трофические и секреторные расстройства: гипергидроз, отек дистальных отделов конечностей, нарушение их нормальной окраски, изменение температуры кожи. В дифференциальной диагностике этой формы полинейропатии большую роль играет ее сочетание с Корсаковским синдромом [7, 8].

Учитывая важную роль этих основных и других типов полинейропатии в снижении качества жизни пациентов, нередко ведущих к сокращению ее продолжительности, необходимо своевременно и полноценно лечить эти синдромы.

Построение плана лечебных мероприятий при полинейропатии различного генеза должно основываться на всех трех традиционных направлениях терапии:

1. Этиологическое лечение.
2. Патогенетическое лечение.
3. Симптоматическое лечение.

Этиологическое лечение будет строиться с учетом ведущего этиологического фактора, вызвавшего развитие данного вида полинейропатии. Необходимо отметить тот факт, что в ряде случаев устранение причины заболевания является условием излечения (как при алкогольной или лекарственной полинейропатии). Но к сожалению, не всегда это достижимо: например, при сахарном диабете или системном аутоиммунном заболевании возможен только полноценный контроль симптомов. Не надо также упускать из виду тот факт, что достаточно большой процент случаев полинейропатии так и остается несистематизированным и причина не определяется, что делает невозможным этиологический подход к терапии [9].

Поэтому этиологическое лечение полинейропатии является желаемым, но не обязательным компонентом лечебного процесса в отличие от патогенетической терапии.

Для патогенетического лечения необходимо воздействие на основной механизм, послуживший причиной развития полинейропатии. В случае демиелинизации и аксонопатии предпочтение отдается витаминотерапии, антиоксидантам и вазоактивным препаратам [10].

Из широкого спектра антиоксидантов в терапии заболеваний периферических нервов при соматической патологии различного генеза хорошо себя зарекомендовали препараты альфа-липоевой кислоты. Изучение механизма действия этого вида терапии у пациентов с полинейропатией показало комплексное воздействие на нормализацию эндоневрального кровотока, редукцию оксидативного стресса и улучшение васкулярной дисфункции.

Из витаминных комплексов при лечении полинейропатии предпочтение отдается витаминам группы В, которые оказывают метаболическое влияние на аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах. Кроме того, воздействие витаминов группы В, и в первую очередь тиамина, на центральную нервную систему опосредовано через метаболизм ГАМК и серотонина, что вызывает анальгетический эффект [11, 12].

Известно, что тиамин, локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, кроме того, в последние годы доказано, что витамин В6 имеет антиоксидантное действие. Цианокобаламин влияет на мембранные липиды и участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. В связи с этим витамины группы В часто называют нейротропными. Комбинация этих витаминов оказывает положительное действие и на сосудистую систему: так, например, комбинация различных витаминов пиридоксина угнетает агрегацию тромбоцитов, реализуя свой эффект опосредованно через активацию рецепторов к простагландину Е.

Кроме того, недостаток каждого из витаминов группы В может сыграть отрицательную роль в формировании клинических проявлений полинейропатии при соматической патологии. При хроническом дефиците тиамина в пище развивается дистальная сенсорно-моторная полинейропатия, напоминающая алкогольную и диабетическую. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной, полинейропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иголками». Недостаток цианкобаламина проявляется в первую очередь пернициозной анемией. У многих больных с дефицитом В12 развивается подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а у относительно небольшого числа больных формируется дистальная сенсорная периферическая полинейропатия, характеризующаяся онемением и выпадением сухожильных рефлексов [13].

На сегодняшний день фармацевтическая промышленность выпускает достаточно большой спектр препаратов, содержащих весь комплекс витаминов группы В как для перорального, так и для парентерального приема. Но таблетированные формы при кажущемся преимуществе также не лишены недостатков. Так, тиамин в малых дозах разрушается ферментами в желудочно-кишечном тракте и, соответственно, плохо усваивается. В то же время его высокие дозировки при пероральном применении могут полностью блокировать механизмы переноса витамина из кишечника в кровь. Следовательно, достаточные концентрации могут быть достигнуты путем парентерального введения с использованием жирорастворимой формы тиамина, которая устойчива к воздействию ферментов желудочно-кишечного тракта, благодаря чему можно добиться усвоения больших доз и достижения необходимой концентрации препарата в крови [14]. При этом существует еще одна проблема, которая была с легкостью решена фармацевтической промышленностью. Витамины В1, В6, В12 нельзя применять в виде совместной инъекции в одном шприце. Поэтому были синтезированы комбинированные препараты, которые уже смешаны в одной ампуле и при этом не инактивируют друг друга, а, наоборот, усиливают эффект. Таким комбинированным препаратом, включающим витамины В1 (тиамина гидрохлорид 100 мг), В6 (пиридоксина гидрохлорид 100 мг), В12 (цианкобаламин 1 мкг) в ампуле на 2 мл, является Нейромультивит, фармакологические эффекты которого включают нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодуляторное, анальгезирующее действие [15].

Необходимость применения парентеральной формы комплекса витаминов группы В обосновывается многочисленными зарубежными и российскими исследованиями, демонстрирующими ее эффективность и безопасность. Показана высокая противоболевая активность этой формы при тоннельных синдромах. В ряде работ демонстрируется эффективность внутримышечного введения витаминов группы В при полинейропатии различного генеза, в том числе диабетической и алкогольной. Применение инъекционной формы Нейромультивита позволяет быстро достичь необходимых концентраций тиамина, пиридоксина и цианкобаламина в крови пациента и тем самым обеспечить своевременное редуцирование симптомов полинейропатии путем влияния на патогенетические механизмы [16–18].

Однако при разработке плана терапии диабетической или алкогольной полинейропатии необходимо учитывать хронический характер заболеваний, приводящих к развитию данных синдромов, и высокую степень коморбидности с патологией сердечно-сосудистой системы. Поэтому вопросы безопасного применения длительной парентеральной терапии становятся одними из первых при выборе препарата. С этой точки зрения Нейромультивит демонстрирует высокий уровень безопасности, поскольку его выгодно отличает отсутствие лидокаина в данной лекарственной форме. Лидокаин в составе комплекса витаминов группы В существенно ограничивает возможности его применения у пациентов с АВ-блокадой II и III степени, выраженным снижением функции левого желудочка, тяжелой формой сердечной недостаточности, выраженной артериальной гипотензией, брадикардией, расстройством свертываемости крови и другой патологией сердечно-сосудистой системы. Применение инъекционного Нейромультивита показано у пациентов с диабетической полинейропатией и коморбидными расстройствами кровообращения.

Таким образом, применение комбинированных инъекционных форм витаминов группы В, в частности Нейромультивита, при полинейропатии различной этиологии оказывает положительное влияние на состояние периферической нервной системы пациента, а также на прогноз ведущего заболевания и качество жизни этой категории больных в целом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman EM, Staff N, Robb J, St Sauver J, Dyck P, Klein C. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology*, 2015, 84: 1644–51.
- Баранцевич Е.Р., Мельникова Е.В., Скородец А.А. Патогенетические аспекты неврологических расстройств при сахарном диабете. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*, 1998, 5(2): 26. Barantsevich ER, Melnikova EV, Skorodets AA. Pathogenetic aspects of neurological disorders in diabetes mellitus. *Uchebye Zapiski SPbGМУ im. I.P. Pavlova*, 1998, 5 (2): 26.
- Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза, клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевых форм. *РМЖ*, 2016, 25: 1705–1710. /Borodulina IV, Rachin AP. Polyneuropathy in the physician practice: features of pathogenesis, clinical picture and modern approaches to the treatment of pain and painless forms. *RMJ*, 2016, 25: 1705–1710.
- Курушина О.В., Рыбак В.А., Барулин А.Е., Саранов А.А. Психофизиологические аспекты формирования хронических болевых синдромов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2010, 02: 52–54. /Kurushina OV, Rybak VA, Barulin AE, Saranov AA. Psychophysiological aspects of chronic pain syndromes. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2010, 02: 52–54.
- Левин О.С. Полиневропатии. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 491 с. /Levin OS. Polyneuropathy. M.: Medical Information Agency, 2006. 491 p.
- Gatckikh IV, Brickman IN, Gazenkampf KA, Petrova MM, Veselova OF, Shalda TP, Narkevich AN, Potupchik TV. Dynamics of neurologic

- disturbances on the background of combined therapy in patients with type 2 diabetes. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(6): 31-36.
7. Курушина О. В., Андрыщенко Ф. А., Агаркова О. И., Дворецкая Ю. А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2017, 61: 16-22. / Kurushina OV, Andryushchenko FA, Agarkova OI, Dvoretckaya YuA. Modern approach to the diagnosis and treatment of primary and secondary myopathies. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2017, 61: 16-22.
 8. Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А., Глущенко Е. В., Козулина Е. А. Эпидемиология периферической нейропатии в России и за рубежом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*, 2009, 7, вып. 3. / Schneider NA, Kantimirova EA, Glushchenko EV, Kozulina EA. Epidemiology of peripheral neuropathy in Russia and abroad. *Vestnik NGU. Seria: Biologia, Clinicheskaya Meditsina*, 2009, 7, Issue 3
 9. Курушина О. В., Барулин А. Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ. Медицинское обозрение*, 2013, 36: 1843. / Kurushina OV, Barulin AE. Polyneuropathy in somatic diseases: role of the neurologist in the diagnosis and treatment. *RMJ. Meditsinskoe Obozrenie*, 2013, 36: 1843
 10. Dordain G, Aumaitre O, Eschaliere A, Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. *Acta Neurol Belg*, 1984 Jan-Feb, 84(1): 5-11.
 11. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Almuhammad H, Gad H, Malik RA. Diagnosing Diabetic Neuropathy: Something Old, Something New. *Diabetes Metab J*, 2018 Aug, 42(4): 255-269.
 12. Головачева В. А., Строков И. А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. *РМЖ*, 2014, 16: 1193. / Golovacheva VA, Strokov IA. Treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy: opportunities and prospects for pharmacotherapy. *RMJ*, 2014, 16: 1193.
 13. Умарова Х. Я. Хронические болевые синдромы – применение нейротропных витаминов. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 10: 48-50. / Umarova HYa. Chronic pain syndromes: use of neurotropic vitamins. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2013, 10: 48-50.
 14. Строков И. А., Ахмеджанова Л. Т., Солоха О. А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *РМЖ*, 2009, 11: 776. / Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Solokha OA. Vitamin B complexes in the treatment of neurological diseases. *RMJ*, 2009, 11: 776.
 15. Куцмелов И. Б., Беркут О. А., Кушнарева В. В., Постникова А. С. Алгоритмы и клинические рекомендации по использованию препарата Нейромультивит в неврологической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*, 2014, 31: 2186. / Kutsemelov IB, Berkut OA, Kushnareva VV, Postnikova AS. Algorithms and clinical guidelines for the use of Neuromultivit in neurological practice. *RMJ. Meditsinskoe Obozrenie*, 2014, 31: 2186.
 16. Доскина Е. В. Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2012, 2: 30-35. / Doskina EV. Use of vitamin B complexes in the pathogenetic treatment of diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Endokrinologiya*, 2012, 2: 30-35
 17. Shipton MJ, Thachil J Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*, 2015 Apr, 15(2): 145-50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
 18. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018 Mar 15, 3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курушина Ольга Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Барулин Александр Евгеньевич – д.м.н., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Агаркова Ольга Ивановна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@represent.ru

РепРент

www.remedium.ru



III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

6-7 декабря 2018

Организаторы

ФГБНУ «Научный центр неврологии» ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие
в III Национальном Конгрессе «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ОБСУЖДЕНЫ:

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- Кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- Кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии
- Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений
- Реабилитация в кардионеврологии
- Диагностика и лечение синкопальных состояний
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии
- Смерть мозга – кардионеврологические и неврологические аспекты реанимации

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России. В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования, и средств реабилитации.

На сайте Конгресса можно подать заявку на публикацию тезисов, участие в постерной сессии и Конкурсе молодых ученых.

Участие в Конгрессе бесплатное, необходима предварительная электронная регистрация на сайте: www.kardioneurology.ru



Конгресс состоится 6-7 декабря 2018 года в здании Российской Академии Наук, по адресу: г. Москва, Ленинский проспект, д.32А

Реклама

Оргкомитет Конгресса:
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ
Тел./факс: +7 (499) 740-8079
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:
СТО КОНГРЕСС
Тел.: +7 (495) 646-0155, доб. 124, 190
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.kardioneurology.ru

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ НЕВРОПАТИИ

Сахарный диабет является одним из чрезвычайных ситуаций во всем мире. СД является самой распространенной причиной невропатии во всем мире, создавая широкий спектр состояний, связанных с поражением различных нервов и различными патологическими механизмами. Рассмотрены основные патогенетические механизмы нейропатий – роль метаболических, сосудистых и генетических факторов. Представлены основные клинические проявления в зависимости от того, какой тип нервных волокон поражен. Представлена современная классификация диабетических нейропатий. Детально рассмотрена наиболее распространенная форма – диабетическая дистальная симметричная полиневропатия. Описаны основные лекарственные средства, используемые в терапии диабетических нейропатий, предложенные в 2017 г. Международной диабетической федерацией (2017). Более детально рассмотрены препараты липоевой кислоты.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические нейропатии, дистальная симметричная полиневропатия, лечение, препараты липоевой кислоты.

N.V. PIZOVA, Yaroslavl State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

DIABETIC NEUROPATHY

Diabetes mellitus is one of the emergency situations worldwide. DM is the most common cause of neuropathy throughout the world that create a wide range of conditions associated with the damage of various nerves and various pathological mechanisms. The article considers the main pathogenetic mechanisms of neuropathy - the role of metabolic, vascular and genetic factors. It presents the main clinical manifestations, depending on what type of nerve fibers are affected. A modern classification of diabetic neuropathy is provided. The most common form - diabetic distal symmetric polyneuropathy is considered in detail. The authors describe the main drugs used for the treatment of diabetic neuropathy, which were proposed by the International Diabetic Federation (2017) in 2017. Lipoic acid supplements are examined in more details.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, distal symmetric polyneuropathy, treatment, lipoic acid supplements.

Сахарный диабет (СД) – состояние, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови, – чрезвычайно распространен во всем мире. По оценкам Международной федерации СД, в 2017 г. 451 млн взрослых во всем мире страдали СД [1]. Ожидается, что к 2040 г. пострадает более полумиллиарда человек (642 млн случаев) в возрасте от 20 до 79 лет [2–4]. В глобальном масштабе примерно 50% случаев СД не диагностируются, причем большинство из них приходится на страны с низким и средним уровнем жизни. Большинство взрослых с СД находятся в трудоспособном возрасте – от 20 до 64 лет. Краткосрочные и долгосрочные последствия заболевания разрушительны [1]. В Российской Федерации общая численность пациентов с СД на 31.12.2016 г. составила 4,348 млн человек (3% населения РФ), из них с СД 2 типа – 92% (4 001 860 чел.), с СД 1 типа – 6% (255 385 чел.), с другими типами СД – 2% (75 123 чел.), при формировании общей численности учтены 16 054 пациента, у которых тип СД в базе данных не указан [5].

Основные осложнения СД включают: невропатию (ДН), ретинопатию, нефропатию и васкулопатию. СД, являясь самой распространенной причиной невропатии во всем мире, создает широкий спектр состояний, связанных с поражением различных нервов и различными патологическими механизмами (метаболическими, ишемическими, иммунологическими и компрессионными) [6–8]. Патогенез ДН – результат сложного

взаимодействия метаболических, сосудистых и генетических факторов [9.]. Эти факторы находятся в сложной взаимосвязи и взаимозависимости (рис. 1).

Механизмы реакции периферической нервной системы на повреждение бывают нескольких типов: валлеровское перерождение (реакция на пересечение нерва), атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия), сегментарная демиелинизация (миелинопатия) при сохранности аксонов, первичное поражение тел нервных клеток [11].

Клинические проявления будут зависеть от того, какой тип нервных волокон поражен – толстые или тонкие чувствительные волокна. При вовлечении в патологический процесс толстых чувствительных нервных волокон будет нарушаться поверхностная болевая чувствительность, чувство прикосновения (давления), баланс, что проявляется онемением, парестезиями, нарушением баланса; снижены или отсутствуют ахилловы рефлексy, возникает болевая гипестезия по типу «носков», снижена или отсутствует вибрационная чувствительность, снижена или отсутствует тактильная чувствительность (10-г монофиламент), нарушена проприорецепция. При вовлечении в патологический процесс тонких чувствительных нервных волокон нарушается ноцицепция, тактильная («защитная») чувствительность с появлением жгучих, колющих, стреляющих болей, преобладающих ночью; живые или снижены ахилловы рефлексy, температурная и болевая чувствительность в пределах нормы или снижена [12, 13].

Рисунок 1. Патогенез поражения нервных волокон при ДН [10]

Выраженность невропатии может быть измерена в баллах, что помогает в уточнении диагноза и прогноза заболевания (табл. 1).

Интерпретация результатов: 3–4 балла – умеренная, 5–6 баллов – выраженная, 7–9 баллов – тяжелая невропатия.

Различные формы ДН можно классифицировать в зависимости от их анатомического распределения (проксимальные или дистальные, симметричные или асимметричные, фокальные, мультифокальные или диффузные), клинического течения (например, острые, подострые или хронические), характерных клинических особенностей (болезненные или безболезненные, сенсорные, моторные или вегетативные) или от их патофизиологических механизмов (табл. 2). Классификация на «типичные» или «атипичные» формы основана на клинических проявлениях ДН [7], причем наиболее типичной формой ДН является хроническая дистальная симметричная полиневропатия (ДПН) [15]. Любые вариации этого описания предполагают «атипичную» форму [16].

Наиболее распространенным типом является диабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДПН), на которую приходится около 75% случаев ДН [17–20].

С учетом стадии ДПН достаточно часто используется классификация, предложенная P.J. Dyck и соавт. [21–23], в которой в зависимости от сочетания имеющихся клинических и параклинических критериев выделено 4 стадии ДПН: бессимптомная (N1a); легкая (N1b и N2a); умеренная (N2b) и тяжелая инвалидизирующая (N3) (табл. 3). К клиническим критериям ДПН относятся: снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы (снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, массы тела). Необходимо учитывать, что отсутствие ахиллова рефлекса у лиц 65 лет и старше не считается патологией. Параклинические критерии ДПН включают: изменение хотя бы одного показателя при исследовании двух и более удаленных друг от друга нервов при исследовании скорости проведения по нервам; изменение вариабельности пульса при глубоком дыхании; повышение порога восприятия вибрации, холода или тепловой боли при количественном исследовании чувствительности.

Основные лекарственные средства, используемые в терапии ДН, в 2017 г. были представлены Международной диабетической федерацией [24], но с пометкой, что, хотя эти препараты и были исследованы, нет данных, которые

Таблица 1. Оценка выраженности диабетической нейропатии [14]

Симптомы и их характеристики	Баллы
Жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боли	1
Локализация:	
• стопы;	2
• икры;	1
• другая	0
Время возникновения:	
• только ночью;	2
• ночью и днем;	1
• днем;	0
• сразу после пробуждения	1
Уменьшение симптоматики:	
• при ходьбе;	2
• стоя;	1
• лежа	0

ясно демонстрируют эффективность их использования при ДН, и что ни один из этих препаратов не был одобрен для лечения ДН Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Потенциально возможные лекарственные средства представлены в *таблице 4* [24]. В то же время клиническое применение многих из перечисленных средств ограничено из-за серьезных побочных эффектов или недостаточности данных, подтверждающих их клиническую эффективность.

Классификация на «типичные» или «атипичные» формы основана на клинических проявлениях ДН, причем наиболее типичной формой ДН является хроническая дистальная симметричная полиневропатия

АЛК, известная также как тиоктовая кислота, впервые была выделена из печени быка L.J. Reed в 1950 г. [25]. По своему химическому строению это жирная кислота, содержащая серу. Ее можно обнаружить внутри каждой клетки нашего тела, где она помогает вырабатывать энергию. АЛК является ключевой частью процесса обмена веществ, который превращает глюкозу в энергию для потребностей организма. АЛК является коэнзимом, который выступает биокатализатором, активизирующим митохондриальные ферменты, тормозящим глюконеогенез и кетогенез, вызывающим антиоксидантный эффект, блокирующим образование свободных радикалов, снижающим синтез холестерина, замедляющим гликирование протеинов и формирование конечного продукта гликозилирования, предотвращающим потерю миоинозитола, улучшающим чувствительность к инсулину и способствующим утилизации глюкозы тканями. В результате улучшается эндоневральный кровоток, различные виды чувствительности, возрастает скорость проведения нервного импульса и уменьшаются моторные расстройства [26–33].

Для оценки влияния длительной (в течение 4 лет) пероральной терапии АЛК на прогрессирование ДН было

проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование NATHAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid in diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии). В него включались больные СД 1 и 2 типа с ДН. В динамике (первичный исход) оценивали сочетанный показатель, включающий оценку по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score) – LL (Lower Limbs – нижние конечности), а также 7 дополнительных тестов нервной проводимости, предложенных P.J. Dyck и соавт. в 1997 г. Вторичные конечные точки включали оценки по шкалам NIS, NIS-LL, NSC (Neuropathy Symptom and Change), TSS (Total Symptom Score), оценку температурной чувствительности и электрофизиологические показатели. Исходы оценивали через 2 и 4 года терапии. Первичный исход по показателю «NIS-LL + 7 электрофизиологических тестов» снизился на 0,45 в группе лечения и повысился на 0,34 в группе плацебо, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Достоверные различия между группами отмечались через 4 года по показателю NIS

Таблица 2. Современная классификация ДН [12]

Диабетические невропатии
А. Генерализованные диабетические невропатии: Дистальная симметричная полиневропатия • с преимущественным поражением тонких волокон • с преимущественным поражением толстых волокон • смешанный вариант (наиболее часто) Вегетативная (автономная) невропатия Кардиоваскулярная • снижение вариабельности сердечного ритма • тахикардия в покое • ортостатическая гипотензия • внезапная сердечная смерть Гастроинтестинальная • диабетический гастропарез (гастропатия) • диабетическая энтеропатия (диарея) • снижение моторики толстого кишечника (запоры) Урогенитальная форма • диабетическая цистопатия • эректильная дисфункция • сексуальная дисфункция у женщин Судомоторная форма • дистальный гипогидроз/ангидроз • потоотделение после еды Патология зрачковых реакций Нераспознаваемая гипогликемия
В. Мононевропатии (множественные мононевропатии), в т.ч. атипичные формы • изолированные невропатии черепных нервов (чаще VI и VII ЧН) • мононевропатии периферических нервов • множественные мононевропатии, клинически сходные с полинейропатией
С. Радиклопатии или полирадикулопатии, в т.ч. атипичные формы • поражение корешков и сплетений (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия) • радикулопатия грудного уровня
Недиабетические невропатии, часто встречающиеся при СД: • компрессионно-ишемические мононейропатии • хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия • невропатия корешков и сплетений другой этиологии • острая болезненная тонковолокнистая невропатия (ятрогенная, лекарственно-индуцированная)

Таблица 3. Стадии тяжести ДПН [22]

Стадии	Критерии
Стадия N0 ДПН нет	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
Стадия N1 субклиническая	1А. Отсутствуют клинические проявления ДПН. При ЭНМГ и ССВП сочетание 2 любых проявлений поражения сенсорных и/или моторных нервов на одной стороне либо сочетание с нарушениями, выявляемыми при проведении автономных тестов
	1Б. Субъективных проявлений ДПН нет. При объективном обследовании выявляют не менее 2 объективных неврологических признаков полинейропатии на одной стороне
Стадия N2 клиническая	2А. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН без признаков слабости сгибателей стопы (пациент может стоять на пятках)
	2Б. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН и признаки слабости сгибателей стопы с 2 сторон
Стадия N3 тяжелая (инвалидизирующая)	Дефект, существенно ограничивающий функциональные возможности и трудоспособность: выраженный сенсомоторный дефект; интенсивный болевой синдром; тяжелая вегетативная недостаточность; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия, ампутация

ЭНМГ – электронейромиография; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.

и NSC: в группе лечения отмечено улучшение, в группе плацебо – ухудшение. В группе АЛК также значительно уменьшилась мышечная слабость ($p = 0,045$). В группе активной терапии отмечено увеличение процента больных, ответивших улучшением на лечение, по сравнению с плацебо. Электрофизиологические показатели, автономные тесты через 4 года не продемонстрировали статистически достоверной разницы между группами. Проведенное исследование показало, что длительное лечение АЛК улучшает течение ДН, особенно состояние мелких волокон нервов и мышечную функцию. Отсутствие улучшения по первичной композитной точке связано в первую очередь с отсутствием значительного ухудшения в группе плацебо, что было опосредовано снижением уровня HbA1c [34].

В European Journal of Endocrinology (2012) представлен метаанализ клинических исследований по оценке влияния АЛК на течение периферической ДН [35]. При этом в анализ включались исследования, в рамках которых проводили оценку эффективности по измене-

нию клинических симптомов, сухожильных рефлексов и скорости проведения возбуждения по нерву. Поиск осуществлялся в базах данных Medline с 1966 по 2011 г., Embase – с 1980 по 2011 г., Cochrane central register и Chinese Biological Medicine – с 1978 по 2011 г. без языковых ограничений. В анализ были включены только рандомизированные контролируемые исследования, а нерандомизированные исследования и клинические наблюдения исключались. Оценивались группы лечения, в которых АЛК назначалась по 300–600 мг в день в/в, группы контроля получали схожую терапию, исключая АЛК. Параметры оценки включали динамику (улучшение) симптомов, сухожильных рефлексов и скорости проведения возбуждения по нерву. Из анализа исключались исследования, использовавшие для оценки эффективности тесты TSS или NIS, и исследования, в которых эффективность оценивалась после в/в введения АЛК с последующим длительным пероральным ее приемом. Таким образом, в окончательный анализ вошли 15 протоколов

Таблица 4. Терапия ДН

Механизм	Препараты	Цель лечения
Хроническая гипергликемия	Фармакотерапия СД (инсулин и оральные препараты)	Хороший контроль над гликемией
Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы	Ингибиторы альдозоредуктазы	Уменьшение содержания сорбита
Увеличение оксидативного стресса	Альфа-липоевая кислота (АЛК), глутатион	Уменьшение содержания свободных радикалов
Повышение гипоксии нерва	Ингибиторы АПФ, нитраты	Повышение интраневрального кровотока
Нервная дегенерация	Фактор роста нерва	Восстановление аксонального транспорта, регенерация
Увеличение конечных продуктов гликирования	Аминогуанидин	Уменьшение накопления конечных продуктов гликирования в нервах и сосудистой стенке

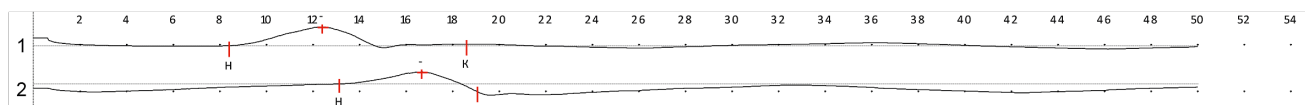
исследований, включивших 1118 пациентов с ДН, возраст больных составил от 43,9 до 66,0 лет [35]. Длительность лечения АЛК составляла от 14 до 28 дней. В девяти исследованиях оценивалась клиническая эффективность лечения (улучшение симптомов и сухожильных рефлексов): в группе больных, получавших АЛК, отмечено достоверное улучшение ($p < 0,00001$, отношение рисков 4,03, 95% ДИ 2,73; 5,94). В десяти исследованиях оценивалась скорость проведения по чувствительным и двигательным волокнам п. medianus. Преимущество АЛК доказано во всех случаях (отличия статистически достоверны, $p < 0,00001$). В восьми протоколах исследовалась скорость проведения возбуждения по моторным волокнам п. peroneus, в шести – по чувствительным. Преимущество АЛК было статистически значимым ($p < 0,00001$). При этом в проведенных исследованиях не было сообщений о серьезных нежелательных явлениях. Таким образом, проведенный метаанализ показал, что назначение АЛК в/в на 2–4 недели приводит к значительному (достоверному) повышению скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам у больных с периферической ДН. Лечение АЛК не связано с риском серьезных нежелательных побочных явлений [35].

Препараты АЛК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Стандартный курс лечения препаратом начинают с инфузионного введения в дозе 600 мг/сут (внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9%-ного раствора NaCl), проводят в течение трех недель с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе в течение двух-трех месяцев [36]. Многие исследовательские работы и клинический опыт свидетельствуют, что терапия АЛК ассоциируется с высокой комплаентностью и низким риском побочных эффектов.

Рисунок 2. СРВ моторная

1.а. СРВ моторная

1к: np., Extensor digitorum brevis, Peroneus, l4 L5 S1



Параметры М-ответа

N	Точка стим.	Лат., мс	Длит., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Площ., мВ*мс	Расст., мм	Стим., мА	Стим., мкс
1	запястье	8,4	10,2	4,01	4	(N)	14	230	35	500
2	локтевой сгиб	13,2	5,9	2,57	4	-35,9	7,22	440	35	500

СРВ моторная по сегментам

N-N	Точки стим.	Расст., мм	Время, мс	Скор., м/с	Норма скор., м/с	Откл. скор., %
1-2	запястье-локтевой сгиб	210	4,75	38,2	50	(-37%)

Амплитуда измеряется от изолинии до негативного пика. Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке – 2,6 мВ (норма 3–5 мВ). Резидуальная латентность – 2,78 мс (норма 2 мс). Скорость на отрезке «головка малоберцовой кости – подколенная ямка» – 34,8 м/с. Норма скорости – 40–60 м/с.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

У пациентки имеется демиелинизирующая невропатия, симметричная, с ощущением покалываний и жжения. Диагноз при направлении – «дистальная симметричная болевая нейропатия». При ЭНМГ отмечается уменьшение амплитуды вызванного моторного ответа, увеличение терминальной латентности и уменьшение скорости распространения возбуждения (СРВ) (рис. 2). Назначена терапия препаратами АЛК.

Механизмы реакции периферической нервной системы на повреждение бывают нескольких типов: валлеровское перерождение (реакция на пересечение нерва), атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия), сегментарная демиелинизация (миелинопатия) при сохранности аксонов, первичное поражение тел нервных клеток

На фоне терапии отмечается положительная динамика в виде увеличения скорости, уменьшения терминальной латентности и увеличения СРВ до субнормальных значений (рис. 3). Клинически у пациентки уменьшилась выраженность болевого синдрома.

Одним из препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Эспа-Липон – таблетки, покрытые пленочной оболочкой (600 мг), и концентрат для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг). Препарат хорошо известен врачам, опыт его применения в России более 15 лет. В небольших и крупных клинических исследованиях Эспа-Липон показал свою клиническую эффективность [37, 38]. В 1995 г. компания – производитель

препарата (Esparma Pharmazeutische Fabrik GmbH) провела клиническое исследование ESPALIPON II [38], в котором приняли участие 3509 больных с ДН, получавших Эспа-Липон в дозе 600 мг/сут. Исследование было направлено на оценку эффективности и переносимости пациентами различных форм лекарственного препарата – раствора для инфузий и таблеток в оболочке для приема внутрь. В 83% случаев лечащие врачи и в 80% случаев пациенты оценили эффективность препарата как «очень хорошую» и «хорошую». В ходе лечения наблюдалось улучшение клинической симптоматики ДН: снижение парестезий, болей, нарушений моторики и трофики. Помимо этого, у больных отмечалось улучшение обмена веществ и снижение АД. Лечащие врачи и больные в 95% случаев оценили переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую». Из побочных эффектов отмечались слабая тошнота, головные боли, головокружение, диспепсия, а также чувство жжения и зуд/боль после быстрого в/в введения препарата. Наблюдаемые побочные эффекты были указаны ранее в документации к препарату.

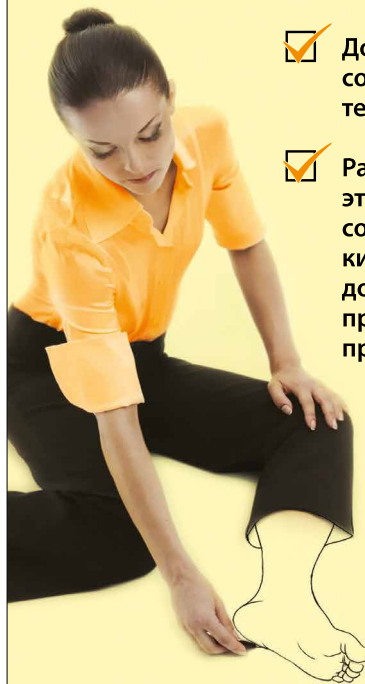
Фармакологическая терапия невропатии с болевым синдромом включает антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, опиаты, противоаритмические препараты и средства местного действия. Сравнительная оценка этих лекарственных средств проводилась в малом количестве исследований [39, 40]. С учетом доказательной базы могут использоваться антиконвульсанты (прегабалин – уровень доказательности А, габапентин и вальпроаты – уровень доказательности В), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин – уровень доказательности В), опиоиды (трамадол – уровень доказательности В) и крем с капсаицином (уровень доказательности В). Для лечения вегетативной недостаточности при ДН в зависимости от клинического синдрома применяют разные средства [16, 41, 42].

К клиническим критериям ДПН относятся: снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы (снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, массы тела)

Немедикаментозные методы включают гимнастику для ног, массаж и различные физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, чрескожную электронейростимуляцию, акупунктуру и др.), но их эффективность не доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. При развитии осложнений ДН, в том числе синдрома диабетической стопы, в комплекс лечебных мероприятий включают препараты различных групп, что определяется симптоматикой (местной или общей). Препаратами выбора являются те, которые способствуют восстановлению магистрального кровотока, снижению выраженности остеопороза, заживлению трофических язв и др. [43].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Всё в наших руках!



Доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹



Раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²

ЭСПА-ЛИПОН®

тиоктовая кислота



- Естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- Улучшает трофику нейронов

1. Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-21. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, *Diabetes Care*, 2006 nov;29(11):2365-70

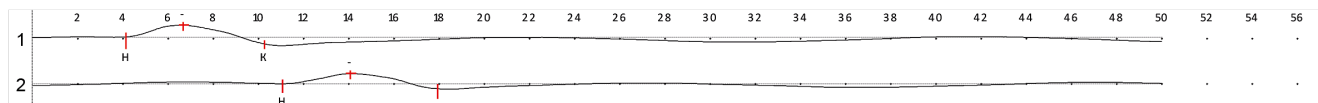
2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической невропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2

115114, г. Москва,
ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma.ru

Реклама



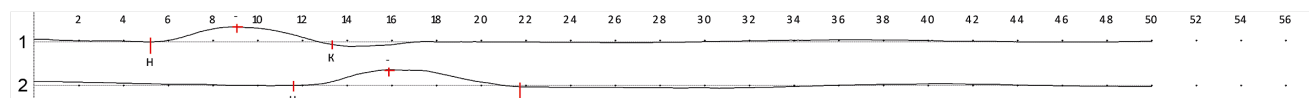
Сделано в Германии

2.а. СРВ моторная1к: лев., *Extensor digitorum brevis, Peroneus, l4 L5 S1***Параметры М-ответа**

N	Точка стим.	Лат., мс	Длит., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Площ., мВ*мс	Расст., мм	Стим., мА	Стим., мкс
1	головка малоберц. кости	4,15	6,1	2,6	4	-34,9	8,6	380	40	200
2	подколенная ямка	11,1	6,9	2,21	4	-44,7	7,89	620	40	200

Амплитуда измеряется от изолинии до негативного пика.

Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке – 4,01 мВ (норма 3–5 мВ). Резидуальная латентность – 3,2 мс (норма 2 мс). Скорость на отрезке «запястье – локтевой сгиб» – 38,2 м/с. Норма скорости – 40–60 м/с.

Рисунок 3**2.а. СРВ моторная**1к: лев., *Extensor digitorum brevis, Peroneus, l4 L5 S1***Параметры М-ответа**

N	Точка стим.	Лат., мс	Длит., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Площ., мВ*мс	Расст., мм	Стим., мА	Стим., мкс
1	предплюсна	5,2	8,15	3,25	4	(N)	14,5	55	76	200
2	гол. малоберц. кости	11,6	10,2	3,49	4	(N)	17,5	295	76	200

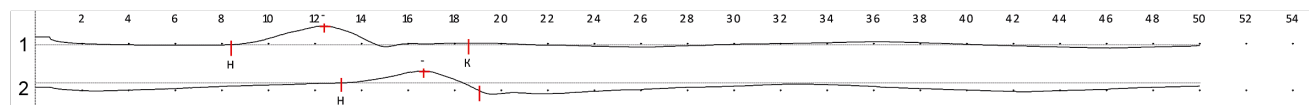
СРВ моторная по сегментам

N-N	Точки стим.	Расст., мм	Время, мс	Скор., м/с	Норма скор., м/с	Откл. скор., %
1-2	предплюсна – гол. малоберц. кости	240	6,4	40,5	50	-25

Амплитуда измеряется от изолинии до негативного пика.

Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке – 3,25 мВ (норма 3–5 мВ). Резидуальная латентность – 3,73 мс (норма 2 мс).

Скорость на отрезке «предплюсна – голень малоберцовой кости» – 40,5 м/с. Норма скорости – 40–60 м/с.

2.6. СРВ моторная1к: np, *Extensor digitorum brevis, Peroneus, l4 L5 S1***Параметры М-ответа**

N	Точка стим.	Лат., мс	Длит., мс	Ампл., мВ	Норма ампл., мВ	Откл. ампл., %	Площ., мВ*мс	Расст., мм	Стим., мА	Стим., мкс
1	запястье	8,4	10,2	5,01	4	(N)	14	230	35	500
2	локтевой сгиб	13,2	5,9	4,54	4	(N)	7,22	440	35	500

Амплитуда измеряется от изолинии до негативного пика.

Амплитуда М-ответа при стимуляции в дистальной точке – 5,01 мВ (норма 3–5 мВ). Резидуальная латентность – 3,73 мс (норма 2 мс).

Скорость на отрезке «предплюсна – голень малоберцовой кости» – 43,5 м/с. Норма скорости – 40–60 м/с.

ЛИТЕРАТУРА

- IDF Diabetes Atlas. 8th edition, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
- Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, Roine RP, Lindstrom J, Erkkola M, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 24–30.
- Magliano DJ, Soderberg S, Zimmet PZ, Chen L, Joonas N, Kowlessur S, et al. Explaining the increase of diabetes prevalence and plasma glucose in Mauritius. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 87–91.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4–14.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2017, 20(1): 13–41. / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes. *Sakharny Diabet*, 2017, 20 (1): 13–41.
- Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*, 2005, 11: 63–79.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum*, 2012, 18: 60–84.
- Tracy JA, Engelstad JK, Dyck PJ. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2009, 11: 44–48.
- Ajjan RA, Grant PJ. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*, 2006, 3(3): 147–158.
- Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В., Аблина К.Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2015, 5(43): 34–39. / Mkrtumyan AM, Podachina SV, Doskina EV, Ablina KN. Effective treatment of diabetic neuropathy with the complex drug Cockarnit. *Ehndokrinologiya*, 2015, 5 (43): 34–39.
- Балаболкин М.И. Диабетология. М., 2000. 672 с. / Balabolkin MI. Diabetology. M., 2000. 672 p.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, Jan, 40(1): 136–154.
- Strom A, Kaul K, Brüggemann J, et al. Lower serum extracellular superoxide dismutase levels are associated with polyneuropathy in recent-onset diabetes. *Exp Mol Med*, 2017, Nov 17, 49(11): e394.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005, 114(1–2): 29–36.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*, 2006, 82: 95–100.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2285–2293.
- Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol*, 1999, 9: 369–391.
- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle and Nerve*, 2007, 36: 144–166.
- Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 527–533.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 620–628.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43: 817–824.
- Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy: section III. In: *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. PJ Dyck, PK Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 255–78.
- Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. FA Gries, NE Cameron, PA Low, D Ziegler (eds). Stuttgart: Thieme, 200: 170–5.
- International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation, 2017.
- Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*, 1951, 114: 93–94.
- Suzuki Y. et al. Lipoate prevents glucose-induced protein modifications. *Free Radic Res Commun*, 1992, 17: 211–217.
- Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(18): 2721–31.
- Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, Weiss M, Gilman P, Mills GM, Noga SJ, Eng C, Overman MJ, Fisch MJ. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*, 2014, 22(5): 1223–31.
- Battisti E, Albanese A, Guerra L, Argenti L, Giordano N. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2013, 49(5): 659–64.
- Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, et al. Direct and indirect antioxidant properties of α-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(1): 114–125.
- Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL-α-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2000, 49(6): 1006–1015.
- Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, 2001, 50(8): 868–875.
- Heitzer T, Finckh B, Albers S. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31: 53–61.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054–2060.
- Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and metaanalysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4): 465–471.
- https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3800.htm.
- Недосугова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. *Международный эндокринологический журнал*, 2007, 8(2): 49–51. / Nedosugova LV. Alpha-lipoic acid (Espa-lipon) in the complex treatment of diabetic neuropathy. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskii Zhurnal*, 2007, 8 (2): 49–51.
- Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ исследования 616-14-94-002 02.05.1995. / Clinical study of Espalipon II. Dosage 600 mg (study No. 616-14-94-002 02.05.1995.
- Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 1999, 13(2): 295–308.
- Backonja M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain*, 2000, 16(2 Suppl.): 67–72.
- Chou R, Carson S, Chan BK: Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*, 2009, 24: 178–188.
- Kempler P, Amarencu G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani A, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P, Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011.
- Williams G, Pickup C. Handbook of diabetes. London, 1996.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Пизова Наталья Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

А.Е. КАРАТЕЕВ¹, А.М. ЛИЛА¹, И.С. ДЫДЫКИНА¹, П.Р. КАМЧАТНОВ², С.О. МАЗУРЕНКО³, М.В. НАПРИЕНКО⁴, Д.С. НОВИКОВА¹, О.П. ОСТРОВЕРХОВ⁵, М.В. ПЧЕЛИНЦЕВ⁶

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁴ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань

⁶ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ОТ 13 ДЕКАБРЯ 2017 ГОДА

Одним из инновационных и все более и более набирающих силу подходов в современной медицине является персонализация терапии, подразумевающая индивидуальный подход к каждому больному, с учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретного клинического случая. Именно с позиций персонализированной терапии следует планировать проведение рациональной анальгетической терапии, важнейшего компонента ведения больных с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями, с состояниями, оказывающими значительное влияние на качество жизни человека и ухудшающими течение сопутствующих заболеваний. В ходе совещания экспертов разных специальностей: ревматологов, неврологов, кардиологов и клинических фармакологов – были рассмотрены ключевые аспекты назначения НПВП – наиболее широко используемого класса обезболивающих средств, используемых в т. ч. и для купирования скелетно-мышечной боли. Было отмечено, что при выборе НПВП врач должен учитывать диагноз, планируемую длительность анальгетической терапии, интенсивность болевых ощущений, анамнестические данные, наличие коморбидных заболеваний и факторов риска лекарственных осложнений. Существуют разные типы НПВП, одни из которых наиболее целесообразно использовать для ургентной терапии острой боли (например, кетопрофен), а другие в наибольшей степени подходят для длительного контроля боли при хронических заболеваниях (например, эторикоксиб). В любом случае врач должен учитывать приоритет безопасности больного и уделять самое пристальное внимание профилактике НПВП-ассоциированных осложнений, а также учитывать разрешенную инструкцией по медицинскому применению продолжительность приема конкретного препарата. Также было отмечено, что появление нового генерика эторикоксиба (Костарокс®) расширяет возможности анальгетической терапии для российских врачей.

Ключевые слова: боль, скелетно-мышечные заболевания, неспецифическая боль в спине, остеоартрит, анальгетическая терапия, НПВП, нежелательные явления, профилактика, кетопрофен, эторикоксиб.

A.E. KARATEEV¹, A.M. LILA¹, I.S. DYDYKINA¹, P.R. KAMCHATNOV², S.O. MAZURENKO³, M.V. NAPRIENKO⁴, D.S. NOVIKOVA¹, O.P. OSTROVERKHOV⁵, M.V. PCHELINTSEV⁶

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, B.A. Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical Ministry of Health of Russia, Moscow

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁵ Astrakhan State Medical University, Astrakhan

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University I.P. St. Petersburg.

PERSONALIZATION OF THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR MUSCULOSKELETAL DISEASES
Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017

The personalization of therapy is one of the innovative approaches gaining an increasingly strong foothold in modern medicine, implying an individual approach to each patient, taking into account the individual characteristics of the patient and the specific clinical case. This same standpoint of personified therapy should be used to plan rational analgesic therapy, the most important component of managing patients with the most common and socially significant diseases, with conditions that have a significant impact on the patient's quality of life and worsen the course of concomitant diseases. The Meeting of Experts

of different specialties such as rheumatologists, neurologists, cardiologists and clinical pharmacologists considered the key aspects of the prescription of NSAIDs, the most widely used class of painkillers, including those used for the relief of musculoskeletal pain.

It was noted that when choosing NSAIDs, the practitioner should take into account the diagnosis, the planned duration of analgesic therapy, the intensity of pain, medical history data, the presence of comorbid diseases and risk factors for drug complications. There are different types of NSAIDs, some of which are most useful for urgent acute pain therapy (eg, ketoprofen), while others are most suitable for long-term pain management in chronic diseases (eg, etoricoxib). In any case, the practitioner should take into account the priority of patient safety and pay the utmost attention to the prevention of NSAID-associated complications, and also keep in mind the duration of the specific drug administration permitted by the patient information leaflet. It was also noted that the launch of a new generic etoricoxib (Kostarox®) expands the possibilities of analgesic therapy for the Russian practitioners.

Keywords: pain, musculoskeletal diseases, nonspecific back pain, osteoarthritis, analgesic therapy, NSAIDs, adverse events, prevention, ketoprofen, etoricoxib.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Облегчение страдания больного всегда считалось одной из первых и принципиально важных задач врачебной помощи. Поэтому разработка методов эффективного контроля боли – одна из наиболее важных проблем современного здравоохранения, объединяющая усилия представителей различных медицинских специальностей: терапевтов, врачей общей практики, ревматологов, неврологов, онкологов, хирургов-ортопедов и др. При этом число людей, испытывающих рецидивирующую или постоянную боль, неуклонно растет: это связано с общим старением популяции развитых стран мира и постоянным увеличением доли лиц с заболеваниями костно-мышечной системы [1–3].

Так, по данным Росстата, на 2016 г. в нашей стране было зарегистрировано 19,2 млн человек с болезнями костно-мышечной системы, у большинства из которых имеются неспецифическая боль в спине (НБС) и остеоартрит (ОА) [4, 5]. Боль является основным и наиболее мучительным проявлением этих заболеваний; периодически возникающие или постоянные болевые ощущения влекут за собой страдания, значительное снижение качества жизни и социальной активности, а также временную или стойкую потерю трудоспособности пациентов. Персистирующая боль, которая приводит макроорганизм в состояние хронического стресса, оказывает негативное влияние на работу многих органов и систем, и прежде всего за счет постоянной активации симпатно-адреналовой системы, на функцию сердечно-сосудистой системы (ССС). Это повышает риск прогрессирования коморбидных заболеваний ССС, которые закономерно сочетаются с патологией костно-мышечной системы у большинства пациентов старших возрастных групп. Таким образом, боль выступает в роли фактора, не только снижающего качество, но и сокращающего продолжительность жизни пациентов [6, 7]. Следует также учесть, что лечение и социальная поддержка больных костно-мышечными заболеваниями требуют весьма существенных финансовых затрат, которые ложатся серьезным бременем на государство и общество [1–3].

Успех анальгетической терапии зависит от четкой диагностики заболевания, ставшего причиной появления боли, понимания природы и механизма развития болевых ощущений в каждом конкретном случае, а также целена-

правленного использования лекарственных препаратов и немедикаментозных методов с различным действием (мультимодальный подход) [1–3].

Выделяют три основных патогенетических вида боли [1–3]:

■ Ноцицептивная боль, связанная с повреждением и воспалительной реакцией, которые вызывают активацию периферических болевых рецепторов. Ноцицептивная боль характерна для травм и начальной стадии заболеваний костно-мышечной системы.

■ Невропатическая боль, которая возникает при органическом повреждении элементов соматосенсорной системы (т. е. непосредственно структур периферической или центральной нервной системы). Этот вид боли отмечается при диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии, рассеянном склерозе и других неврологических заболеваниях, в частности после перенесенного инсульта.

■ Психогенная боль, развитие которой определяется психическими расстройствами и не сопровождается органической патологией нервной системы.

В последние годы активно обсуждается особая «дисфункциональная» форма хронической боли, развитие которой связано с врожденным, в т. ч. генетически обусловленным, или приобретенным нарушением баланса ноцицептивных и антиноцицептивных влияний, участвующих в формировании болевого ощущения. Повышенная возбудимость ноцицептивной системы приводит к ее избыточной реакции на болевые (гиперестезия) или неболевые (аллодиния) стимулы [2, 8, 9]. «Модельным» заболеванием, патогенез которого связан с дисфункцией ноцицептивной системы, является фибромиалгия [10]. Для этого состояния характерно сочетание хронической скелетно-мышечной боли, не имеющей единой морфологической основы, ряда психических нарушений – депрессии, тревоги и диссомнии, а также других дисфункциональных синдромов, таких как синдром раздраженной кишки, мигрень, хроническая тазовая боль и др.

Как было отмечено выше, большинство случаев развития скелетно-мышечной боли в современной популяции связано с такими заболеваниями, как НБС и ОА. Механизм боли при данной патологии носит сложный, комплексный характер. Он включает такие элементы, как персистирующее катаболическое воспаление, сопровождающееся продукцией провоспалительных интерлейки-

нов и медиаторов; мышечный спазм; дегенеративные процессы (нарушение естественной структуры костной, хрящевой и соединительной тканей, развитие фиброза и остеофигов, неоангиогенез и экспрессия болевых рецепторов), а также проявления дисфункции ноцицептивной системы [2, 8, 9]. Последнему аспекту придается особое значение как принципиально важному фактору хронизации боли. По данным российских и зарубежных авторов, элементы центральной сенситизации – гипералгезия и аллодиния, выявленные с помощью опросников DN4, PainDETECT и углубленного неврологического обследования, определяются примерно у 30% пациентов с ОА и НБС [11].

Многофакторный патогенез боли предполагает использование комплексной «механизм-опосредованной» обезболивающей терапии. При этом важнейшим инструментом для купирования острой и купирования хронической боли следует считать применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [12–15].

НПВП – обширный класс лекарственных средств, имеющих различную химическую структуру, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой индуцируемой формы циклооксигеназы (ЦОГ 2-го типа и снижением синтеза провоспалительных метаболитов полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноидов), прежде всего простагландина (ПГ) Е2. НПВП оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Эти препараты влияют на основные элементы развития и хронизации боли – синтез медиаторов воспаления (в т. ч. опосредованно – на экспрессию интерлейкинов 1 и 6), активацию макрофагов, хемотаксис нейтрофилов и лимфоцитов, сенситизацию периферических болевых рецепторов, процессы неоангиогенеза, костной резорбции и формирования остеофигов и др. Свободная (не связанная с альбумином) фракция НПВП может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что определяет способность ряда препаратов этой группы оказывать значимое «центральное» анальгетическое действие, предупреждая развитие феномена центральной сенситизации [12–15].

Согласно российским и международным рекомендациям, применение НПВП показано в качестве средства первой линии для купирования острой НБС [2, 16–18]. Их эффективность при этой патологии подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и соответствующим мета-анализом [19].

Подавляющее большинство (90%) случаев острой НБС не связано с угрожающей жизни патологией и прогрессирующими хроническими заболеваниями, а также грубыми структурными нарушениями тканей (грыжа межпозвонкового диска). Основной причиной развития острой НБС считается нарушение биомеханики позвоночного столба, которое сопровождается микротравмами связочного аппарата и паравerteбральных мышц, что приводит к рефлекторному региональному мышечному спазму [2, 16–18].

Поэтому при отсутствии «красных флажков» – признаков, указывающих на наличие потенциально опасной патологии (травмы, онкологического или септического процесса, хронического ревматического или иного висцерального заболевания, способного вызвать боль в спине, а также оча-

говых неврологических нарушений), при острой НБС нет четкой необходимости в проведении инструментальной диагностики или консультации специалистов смежных специальностей (нейрохирург, онколог, травматолог и пр.). Наиболее рациональной тактикой ведения пациента с НБС следует считать назначение полной терапевтической дозы НПВП на срок, необходимый для полного купирования болевых ощущений [2, 16–18]. Следует помнить, что чем быстрее начато лечение, тем выше вероятность терапевтического успеха и меньше риск хронизации боли [20, 21].

При ОА НПВП занимают место основного класса лекарств, обеспечивающих контроль боли и воспаления при недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения, медленнодействующих противовоспалительных средств (т.н. хондропротекторы) и парацетамола. Так, согласно широко известному алгоритму лечения ОА, разработанному группой ESCEO и одобренному российскими специалистами, НПВП при ОА следует применять «прерывисто или постоянно (продолжительными циклами)» [22, 23]. Согласно данным метаанализа 74 РКИ (n = 58 556), НПВП при ОА достоверно эффективнее плацебо и парацетамола [24]. При этом наиболее действенными препаратами этой группы оказались диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут, использование которых обеспечивает значимое улучшение практически у 100% пациентов с ОА.

Помимо ОА, НПВП широко используются при всех ревматических заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, в т. ч. позвоночника. Так, НПВП являются главным симптоматическим обезболивающим средством при ревматоидном артрите (РА), важнейшим инструментом для купирования острого приступа подагры и профилактики рецидивов этого заболевания на фоне гипоурикемической терапии, а также препаратами «первой линии» для длительной патогенетической терапии спондилоартритов (СпА) [25].

К сожалению, широкое использование НПВП и длительность их применения в значительной степени ограничиваются риском развития нежелательных явлений (НЯ), многие из которых представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Основные НЯ, возникающие на фоне приема НПВП, связаны с их основным механизмом действия и являются «класс-специфическими». Это блокада конституционального (постоянно присутствующего во многих тканях) фермента ЦОГ-1, что приводит к снижению синтеза цитопротективного ПГЕ2 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также блокада индуцированной формы ЦОГ-2, что снижает синтез простаглицина (ПЦ) в сосудистой стенке, а также ПГЕ2 и ПЦ в ткани почек [12].

Наиболее частые НЯ, характерные для всех НПВП, приведены ниже:

- Со стороны ЖКТ – диспепсия, НПВП-гастропатия (эрозии, язвы и кровотечения верхних отделов ЖКТ), НПВП-энтеропатия (бессимптомные эрозии и язвы тонкой кишки, которые в основном проявляются развитием железо-дефицитной анемии, существенно реже – клинически выраженным кровотечением или кишечной непроходимостью, вызванной стриктурой кишки).

- Со стороны ССС – развитие/дестабилизация артериальной гипертензии, тромбозмболические осложнения («кар-

диоваскулярные катастрофы» – острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт, кардиоваскулярная смерть), нарастание хронической сердечной недостаточности (ХСН).

■ Со стороны почек – НПВП-нефропатия (снижение скорости клубочковой фильтрации, задержка жидкости, отеки, артериальная гипертензия, редко – острая почечная недостаточность).

Вероятность развития данных НЯ зависит от наличия соответствующих факторов риска (ФР) (табл. 1).

НПВП также могут иметь негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарств (в частности, за счет конкурентного ингибирования CYP2C9), которое приводит к снижению эффективности или повышению

токсичности последних. Например, ибупрофен уменьшает эффективность низких доз аспирина (НДА), все НПВП снижают терапевтический потенциал основных классов антигипертензивных средств, прежде всего ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), повышают риск нефротоксических реакций при комбинации с иАПФ и мочегонными средствами, повышают риск гепатотоксических реакций при комбинации с флупиртином, парацетамолом, антибиотиками, метотрексатом, усиливают гипогликемическое действие метформина и гликлазида, повышают концентрацию активных метаболитов варфарина, что усиливает риск кровотечения и др. [12, 26, 27].

Вероятность развития опасных осложнений при использовании НПВП напрямую зависит от наличия коморбидной

Таблица 1. Основные ФР НЯ, ассоциированных с приемом НПВП [12]

НЯ со стороны ЖКТ		НЯ со стороны ССС	
Высокий	- Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) - ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе - Прием НДА или иных антитромботических средств	Очень высокий	- Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация миокарда, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН) - Документально подтвержденный атеросклероз сонных и коронарных артерий - Осложненный СД (с повреждением органов мишеней или другими ФР) - ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) - SCORE ≥ 10%
		Высокий	«Традиционные» ФР (ОХС ≥ 8 ммоль/л, или ЛПНП > 6 ммоль/л, или АД ≥ 180/100 мм рт. ст.) ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) - СД 2 без поражения органов-мишеней - SCORE ≥ 5 – <10%
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфекция <i>H. pylori</i>	Умеренный	SCORE ≥ 1 – <5%
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	SCORE < 1%

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление, SCORE – оценка суммарного риска смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет в зависимости от пола, возраста, курения, артериального давления и уровня холестерина.

Таблица 2. Факторы, которые следует учитывать при назначении НПВП

Особенности клинического случая	Характер заболевания и общие принципы использования НПВП при данном заболевании; планируемая длительность применения (только короткий курс для купирования острой боли и воспаления; лечение до достижения эффекта; длительный контроль боли при хроническом заболевании; постоянный прием *), лекарственная форма и требуемая доза (с учетом «ответа» на терапию)	
Особенности пациента	Жалобы	Интенсивность боли, воспаления и функциональных нарушений
	Наличие и характер коморбидной патологии	Наличие заболеваний (ЖКТ, ССС, СД2 типа, ХБП и др.), которые являются ФР НЯ Наличие депрессии и/или тревоги, которые могут повлиять на оценку результата лечения
	Сопутствующая терапия	Прием лекарственных препаратов, которые могут иметь негативное взаимодействие с НПВП
	Масса тела	Коррекция дозы НПВП в зависимости от массы тела
	Анамнестические данные	Субъективная оценка больным результатов применения НПВП в анамнезе НЯ при использовании НПВП в анамнезе
	Характерологические особенности	Психологический настрой пациента на лечение и понимание цели проводимой терапии
	Финансовые возможности	Возможности приобретения или получения препарата, особенно при необходимости его длительного использования
Особенности препарата и инструкция по медицинскому применению	- Возможная продолжительность курса в соответствии с инструкцией ** - Биодоступность, быстрота наступления эффекта и продолжительность действия - Наличие различных форм выпуска и дозировок - Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС - Фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными средствами - Финансовая доступность - Доверие к качеству препарата (особенно важно для генериков)	

* Лечение до достижения эффекта предполагает применение НПВП до полного купирования боли, связанного с обострением заболевания (например, при ОА); при СпА больной должен быть ориентирован на длительный прием НПВП даже в тех случаях, когда боль минимальна или отсутствует. – ** Ряд препаратов имеет жесткие ограничения по длительности применения, например кеторолак и декскетопрофен.

патологии. С одной стороны, коморбидные заболевания являются ФР НЯ, с другой стороны, они становятся причиной полипрагмазии и возможных негативных сочетаний лекарственных препаратов [28].

В настоящее время в арсенале российского врача имеется широкий спектр препаратов из группы НПВП, обладающих различными фармакологическими свойствами и существенно отличающихся по уровню безопасности. Это дает возможность персонализированного подхода к назначению этих лекарств с учетом индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации.

Таким образом, перед назначением НПВП лечащий врач должен оценить следующие параметры, которые будут определять выбор конкретного лекарства (табл. 2).

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП И ВЫБОР КОНКРЕТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Купирование интенсивной боли при острой патологии или обострении хронического скелетно-мышечного болевого синдрома

Во многих случаях, когда речь идет о лечении острой патологии или обострении хронического заболевания, анальгетическая терапия должна быть активной, но относительно кратковременной. Быстрое и максимально полное купирование боли способствует активации механизмов естественного саногенеза, повышает функциональную активность (что очень важно для выздоровления) и способствует формированию доверия к врачу и используемым методам лечения. К этой ситуации следует отнести лечение боли при травмах, острой/подострой НБС и вертеброгенных болевых синдромах, обострении ОА, связанном с развитием синовита и др.

В этом случае целесообразно использовать НПВП с наиболее высокими биодоступностью и быстродействием. Причем в дебюте лечения для достижения быстрого облегчения боли оправданно применение парентеральных форм препарата (для в/м или в/в введения).

Ярким представителем НПВП, используемых для ургентного обезболивания, является кетопрофен (Кетонал®). Это неселективный ЦОГ-2-ингибитор, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г. и завоевал устойчивую репутацию надежного и мощного анальгетика. Кетопрофен активно применяется в анестезиологии, травматологии, стоматологии, онкологии. Он также показал себя эффективным средством для лечения НБС и купирования боли при хронических ревматических заболеваниях, в частности ОА [29, 30].

Высокий анальгетический потенциал кетопрофена связан с его биохимическими особенностями – липофильностью и относительно небольшими размерами молекулы, которые позволяют препарату легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную ткань при артрите), создавая там высокую концентрацию действующего вещества [31, 32]. Большое значение придается диффузии кетопрофена через ГЭБ и его центральному антиноцицептивному действию. Экспериментальные данные подтверждают

равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и цереброспинальной жидкости. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой ЦОГ-2, но и иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [33].

Высокий терапевтический потенциал кетопрофена подтверждает работа P. Sarzi-Puttini и соавт., представляющая метаанализ 13 РКИ (n = 898), в которых сравнивалось действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут у больных разными ревматическими заболеваниями. Кетопрофен показал достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше (отношение шансов, ОШ 0,459; 0,33–0,58, p = 0,000) [34].

Кетопрофен обладает коротким периодом полувыведения ($t_{1/2}$) (около 2 ч): он быстро метаболизируется и покидает организм человека. Кроме этого, он не склонен к кумуляции (объем распределения этого препарата составляет 0,1 л/кг). Это важный положительный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, является одним из факторов, повышающих токсичность [29, 30]. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови снижает продолжительность действия лекарства.

Решением этой проблемы стало создание лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества Кетонал®ДУО 150 мг. Это капсула, которая содержит два вида пеллет (микрогранул). Первые из них растворяются очень быстро, что обеспечивает пиковую концентрацию действующего вещества уже через 1,0–1,5 ч после перорального приема. Второй тип микрогранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение активной концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Эта прогрессивная терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиться высокого быстродействия препарата, а с другой – обеспечивает удобную схему применения (1 капс/сут) [35].

Российские эксперты высоко оценили терапевтические возможности Кетонал®ДУО при лечении болезней костно-мышечной системы. Масштабные российские клинические исследования подтвердили эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата при ОА и НБС [35–37].

Кетопрофен, как и все другие НПВП, способен вызывать класс-специфические НЯ, что следует учитывать при его назначении. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований показало относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при назначении кетопрофена. Эта работа финских ученых А. Helin-Salmivaara и сотр., основанная на оценке причин развития 9191 случаев кровотечения, язв и перфорации, отмеченных за период с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Согласно полученным результатам, вероятность развития ЖКТ-

Длительный контроль боли при хроническом скелетно-мышечном болевом синдроме

При хронических заболеваниях суставов и позвоночника может потребоваться длительное использование НПВП [25]. При СпА, как было указано выше, НПВП рассматриваются как патогенетическое средство «первой линии», использование которого позволяет замедлить прогрессирование необратимых изменений осевого скелета. В связи с этим НПВП при СпА назначаются на постоянной основе (до наступления стойкой ремиссии), независимо от наличия боли. Необходимость в продолжительном использовании НПВП может возникнуть и при других заболеваниях суставов, в частности при ОА любых локализаций, в т. ч. поражении дугоотростчатых суставов позвоночника, и РА, если их применение позволяет успешно контролировать боль, в то время как другие методы лечения не позволяют добиться существенно улучшения состояния пациента. Длительное применение НПВП также может рассматриваться как элемент паллиативной помощи тяжелым, инвалидизированным пациентам с ревматическими заболеваниями.

В этой ситуации показано применение НПВП, обладающих высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, устойчивой фармакокинетикой и длительным периодом действия. К таким препаратам относится селективный ЦОГ-2-ингибитор эторикоксиб.

Эторикоксиб является одним из наиболее удачных по своим фармакологическим свойствам НПВП. Он быстро и практически полностью всасывается при пероральном приеме, T_{max} достигается уже через 1 ч. При этом период «полужизни» препарата составляет 22 ч, что обеспечивает устойчивые анальгетический и противовоспалительный эффекты на протяжении суток после однократного приема лекарства. Эторикоксиб обладает линейной фармакодинамикой: чем выше доза, тем более выражено его терапевтическое действие. Как было отмечено выше, эторикоксиб относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет 106, это самое высокое значение для всех существующих на сегодняшний день НПВП. Селективность эторикоксиба значительно снижает риск развития ЖКТ-осложнений [47, 48].

Важной особенностью эторикоксиба является сохранение достаточно высокой свободной, не связанной с альбумином фракции – около 8%, что обеспечивает его проникновение через ГЭБ и существенное влияние на центральные механизмы формирования болевого ощущения [49].

Эторикоксиб – мощный обезболивающий и противовоспалительный препарат. Его высокий терапевтический потенциал, в частности как средства для купирования хирургической боли и острого подагрического артрита, при котором он не уступает индометацину в дозе 150 мг/сут, доказан в многочисленных РКИ [50, 51].

Однако наиболее важной областью использования эторикоксиба, учитывая его удачные фармакологические свойства и хорошую переносимость, представляется длительное лечение хронических костно-мышечных заболеваний, таких как ОА, РА и СпА.

Имеется серьезная доказательная база эффективности эторикоксиба при ОА. В двух схожих по дизайну 12-недель-

ных РКИ ($n = 1076$) эторикоксиб в минимальной дозе 30 мг/сут демонстрировал существенное преимущество в сравнении с плацебо и не уступал по анальгетическому и противовоспалительному эффекту ибупрофену в максимальной дозе 2400 мг/сут [52, 53]. В ходе РКИ, продолжавшегося 2,5 года ($n = 997$), эторикоксиб 60 мг/сут демонстрировал успешный контроль боли при ОА: если исходно ее уровень составлял в среднем (WOMAC) 67 мм, то в конце периода наблюдения – 34 мм. При этом он не уступал напроксену 1000 мг/сут [54].

В двух недавно выполненных РКИ, в которых эторикоксиб применялся для лечения ОА, было показано его благоприятное влияние на дисфункциональный компонент боли. Так, этот препарат достоверно снижал индекс гипералгезии, выраженность центральной сенситизации и значение невропатической составляющей боли по опроснику painDETECT [49, 55].

Принципиальным преимуществом эторикоксиба как селективного ЦОГ-2-ингибитора является низкий риск ЖКТ-осложнений. Так, по данным мета-анализа 10 РКИ ($n = 5\,441$), частота ЖКТ-кровотечений при 3-месячном применении эторикоксиба была в 2 раза меньше, чем при использовании неселективных НПВП: 1,24 и 2,48 эпизода на 100 пациенто-лет [56]. Эторикоксиб значительно реже вызывает диспепсию, чем неселективные НПВП: по данным метаанализа 9 РКИ, частота отмен лечения из-за этого осложнения составила 1,5 и 2,7 на 100 пациенто-лет [57].

Высокая селективность эторикоксиба в отношении ЦОГ-2 не сопровождается повышением риска кардиоваскулярных осложнений по сравнению с неселективными НПВП. Подтверждением этого факта стали результаты масштабного исследования MEDAL, в ходе которого оценивалась частота различных НЯ при использовании эторикоксиба по 60 и 90 мг/сут или диклофенака по 150 мг/сут в течение 1,5 лет. Согласно полученным результатам частота ИМ, ИИ и случаев кардиоваскулярной смерти была практически одинакова. В частности, суммарная частота фатального ИМ, ИИ и внезапной коронарной смерти составила в исследуемых группах по 43 эпизода [58].

Конечно, при длительном использовании эторикоксиба, как и любого другого селективного или неселективного НПВП, следует учитывать наличие кардиоваскулярных факторов риска. Следует помнить, что все НПВП могут вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их применение возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля артериального давления [12]. Принципиально важно, что в соответствии с последними Национальными рекомендациями по использованию НПВП при наличии очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений (табл. 1) следует избегать назначения любых препаратов этой группы.

В настоящее время на фармакологический рынок нашей страны выведен новый генерик эторикоксиба Костарокс®. По своим фармакологическим параметрам Костарокс® эквивалентен оригинальному препарату (что было подтверждено исследованием биоэквивалентности) [59]. Доверие к его качеству основывается на высокой репутации производителя – компании «Сандоз», фармакологическая продукция которой (включая Кетонал®) хорошо известна российским

врачам и имеет заслуженно высокую репутацию. Костарокс® вследствие своей стоимости более доступен, чем оригинальный эторикоксиб, поэтому его появление расширяет возможности для проведения эффективной и при необходимости длительной анальгетической терапии в российской медицинской практике.

Разумеется, представленные модели использования НПВП несут условный характер. В реальной клинической практике могут возникать различные ситуации, требующие гибкого подхода к выбору различных представителей группы

НПВП. Тем не менее основные принципы их назначения, представленные в настоящем консенсусе: применение лекарства с учетом особенностей клинической ситуации и пациента, наличия коморбидных заболеваний и факторов риска НЯ, а также приоритетность безопасности больного, – относятся к базовым принципам современной фармакотерапии, и врачи должны четко придерживаться их в своей работе.

Экспертный совет прошел при спонсорской поддержке компании «Сандоз».

RU1810906736

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., М.: Издательство РАМН, 2012, 512 с./ Pain (a practical guide for doctors). Under the editorship of Yakhno NN, Kukushkina ML, Moscow: Publishing House of the RAMS, 2012, 512 p.
2. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(3): 247-265. /Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE. General principles for treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54 (3): 247-265.
3. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*, 2014 Feb-Mar, 69(2): 119-30. doi: 10.1037/a0035514.
4. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. Росстат. М., 2017, 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1 / Public health care system in Russia. 2017: statistics digest. Rosstat. M., 2017, 170 p. ISBN 978-5-89476-448-1 http://www.gks.ru.
5. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*, 2018, 56(1): 15-21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21. /Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation for 2015–2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2018, 56 (1): 15-21. doi: 10.14412 / 1995-4484-2018-15-21
6. Zhu K, Devine A, Dick I, Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine*, 2007, 32(18): 2012-2018.
7. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 74-81.
8. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*, 2018 Feb 5, 22(2): 9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8.
9. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*, 2017 Oct 6, 9(10): e1754. doi: 10.7759/cureus.1754.
10. Clauw D, Arnold L, McCarberg B. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(9): 907-911.
11. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдеc Ш.Ф., Филатова Е.Г. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 631-635. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635. /Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, Erdes ShF, Filatova EG. Analysis of pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (6): 631-635. doi: 10.14412 / 1995-4484-2014-631-635.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*, 2018, 56: 1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. /Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2018, 56: 1-29. doi: 10.14412 / 1995-4484-2018-1-29
13. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015 Feb 20, 8: 105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
14. van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *The Open Rheumatology Journal*, 2012, 6: 320-330.
15. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(Suppl 3): S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
16. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия*, 2018, 2: 24-28. /Vertkin AL, Karateev AE, Kukushkin ML, et al. Management of patients with back pain for therapists and general practitioners (Clinical guidelines). *Terapiya*, 2018, 2: 24-28.
17. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2010 Dec, 19(12): 2075-94.
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367. [Epub ahead of print].
19. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jul, 76(7): 1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597. Epub 2017 Feb 2.
20. Kohns DJ, Haig AJ, Uren B, et al. Clinical predictors of the medical interventions provided to patients with low back pain in the emergency department. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017 Aug 14. doi: 10.3233/BMR-170806. [Epub ahead of print].
21. Nordstoga AL, Nilsen TL, Vasseljen O, et al. The influence of multisite pain and psychological comorbidity on prognosis of chronic low back pain: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *BMJ Open*, 2017 Jun 6, 7(5): e015312. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015312.
22. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): S3-11.
23. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(6): 641-653. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. /Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, et al. The algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) may be used in the Russian clinical practice: consensus statement of the leading Russian experts and ESCEO experts on osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54 (6): 641-653. doi: 10.14412 / 1995-4484-2016-641-653
24. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 2016 May 21, 387(10033): 2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
25. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонов, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6. /The Russian clinical guidelines. Rheumatology. Under the editorship of Nasonova EL, Moscow: GEOTAR-Media, 2017, 464 p. ISBN 978-5-9704-4261-6.
26. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс – на безопасность. *ПМЖ*. 2017, 13: 979-985. /Dovgan EV. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: focus on safety. *PMJ*. 2017, 13: 979-985.
27. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Кукес В.Г., Петров В.И. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. М., 2008, 54 с. /Strachunsky LS, Kozlov SN, Kukes VG, Petrov VI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A study guide. M., 2008, 54 p.
28. Каратеев А.Е., Полкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 600-606. /Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk assessment of gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the epidemiological CORONA-2 study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (6): 600-606.
29. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol. Suppl*. 1991, 90: 1-44.
30. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*, 2010, 62(3): 172-188.
31. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(5): 313-329.
32. Diaz-Reval M, Ventura-Martinez R, Déciga-Campos M, et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483(2-3): 241-248.
33. Barden J, Derry S, McQuay H, Moore R. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, 4: CD007355.
34. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac:

- a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013 Sep-Oct, 31(5): 731-8. Epub 2013 May 17.
35. Данилов А.Б. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*, 2013, 1: 8-10. /Danilov AB. Ketonal DUO in the treatment of pain syndrome. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*, 2013, 1: 8-10.
 36. Филатова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. Лечение заболеваний нервной системы. *Лечение заболеваний нервной системы*, 2015, 2(17): 18-22. /Filatova EG. Ketonal: the possibility of stepwise therapy for acute pain. Treatment of diseases of the nervous system. *Lechenie Zabolevaniy Nervnoy Sistemy*, 2015, 2 (17): 18-22.
 37. Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *НПР*, 2014, 52(2): 195–201. /Chichasova NV, Kamalova RG, Plaksina TV, Popov AA. New aspects of chronic pain management: a multicenter, open clinical trial of Ketonal Duo in patients with degenerative joint diseases. *NPR*, 2014, 52 (2): 195-201.
 38. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Gronroos J, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42: 923-932.
 39. Чичасова Н.В., Имметдинова Г.Р., Каратеев А.Е., и соавт. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2001, 1: 47-52. /Chichasova NV, Immetdinova GR, Karateev AE, et al. Efficacy and safety of ketoprofen (ketonal) in rheumatoid arthritis (clinical endoscopy study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2001, 1: 47-52.
 40. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека*, 2006, 6(121). /Osipova NA, Petrova VV, Ermolaev PM, Beresnev VA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of postoperative pain in cancer patients. *Pharmateca*, 2006, 6 (121).
 41. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белоzerova И.В. Оценка эффективности кетонала ретард у больных остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*, 2000, 2: 77-79. /Shmidt EI, Kogan KM, Belozeroва IV. Estimation of ketonal retard efficacy in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2000, 2: 77-79.
 42. Новиков Г.А., Вайсман М.А., Прохоров Б.М. и др. Кетонал в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. *Паллиативная медицина и реабилитация*, 2002, 3: 48–51. /Novikov GA, Vaysman MA, Prokhorov BM. Ketonal in the treatment of pain syndrome in patients with advanced forms of malignant neoplasms. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2002, 3: 48-51.
 43. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *РМЖ*, 2004, 12(14): 844-847. /Lazebnik LB, Drozdov VN, Kolomiets EV. Comparative efficacy and safety of ketoprofen, lornoxicam, nimesulide and celecoxib in patients with osteoarthritis. *RMJ*, 2004, 12 (14): 844-847.
 44. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis, selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(suppl 3): 85.
 45. Solomon D, Glynn R, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1099-1104.
 46. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1657-1663.
 47. Matsumoto A, Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(5): 395-414.
 48. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(5): 854-862.
 49. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2016, 8(2): 10–16. /Davydov OS. Peripheral and central mechanisms of the transition from acute to chronic pain and possible role of inhibition of cyclooxygenase 2 in preventing chronic pain syndrome. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psichosomatika*, 2016, 8 (2): 10-16.
 50. Clarke R, Derry S, Moore R. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Apr 18, 4: CD004309.
 51. Schumacher H, Boice J, Dahik D, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*, 2002, 324: 1488–1492.
 52. Puopolo A, Boice J, Fidelholtz J, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(12): 1348-1356.
 53. Wiesenhuber C, Boice J, Ko A, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(4): 470-479.
 54. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 945-951.
 55. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017 Aug 2. pii: S1063-4584(17)31091-9.
 56. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(5): 715-722.
 57. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastro-protective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(12): 1899-1908.
 58. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2006, 368: 1771–81. Published Online November 13, 2006.
 59. Данные компании «Сандоз», 2016. / Sandoz company data, 2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Лила Александр Михайлович – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Дыдыкина Ирина Степановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Камчатнов Павел Рудольфович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Мазуренко Сергей Олегович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ «Клиническая больница 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

Наприенко Маргарита Валентиновна – д.м.н., профессор кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», главный врач Клиники головной боли им. акад. А.М. Вейна, Москва

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., зав. лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Островерхов Олег Павлович – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

Пчелинцев Михаил Владимирович – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ И РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дифференциальная диагностика между активностью ревматического заболевания (РЗ) и развитием инфекционного процесса нередко крайне сложна из-за сходства клинических и лабораторных проявлений, а также их недостаточной специфичности. Цель исследования: оценить значимость прокальцитонинового (ПКТ) теста в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у пациентов с РЗ, а также определить его роль в оценке активности воспалительного процесса при различных РЗ. Материал и методы: в ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 145 больных (женщины – 101, мужчины – 44, возраст – 3–79 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой. Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roshe, Швейцария). Результаты: инфекционный процесс диагностирован у 85 человек, генерализованный – у 13, локальный – у 72. Локальные инфекции по своему течению разделены на легкие – 41 и тяжелые – 31. У пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ в 77% случаев превышал 2,0 нг/мл, в 46,2% случаев – 10,0 нг/мл. Медиана (Ме) ПКТ в группе с генерализованной инфекцией составила 3,6 [2,26; 10,5]. В случае локальной инфекции тяжелого течения Ме ПКТ превышала пороговые значения и составила 0,49 [0,19; 1,5] нг/мл, при локальной инфекции легкого течения показатели ПКТ достоверно не отличались от показателей группы без инфекции (Ме = 0,13 [0,08; 0,25] и 0,09 [0,06; 0,18] нг/мл, $p > 0,05$). Максимальные значения ПКТ в отсутствие инфекции и при высокой активности ревматического процесса выявлены при болезни Стилла взрослых (БСВ) – Ме = 0,26 [0,10; 0,61] нг/мл, умеренное повышение – при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) с системным началом – Ме = 0,2 [0,14; 0,24] нг/мл, ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) – Ме = 0,2 [0,1; 0,26] нг/мл, системной красной волчанке (СКВ) – Ме = 0,19 [0,11; 0,39] нг/мл. Выводы: определение уровня ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционного процесса. Для определения порогового значения ПКТ при различных РЗ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: прокальцитонин, ревматические заболевания, генерализованные инфекции, локальные инфекции.

G.M. TARASOVA, B.S. BELOV, A.G. DILBARYAN, D.V. BUKHANOVA, S.I. GLUKOVA

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SIGNIFICANCE OF SERUM PROCALCITONIN FOR DIFFERENTIATING INFECTIONS FROM RHEUMATIC DISEASES

Differentiation between flare of a rheumatic disease (RD) and the development of infectious process is often extremely difficult due to the similarity of clinical and laboratory manifestations, as well as their lack of specificity. Objective of the study: to assess the significance of procalcitonin (PCT) test as a specific marker of generalized and local infection in patients with RD, and also to determine its role in assessing the inflammatory process activity in various RDs. Material and methods: The case records of 145 patients (101 women, 44 men, age of 3–79 years), who were undergoing inpatient examination and treatment at Nasonova Research Institute of Rheumatology, were examined during the retrospective study. The serum PCT level was determined by the quantitative electrochemiluminescence method using the Cobas E 411 analyzer (Roshe, Switzerland). Results: The infectious process was diagnosed in 85 patients, the generalized one in 13 and the local one in 72. Local infections were divided into those with the light course – 41 and with the severe course – 31. In patients with generalized infection, the PCT level exceeded 2.0 ng/ml in 77% of cases and in 10.0 ng/ml in 46.2% of cases. Median (Me) PCT was 3.6 [2.26; 10.5] in the group with generalized infection. Me PCT exceeded the threshold values and amounted to 0.49 [0.19; 1.5] ng/ml in the case of a local infection with the severe course, PCT indices did not significantly differ from those of the group without infection (Me = 0.13 [0.08; 0.25] and 0.09 [0.06; 0.18] ng / ml, $p > 0.05$).with a local infection of the lungs, The maximum values of PCT in the absence of infection and with a high activity of the rheumatic process were detected in patients with Adult-onset Still's Disease (AOSD) – Me = 0.26 [0.10; 0.61] ng/ml, moderate increase was detected in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) – Me = 0.2 [0.14; 0.24] ng/ml, juvenile rheumatoid arthritis (JRA) – Me = 0.2 [0.1; 0.26] ng/ml, systemic lupus erythematosus (SLE) – Me = 0.19 [0.11; 0.39] ng/ml. Conclusions: Determining PCT level undoubtedly contributes to the diagnosis of generalized infections, and differential diagnosis of systemic RD from the infectious process. Further research is required to determine the PCT threshold value for various RDs.

Keywords: procalcitonin test, rheumatic diseases, generalized infections, local infections.

ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций по-прежнему сохраняет свое значение. Дифференциальная диагностика обострений ревматических заболеваний (РЗ) и инфекционных осложнений нередко вызывает большие затруднения. Это обусловлено наличием схожих клинических симптомов (лихорадка, инфильтраты в легких и т. д.), а также неспецифичностью широко используемых лабораторных параметров (СОЭ, С-реактивный белок) и инструментальных методов исследования. Бактериологическое исследование также обладает недостаточной чувствительностью и нередко требует определенного времени. В связи с этим очевидна потребность в поиске биомаркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью в диагностике инфекций у больных РЗ. Несомненный интерес среди таких маркеров представляет сывороточный прокальцитонин (ПКТ), повышение концентрации которого является характерным признаком бактериальной инфекции.

Цель исследования: оценить значимость ПКТ-теста в качестве маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов, а также определить его роль в оценке активности воспалительного процесса при различных РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 145 больных (женщины – 101, мужчины – 44, возраст – 3–79 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой в связи преимущественно с воспалительными РЗ, в т. ч. с системной красной волчанкой (СКВ) – 39, ревматоидным артритом (РА) – 32, болезнью Стилла взрослых (БСВ) – 8, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 10, АНЦА-ассоциированными васкулитами – 10, подагрой – 4, прочими РЗ – 35. У 5 больных РЗ было исключено (у 4 из них диагностированы миелопролиферативные заболевания). Инфекционная патология была выявлена у 85 (58,6%) из 145 пациентов, у 13 (8,9%) из них диагностирована генерализованная инфекция, у 72 (49,7%) – локальная. В зависимости от выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома локальные инфекции по своему течению разделены на легкие ($n = 41$) и тяжелые ($n = 31$). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ($n = 29$), мочевыделительная система ($n = 14$), а также кожа, слизистые оболочки и мягкие ткани ($n = 10$) (табл. 1).

Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ «Статистика». Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа больных с генерализованной инфекцией включала 13 человек. Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 нг/мл [25-й; 75-й перцентили соответственно

Таблица 1. Структура инфекций у обследованных больных ($n = 145$)

Инфекционные заболевания	Число больных
Генерализованная инфекция	13
Бактериальный сепсис	11
Генерализованная смешанная грибково-бактериальная инфекция	1
Инфекционный эндокардит	1
Локальная инфекция	72
Тяжелое течение	31
Поражение ЖКТ: - псевдомембранозный колит - острый панкреатит	4 1 3
Поражение костей и суставов: - инфекционный артрит	2 2
Поражение мягких тканей, кожи: - гангрена пальцев - инфицированные пролежни, трофические язвы	4 1 3
Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов: - полисегментарная пневмония - туберкулез легких (инфильтративный/милиарный) - острый гнойный бронхит - фарингомикоз - острый гнойный отит - ОРВИ	20 14 1 2 1 1 1 1
Вирусный гепатит С	1
Легкое течение	41
Поражение ЖКТ: - кандидоз пищевода - дивертикулит	3 2 1
Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов: - гайморит - острый фарингит - очаговая пневмония - острый бронхит	17 2 3 8 4
Подострый вирусный миокардит	1
Инфекция мочевыводящих путей	14
Поражение мягких тканей, кожи, слизистых: - инфицированные натоптыши - трофическая язва голени с признаками инфицирования - обострение хронической герпетической инфекции кожи и слизистых	6 1 3 2
Всего	85

2,26; 10,52]. У 10 пациентов инфекционный процесс развивался на фоне системного РЗ (СКВ – 4, системная склеродермия (ССД) + полимиозит, полимиозит, РА, смешанное заболевание соединительной ткани, ювенильный артрит + болезнь Бехчета, РА + ССД – по 1 случаю каждое). В 3 случаях в процессе обследования РЗ было исключено, и инфекция расценена как основное заболевание. У 10 (77%) из 13 пациентов данной группы уровень ПКТ был выше 2 нг/мл, у 6 (46,2%) – превышал 10,0 нг/мл, что, согласно имеющимся рекомендациям, соответствовало высокой вероятности системной бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в 3 (23,1%) случаях регистрировались достаточно низкие концентрации ПКТ, несмотря на тяжесть инфекционного процесса, а именно: 0,15 нг/мл – при развитии гнойного артрита, осложненного сепсисом, у пациентки с РА, 0,27 нг/мл – у больной с сепсисом и полимиозитом и 0,49 нг/мл – у больной с инфекционным эндокардитом.

В группе больных с локальной инфекцией легкого течения (n = 41) уровень ПКТ не превышал 2,0 нг/мл, а его Ме составила 0,13 [0,08; 0,25]. Значения ПКТ преимущественно находились в интервалах 0,05–0,1 (31,7% случаев) и 0,1–0,25 (31,7%) и реже в интервале 0,5–2,0 (12,2%). В целом у 73,2% больных значения ПКТ не превышали 0,25 нг/мл.

В группе больных с локальной инфекцией тяжелого течения (n = 31) Ме ПКТ составила 0,60 [0,19; 1,84],

Таблица 3. Показатели ПКТ в различных группах больных, абс. (%)

Уровень ПКТ, нг/мл	Генерализованная инфекция (n = 13)	Локальная инфекция		Отсутствие инфекции (n = 60)
		Тяжелая (n = 31)	Легкая (n = 41)	
0,05	–	1 (3,2)	4 (9,78)	13 (21,7)
0,05–0,1	–	2 (6,5)	13 (31,7)	19 (31,7)
0,1–0,25	1 (7,7)	5 (16,1)	13 (31,7)	16 (26,7)
0,25–0,5	2 (15,4)	6 (19,4)	6 (14,6)	6 (10,0)
0,5–2,0	–	12 (38,7)	5 (12,2)	6 (10,0)
2,0–10,0	4 (30,8)	3 (9,7)	–	–
>10,0	6 (46,2)	2 (6,5)	–	–
Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [2,26; 10,52] a	0,60 [0,19; 1,84] b	0,13 [0,08; 0,25] c	0,09 [0,06; 0,18] d

a–b p < 0,05, a–c p < 0,05, a–d p < 0,05, b–c p < 0,05.

а наибольшее количество его значений (38,7%) находилось в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл, что, согласно рекомендациям, соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции, а также возможному наличию системной бактериальной инфекции. В целом у 83,9% больных значения ПКТ не превышали 2,0 нг/мл. У 5 (16,1%) пациентов уровень ПКТ превышал 2,0 нг/мл, у двух из них этот показатель составлял > 10 нг/мл, что обычно свидетельствует о высокой вероятности тяжелого сепсиса. Оба последних пациента имели тяжелую инфекцию без генерализации процесса.

Первый пациент, мужчина 37 лет (ПКТ = 22,6 нг/мл), наблюдался с диагнозом: системная склеродермия хронического течения, лимитированная форма, синдром Рейно, склеродактилия, дигитальные язвочки, некрозы кожи, гангрена второго пальца правой кисти и третьего пальца левой кисти, легочная артериальная гипертензия, 4 ФК. Во время госпитализации повысилась температура до фебрильных цифр, вслед за этим появились признаки сухой гангрены дистальных фаланг второго пальца правой кисти и третьего пальца левой кисти (постоянная интенсивная боль, характерные локальные изменения, повышение показателей СРБ и СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

Вторая пациентка, 27 лет (ПКТ = 24,7 нг/мл), наблюдалась с диагнозом: системная красная волчанка, активность 2, экссудативный плеврит, гематологические нарушения, синдром Рейно, синдром Шегрена, иммунологические нарушения. В ходе госпитализации у больной появился выраженный болевой синдром в эпигастральной и левой подвздошной областях без признаков раздражения брюшины, повысилась температура до фебрильных цифр. Был заподозрен острый панкреатит, что нашло свое подтверждение при дополнительном обследовании (повышение СОЭ и СРБ, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, нарастание панкреатических ферментов, изменения на УЗИ).

Таблица 2. Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови [1]

Уровень ПКТ, нг/мл	Интерпретация
0,05 (0,1)	Здоровые люди. Бактериальная инфекция отсутствует
0,1–0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25–0,5	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5–2,0	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6–24 ч
2,0–10,0	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ
>10,0	Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ

В группе больных без инфекции ($n = 60$) Ме уровня ПКТ составила 0,09 [0,06; 0,19]. Большинство показателей ПКТ (79,6%) не превышали 0,25 нг/мл. Только у 6 (10,2%) пациентов уровень ПКТ находился в интервале 0,5–2,0 нг/мл, при этом в одном случае – у пациентки с высокой активностью СКВ (индекс SLEDAI = 25) он составил 1,8 мг/мл.

При сравнении значений ПКТ в трех различных группах выявлено, что при генерализованной инфекции эти показатели значимо ($p < 0,05$) превышали таковые в группах с локальной инфекцией (как тяжелого, так и легкого течения), а также без инфекции (табл. 3).

Вместе с тем при тяжелой локальной инфекции показатели ПКТ были значительно выше, чем у больных с инфекцией легкого течения – 0,6 [0,194 1,84] и 0,13 [0,08; 0,25] соответственно ($p < 0,05$).

У 73,2% больных с инфекцией легкого течения значения ПКТ были ниже 0,25 нг/мл, в то время как при тяжелых формах у 74,3% пациентов они превышали данный уровень с максимумом (38,7%) в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл, что может иметь дополнительное диагностическое и прогностическое значение и оказать помощь в определении объемов и сроков антибактериальной терапии.

В целом при локальных инфекциях у 69,4% больных значения ПКТ не превышали 0,5 нг/мл.

Таблица 4. Уровень ПКТ при различных РЗ без инфекции

Заболевание	Уровень ПКТ, нг/мл (Ме)
Болезнь Стилла у взрослых, $n = 6$	0,26 [0,1; 0,5]
ЮИА с системным началом, $n = 4$	0,2 (0,14; 0,24)
ЮРА, $n = 6$	0,2 [0,1; 0,26]
СКВ, $n = 13$	0,19 [0,11; 0,39]
Системный васкулит, $n = 2$	0,1 [0,07; 0,53]
Полиммиозит, $n = 2$	0,1 [0,07; 0,14]
РА, $n = 17$	0,07 [0,04; 0,08]
Псориатический артрит, $n = 2$	0,07 [0,07; 0,08]
Болезнь Бехчета, $n = 3$	0,06 [0,05; 0,06]
Другие РЗ (болезнь Шегрена с криоваскулитом – 1, смешанное заболевание соединительной ткани – 1, подагра – 1, анкилозирующий спондилит – 1, полихондрит – 1)	0,1 [0,08; 0,14]
Всего, $n = 60$	0,09 [0,06; 0,18]

Среди пациентов без признаков вторичной инфекции мы выделили подгруппы больных с СКВ, РА, БСВ, ЮРА, ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с системным началом и др. (табл. 4).

В целом при различных РЗ в отсутствие инфекции значения ПКТ, как правило, не превышали 0,1 нг/мл (Ме = 0,09 [0,06; 0,18]). Данное обстоятельство при наличии лихорадочного синдрома, высоких значений СОЭ и СРБ, безусловно, помогало в проведении дифференциальной диагностики и исключении предполагаемой инфекции.

Повышение уровня ПКТ было зарегистрировано при БСВ – Ме 0,26 [0,1; 0,5] нг/мл, ЮРА – 0,2 (0,1; 0,26) нг/мл, ЮИА с системным началом – 0,2 (0,14; 0,24) нг/мл, СКВ – 0,19 [0,11; 0,39] нг/мл. Значимые различия были получены при сопоставлении БСВ и СКВ с РА, $p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно. Несмотря на небольшое повышение, большинство показателей ПКТ при ЮРА, ЮИА и СКВ укладывались в интервалы значений до 0,25 мг/мл, при которых, согласно клиническим рекомендациям, вероятность бактериальной инфекции очень мала, а вероятность системной инфекции практически отсутствует.

При БСВ Ме ПКТ составила 0,26 [0,1; 0,5] нг/мл. Половина значений была в интервалах до 0,25 нг/мл, еще 50% – от 0,25 до 0,5 нг/мл (возможна локальная бактериальная инфекция, вероятность системной бактериальной инфекции очень мала). Вместе с тем при БСВ с учетом клинической картины и, как правило, при наличии очень высоких лабораторных показателей воспалительной активности всегда приходится проводить дифференциальную диагностику, в первую очередь с системной инфекцией. Значения ПКТ до 0,5 нг/мл такую инфекцию практически исключают.

Интересно, что при РА без инфекции ($n = 17$) регистрировались очень низкие показатели ПКТ (0,07 [0,04; 0,08]), аналогичные – при псориатическом артрите и болезни Бехчета. При этом значения СРБ у пациентов с РА были очень высокими – Ме = 70,8 [42,4; 138,0]. Такая диссоциация между значениями ПКТ и СРБ при высокой активности РЗ, безусловно, имеет большое диагностическое значение в плане исключения инфекционного процесса.

В группе больных с СКВ без инфекции также имело место значительное повышение уровня СРБ – Ме = 26,7 [8,1; 43,2], что в целом нехарактерно для данного РЗ. При этом практически все пациенты имели лихорадочный синдром, а также повышение СОЭ и СРБ, которые в данном случае являлись отражением активности и тяжести заболевания. Вместе с тем повышение уровня СРБ при СКВ – частый признак присоединения вторичной инфекции, особенно при длительной комбинированной

Таблица 5. Диагностическое значение определения ПКТ у больных с РЗ

Показатель	Системная инфекция / без инфекции	Локальная инфекция / без инфекции	Системная инфекция / локальная инфекция
ДЧ, %	77	61	69
ДС, %	100	62	93
ППК	0,95	0,7	0,87
ВГН	2,03	0,15	2,33

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность теста, ДС – диагностическая специфичность теста, ППК – площадь под кривой (ROC-анализ), ВГН – верхняя граница нормы.

иммуносупрессивной терапии. В таких ситуациях низкие или незначительно повышенные значения ПКТ ($Me = 0,19 [0,11; 0,39]$) помогают исключить генерализованную инфекцию (но только в совокупности с результатами других методов обследования) и решить вопрос об усилении иммуносупрессивной терапии.

По данным ROC-анализа, эффективность определения ПКТ при выявлении системной инфекции является «отличной», локальной – «хорошей», при дифференциации системной инфекции от локальной – «очень хорошей» (табл. 5, рис. 1–3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКТ представляет собой прогормон, предшественник гормона кальцитонина, который участвует в метаболизме кальция и поддерживает его постоянный уровень в крови. Полипептид представляет собой белок длиной 116 аминокислот с мол. массой 13 кД, синтезируется С-клетками щитовидной железы и в норме обнаруживается в крови в следовых количествах [2].

При наличии бактериальной инфекции, воздействию токсинов и особенно при септических состояниях увеличивается экстракореидный синтез ПКТ клетками печени, почек, легких, мышечной ткани, адипоцитами, макрофагами и моноцитами, что приводит к значительному повышению его уровня в сыворотке крови. В качестве основных индукторов синтеза ПКТ рассматриваются липополисахарид бактериальной стенки и фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), а также другие провоспалительные молекулы: эндотоксины, интерлейкин-1, 2 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6) [3]. Показано, что нейтрализующие антитела к ПКТ улучшают выживаемость на экспериментальных моделях сепсиса, что позволяет отнести эту молекулу к провоспалительным медиаторам [4].

В современной клинической практике в течение последних 10 лет ПКТ используют для диагностики сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций, инфекционных осложнений у хирургических больных, оценки эффективности лечения, оценки прогноза при тяжелых инфекциях, дифференциальной диагностики при лихорадке неясного генеза [5–8].

Преимуществом определения ПКТ является то, что его синтез при системном воспалительном ответе может нарастать в течение первых 2–4 ч и достигает максимума через 12 ч, т. е. раньше по сравнению с другими белками острой фазы [9]. Стабильность этого белка, устойчивость к средним и низким температурам, постоянство присутствия в плазме в течение 24 ч, простота методики позволяют рекомендовать его определение в рутинных условиях. Применение антимикробных препаратов, анальгетиков, антикоагулянтов, диуретиков, вазоактивных средств не влияет на концентрацию ПКТ [10]. В отличие от других маркеров инфекций, в частности неоптерина, дисфункция почек мало влияет на период полувыведения ПКТ [11].

В настоящее время показано, что ПКТ отражает степень генерализации и тяжести инфекционного процесса и часто определяет прогноз заболевания. Самые высокие значения ПКТ наблюдаются при тяжелых системных бактериальных, паразитарных и грибковых инфекциях. При очаговых и вирусных инфекциях, а также при воспалительных заболеваниях неинфекционного генеза содержание ПКТ в основном не превышает 0,1 нг/мл или незначительно увеличивается до 1,5 нг/мл.

Повышение уровня ПКТ описано при различных РЗ – гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) [12], болезни Kawasaki [13], БСВ [14] и др. Учитывая высокие уровни ПКТ у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, V. Schwenger et al. [15] предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ. В исследовании японских авторов значения ПКТ, составлявшие ≥ 1 нг/мл, имели более высокую специфичность для распознавания сепсиса и были приемлемы для дифференциальной диагностики системных бактериальных инфекций и воспалительных РЗ [16].

Отечественные исследователи также делают заключение о возможности применения разных пороговых значений ПКТ при обследовании различных групп пациентов [17]. Результаты систематического обзора литературы и метаанализа 9 проспективных исследований, посвященных оценке клинического значения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях, показали высокую эффективность

Рисунок 1. Системная инфекция / без инфекции

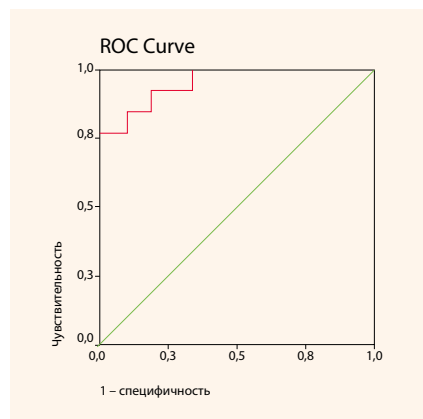


Рисунок 2. Локальная инфекция / без инфекции

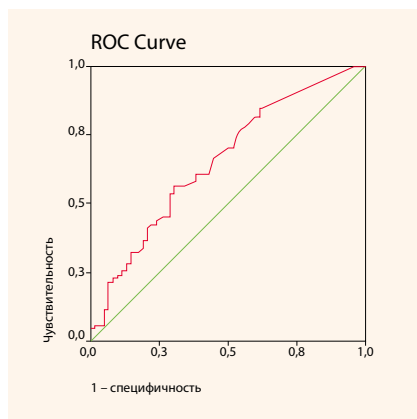
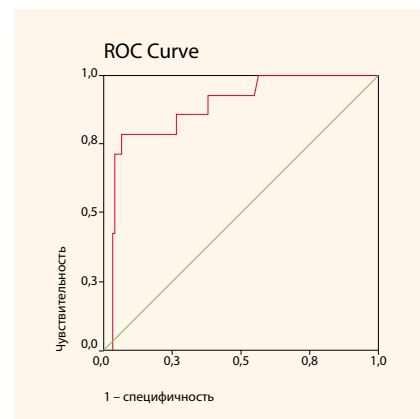


Рисунок 3. Системная инфекция / локальная инфекция



ПКТ-теста для диагностики системной бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией при использовании порогового уровня ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл [18].

С данными литературы согласуются результаты нашего исследования, где было показано, что уровень ПКТ значительно повышался ($>2,0$ нг/мл) у большинства (77%) ревматологических больных с тяжелыми генерализованными инфекциями, а при локальных инфекциях в 70% случаев его значения не превышали 0,5 нг/мл.

При отсутствии инфекции, несмотря на высокие показатели СОЭ и СРБ у большинства больных, концентрация ПКТ в большинстве случаев (80%) не превышала 0,25 нг/мл, а в 53,3% – 0,1 нг/мл. В нашей группе больных при отсутствии инфекции максимальные значения ПКТ определялись при БСВ. Небольшое повышение значений ПКТ наблюдали у больных с ЮРА, ЮИА с системным началом и СКВ, однако большинство показателей укладывались в интервалы значений до 0,25 нг/мл. Этот уровень,

вероятно, можно расценивать как пороговый для диагностики локальной инфекции, в основном тяжелого течения, у ревматологических больных. Значение ПКТ 2,0 нг/мл может быть предложено в качестве порогового при диагностике генерализованной инфекции у больных с РЗ.

Таким образом, определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционного процесса. При интерпретации значений ПКТ следует учитывать конкретную ревматическую нозологию, а также весь комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных. Вопросы определения пороговых значений ПКТ для диагностики тяжелых инфекций при РЗ, несомненно, заслуживают дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363(9409): 600-607.
- Becker KL, Nylen ES, White JC et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1512-1525.
- Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anestesiol*, 2009, 75(7-8): 447-452.
- Tavares E, Minano FJ. Immunoneutralization of the aminoprocaltitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(12): 519-534.
- Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*, 2007, 3(4): 34-36. / Romasheva ML, Proshin DG. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obschay Reanimatologia*, 2007, 3 (4): 34-36.
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*, 2011, 171(15): 1322-1331.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1996-2003.
- Лобань Н.В., Федотова Н.Ю., Лысенко А.С. Опыт применения количественного теста на прокальцитонин для оценки эффективности антибактериальной терапии у детей первого года жизни. *Вопр. диагн. педиатр.*, 2009, 1(1): 37-40. / Loban NV, Fedotova NYu, Lysenko AS. Experience in using a quantitative procalcitonin test to assess the effectiveness of antibiotic therapy in infants. *Vopr. Diagn. Pediatr*, 2009, 1 (1): 37-40.
- Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES et al. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(12): 1867-1868.
- Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2000: 162-175.
- Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*, 2000, 26: 212-216.
- Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*, 1998, 25(8): 1531-1533.
- Okada Y, Minakami H, Tomomasa T et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*, 2004, 48(2): 199-205.
- Scire CA, Cavagna L, Perotti C et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2): 123-128.
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*, 1998, 26(5): 274-276.
- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*, 2008, 35(1): 114-119.
- Лапин С.В., Маслянский А.Л., Лазарева Н.М. и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2013, 1: 28-33. / Lapin SV, Maslyansky AL, Lazareva NM, et al. The significance of quantitative procalcitonin assay for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, 1: 28-33.
- Wu JY, Lee SH, Shen CJ et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2012 Sep, 64(9): 3034-3042.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тарасова Галина Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Белов Борис Сергеевич – д.м.н., зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Дилбарян Ани Георгиевна – врач-терапевт ГКБ им. С.С. Юдина, Москва, Россия

Буханова Дарья Валерьевна – аспирант лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Глухова Светлана Ивановна – к.ф.м.н., старший научный сотрудник учебно-методического отдела ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

У ПАЦИЕНТОВ В СТРЕССОГЕННЫХ УСЛОВИЯХ

При сильном или постоянном стрессе возникают эмоциональные нарушения, состояние человека ухудшается. Ведущее значение имеет психологическая помощь, однако психолог или психотерапевт не всегда оказывается рядом с человеком в стрессовой ситуации, приходится прибегать к медикаментозной терапии. Наблюдались 85 пациентов (средний возраст $26,5 \pm 3,5$ года), находящихся в условиях профессионального стресса (учителя начальных классов, медицинские сестры), с диагнозом «головные боли напряжения, вегетативная дисфункция». Пациентам были разъяснены причины заболевания, даны рекомендации по образу жизни и назначен курс Валокардина по 15 капель 3 раза в день в течение 3 недель. У всех пациентов отмечено улучшение состояния; при этом ни один из пациентов не отметил снижения памяти, нарушения внимания, проблем с речью. Положительный эффект сохранился через 6 месяцев у 88,3% пациентов, через 9 месяцев – у 61,1% пациентов и через 12 месяцев – у 49,9% пациентов. Несмотря на разногласия в медицинской профессиональной среде, Валокардин остается у пациентов одним из наиболее востребованных препаратов при стрессах. Краткосрочное применение Валокардина в терапевтических дозах в условиях стресса эффективно помогает справиться с бессонницей, повышенной тревожностью, снимает нервное напряжение и вегетативную дисфункцию.

Ключевые слова: головные боли напряжения, тревожное стрессовое расстройство, вегетативная дисфункция, бессонница, Валокардин, стресс.

V.A. KUTASHEV, Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MODERN APPROACH TO THE THERAPY FOR AUTONOMIC DISORDERS IN PATIENTS UNDER STRESSFUL CONDITIONS

Severe or persistent stress can cause emotional disturbances, which worsens the human condition. Psychological counselling is of paramount importance, however, some people may not have access to a psychologist or psychotherapist in a stressful situation and one has to resort to the medical therapy. 85 patients (mean age 26.5 ± 3.5 years) under professional stress (primary school teachers, nurses) diagnosed with "tension headaches, autonomic dysfunction" were included in the observational study. Patients were explained the causes of the disease, given recommendations on lifestyle and prescribed Valocordin at the dosage of 15 drops 3 times a day for 3 weeks. All patients showed improvement; none of the patients reported difficulty remembering, attention failure, problems talking. 88.3% of patients showed positive effect after 6 months, 61.1% of patients after 9 months and 49.9% of patients after 12 months. Despite disagreements in the medical professional environment, Valocordin remains one of the most popular drugs in patients under stress. The short-term use of Valocordin at therapeutic doses under stress conditions effectively helps to cope with insomnia, increased anxiety, relieves nervous tension and autonomic dysfunction.

Keywords: tension headaches, anxious stress disorder, autonomic dysfunction, insomnia, Valocordin, stress.

Тренирующее расстройство, вегетативная дисфункция и стресс – взаимосвязанные состояния, поскольку одной из задач нервной системы (НС) является оперативное реагирование на изменения в окружающем мире. Хроническое нервное напряжение может стать причиной плохого самочувствия человека. В связи с этим важно уметь распознавать симптомы тревожного расстройства с вегетативной дисфункцией и бороться со стрессом. Особенно важно распознать негативное влияние стрессогенных условий на пациентов, у которых уже зафиксирована дисфункция вегетативной нервной системы и организм уже находится в состоянии нейрогуморального дисбаланса, а стресс данное нарушение значительно усугубляет. Вегетативная нервная система (ВНС) – это комплекс различных структур НС, который

совместно с эндокринной системой обеспечивает в организме постоянство внутренней среды, или гомеостаз. ВНС осуществляет адаптационные физические и психические влияния на организм, при этом не подвергается самопроизвольной регуляции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [1, 6, 10, 11, 19]. Структуры ВНС, которые находятся в головном и спинном мозге, относят к центральному отделу ВНС, все другие – к периферическому отделу ВНС. Надсегментарные и сегментарные участки ВНС выделяют в центральный отдел. Надсегментарные участки коры больших полушарий ВНС располагаются преимущественно медиобазально. К данным образованиям относят также некоторые системы промежуточного мозга (в основном гипоталамуса). К сегментарным образованиям центрального

отдела ВНС относят структуры ствола головного и спинного мозга. Периферическая вегетативная нервная система представлена парасимпатическим и симпатическим отделами [2, 3, 18]. Внутренние органы, в том числе сердце и сосудистая система, иннервируются как симпатическим, так и парасимпатическим отделом ВНС. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы постоянно взаимодействуют друг с другом. Практически при любом заболевании возникают патологические сдвиги в нейровегетативной регуляции. Состояния и болезни, при которых основные

Особенно важно распознать негативное влияние стрессогенных условий на пациентов, у которых уже зафиксирована дисфункция вегетативной нервной системы и организм уже находится в состоянии нейрогуморального дисбаланса, а стресс данное нарушение значительно усугубляет. Вегетативная нервная система – это комплекс различных структур НС, который совместно с эндокринной системой обеспечивает в организме постоянство внутренней среды, или гомеостаз. ВНС осуществляет адаптационные физические и психические влияния на организм, при этом не подвергается самопроизвольной регуляции со стороны центральной нервной системы

патологические изменения являются следствием нарушений в работе ВНС, называются вегетативными дисфункциональными расстройствами, или, пользуясь прежней классификацией, вегетативной дистонией.

Стресс – это некий раздражитель, который помогает организму поддерживать необходимый тонус, становится движущей силой. Периодически испытывать гнев, страх, напряжение – это вполне нормально. Однако зачастую присутствует так называемый деструктивный стресс, который вызывается систематическими проблемами: профессиональными, семейными, финансовыми трудностями, серьезными собственными заболеваниями и болезнями близких. Деструктивное мышление приводит к тревожному расстройству и вегетативным реакциям, таким как повышение артериального давления, тахикардия, боли в разных частях тела. Люди застревают на негативных эмоциях, переживают их вновь, жалеют о своих поступках в прошлом. Формируется «синдром зависимости» от негативных эмоций. Неумение быстро забывать негатив вызывает состояние хронического стресса. Возникают нарушения в работе ВНС.

Современный подход к лечению вегетативной дисфункции, ассоциированной со стрессом, предполагает использование комбинированных препаратов, обладающих седативным, сосудосуживающим, спазмолитическим действием. Валокардин и его аналоги уменьшают возбудимость адренергических и холинергических структур, оказывают седативное влияние на гипоталамус. Данный

Валокардин®

СЕДАТИВНОЕ СРЕДСТВО. КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

РЕАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
ОТ НЕРЕАЛЬНОГО СТРЕССА



Krewel
Meuselbach



Reg. № П N012893/01

- 💧 Снимает повышенную возбудимость
- 💧 Успокаивает нервы
- 💧 Помогает справиться со стрессом и депрессией
- 💧 Облегчает засыпание
- 💧 Снимает спазмы

Реклама

препарат в стрессовой ситуации является вегетативным и стрессогенным корректором [8, 9, 14, 17, 20].

Кардиологи и неврологи давно применяют Валокордин в практике симптоматического лечения вегетативной дисфункции при стрессогенных ситуациях, проявляющейся, в частности, колющими, давящими болями в области сердца, скачками артериального давления, тахикардией, ощущением нехватки воздуха, нарушением сна, раздражительностью, головной болью, тошнотой, болями в кишечнике, гипергидрозом и массой других полиморфных симптомов [4, 13, 15]. Представляем собственный опыт применения Валокордина в клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ

В 2015–2017 гг. нами в течение 21 дня проводилось исследование с участием 157 молодых людей в возрасте 22–29 лет. Была сформирована группа в количестве 85 пациентов из лиц, находящихся в условиях профессионального стресса (учителя начальных классов, медицинские сестры), с диагнозом «головная боль напряжения, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы». Средний возраст пациентов составлял $26,5 \pm 3,5$ года. В 79% случаях выявлены различные варианты тревожного расстройства с вегетативной дисфункцией кардиального, гипотонического и гипертонического типа. У части (23,7%) пациентов наблюдались вагoinсулярные приступы, сопровождающиеся предобморочными или обморочными состояниями, гипергидрозом, похолоданием конечностей. Довольно часто отмечались головные боли, астения, слабость, вялость, утомляемость.

Использование Валокордина в составе комплексной терапии может быть эффективным при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом

Всем пациентам с расстройством ВНС назначалась комплексная терапия с использованием Валокордина по 15 капель 3 раза в день в течение 3 недель. Контрольная группа состояла из здоровых студентов Воронежского государственного медицинского университета.

Катамнестическое обследование было проведено спустя 6, 9, 12 месяцев после терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 20,1% пациентов отмечены тревожные расстройства с вегетативной дисфункцией конституционного происхождения, у 41,1% – психофизиологического происхождения, у 19,1% – на фоне органических заболеваний ЦНС, у 19,7% – на фоне внутренних болезней. Пациенты жаловались на головную боль, связанную с любой нагрузкой, а также на колющие, давящие боли в области сердца, повышение или понижение артериального давления, тахикардию, ощущение нехватки воздуха, нарушение сна, раз-

дражительность, тошноту, боли в животе, повышенную потливость. При этом выявленные нарушения не были вызваны органическим поражением ЦНС или внутренних органов.

Деструктивное мышление приводит к тревожному расстройству и вегетативным реакциям, таким как повышение артериального давления, тахикардия, боли в разных частях тела

Пациентам была разъяснена причина заболевания, даны рекомендации по улучшению образа жизни. На фоне проводимой терапии (с использованием Валокордина по 15 капель 3 раза в день в течение 3 недель) у всех пациентов отмечалась нормализация общего физического и психического самочувствия и купирование основных клинических симптомов. Вегетотропное и антистрессорное действие, не сопровождающееся выраженным седативным эффектом и сонливостью (при назначении 15 капель 3 раза в день), позволяло использовать Валокордин у работающих пациентов. У них отмечено улучшение состояния; при этом ни один не отметил снижения памяти, нарушения внимания, проблем с речью. Катамнестическое обследование показало сохранение эффекта курсовой терапии у многих пациентов. Положительный эффект сохранился через 6 месяцев у 88,3% пациентов, через 9 месяцев – у 61,1% пациентов и через 12 месяцев – у 49,9% пациентов. Большинство пациентов положительно оценили результаты лечения с использованием Валокордина.

На кафедре психиатрии и неврологии Воронежского государственного медицинского университета (ректор д.м.н., профессор Есауленко И.Э.) более 10 лет успешно применяют Валокордин в комплексной терапии синдрома вегетативной дистонии у лиц, занятых на стрессогенном производстве (педагоги, медицинские сестры, пожарные). Валокордин и его аналоги снижают возбудимость холинергических, адренергических структур.

Современный подход к лечению вегетативной дисфункции, ассоциированной со стрессом, предполагает использование комбинированных препаратов, обладающих седативным, сосудосуживающим, снотворным действием

Действующие вещества Валокордина: phenobarbital, ethylbromisovalerate, menthae piperitae oleum, humuli lupuli oleum. В 1 мл содержится: ethylbromisovalerate – 18,4 мг; phenobarbital – 18,4 мг. Применение Валокордина, благодаря его комбинированному составу, позволяет добиться сразу нескольких целей. Фенобарбитал используют для устранения нервного напряжения. При условии правильной дозировки капли обеспечивают легкий снотворный эффект, способствуют быстрому засыпанию и спокойному сну.

Этилбромизовалерианат регулирует состояние ЦНС, помогает человеку преодолеть приступы паники, тревоги, страха, способствует снятию чрезмерной эмоциональной возбудимости [5, 7, 8, 16]. Масло мяты усиливает терапевтический эффект вышеописанных компонентов, оказывает легкое спазмолитическое, обезболивающее действие. Обычно препарат применяют по 15–20 капель 3 раза в день. При этой дозировке побочных эффектов, таких как депрессия, апатия, ринит, конъюнктивит, геморрагический диатез, нарушение координации, сонливость, головокружение, кожные реакции, практически не отмечалось. Однако при превышении продолжительности приема и дозировок может возникнуть привыкание, в том числе с формированием синдрома зависимости от седативных средств.

Таким образом, использование Валокардина в составе комплексной терапии может быть эффективным при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом. При использовании Валокардина коротким курсом в терапевтической дозе 15 капель 3 раза в день заметно уменьшаются клинические проявления соматоформной вегетативной дисфункции, при этом препарат не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, обладает хорошей переносимостью и не вызывает привыкания.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Куташов В.А., Захаров О.П. Исследование факторов риска в формировании аффективной и вегетативной патологии с помощью многоуровневого мониторинга. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*, 2015, 8: 28–32. / Kutashov VA, Zakharov OP. Investigation of the role of risk factors in the development of affective and autonomic pathology using multilevel monitoring. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neyrokhirurgii*, 2015, 8: 28–32.
- Будневский А.В. и др. Применение классификационно-прогностического моделирования для выявления и анализа значимости индивидуальных факторов риска развития нервно-психических расстройств. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*, 2016, 3: 37–43. / Budnevsky AV, et al. The use of classification-prognostic modelling to identify and analyze the significance of individual risk factors for the development of neuropsychic disorders. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neyrokhirurgii*, 2016, 3: 37–43.
- Akselrod S, Gordon D et al. Power spectrum analysis of heart rate function: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1984, 213: 220.
- Birkmaier W. Das vegetative Nervensystem. *Basel*, 1996, 4(2): 1–13.
- Darso U, Ring J. Neuroimmune interactions in the skin. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001, 1(5): 435–439.
- Delius L, Fahrenberg J. Psychovegetative syndrome. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1966. 682 p.
- Geenen V, Robert F, Legross JJ et al. Neuroendocrine-immunology: from systemic interactions to the immune tolerance of self neuroendocrine functions. *Acta Clin Belg*, 2001, 36(3): 135–141.
- Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 1996, 17: 354–81.
- Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996, 93(5): 1043–65.
- Kitrey RI, Rompelmann O. The study of the heart variability. Oxford: Clarendon press, 1980. P. 59.
- Koizumi K, Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart in rhythmic fluctuations. *J Aut Nerv System*, 1985, 12: 251.
- Kramer EM et al. Atopic Dermatitis (Eczema). *Dermatology Diagnosis and Therapy*. San Mateo, California, 2012: 235–240.
- Maliani A. Физиологическая интерпретация спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма (HRV). *Вестник аритмологии*, 1998, 9: 47–56.
- Martin-Du Pan RC. Conquetes et limites de la neuropsychosomatique (2e Partie): Psychoneuroimmunologie. *Rev Med Suisse Romande*, 1991, 111(10): 891–899.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 1996, 59: 278.
- Patsernyak SA. Manifestation of vegetative paroxysms during sleep in patients in the clinic of internal diseases. *J Sleep Research*, 1998, 7(Suppl. 7): 201.
- Penaz J. Mayer waves: history and methodology. *Automedica*, 2014, 2: 135.
- Sayers BMCA. Analyses of heart rate variability. *Ergonomics*, 2015, 16(1): 17.
- Varayanan N, Derby JA. Effects of age on muscarinic cholinergic receptors in rat myocardium. *Can J Physiol and Pharmacol*, 1983, 61(8): 822.
- Wekerle H. Neurological diseases. *Curr Opin Immunol*, 1991, 3(6): 896–402.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Куташов В.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ИПДО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

 **www.med-sovet.pro**

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующ-

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.