



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

Валокордин®-Доксиламин

капли для приема внутрь 25 мг/мл

Активное вещество: доксиламина сукцинат

Снотворное средство

- ☞ Сокращает время засыпания
- ☞ Увеличивает длительность и качество сна, не изменяя структуру сна
- ☞ Удобно дозируется и хорошо усваивается (благодаря жидкой форме)
- ☞ Разрешен к применению во время беременности¹
- ☞ Может назначаться в качестве замены при отказе от длительно применяемых снотворных средств
- ☞ Подходит для взрослых пациентов как молодого, так и пожилого возраста

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Валокордин®-Доксиламин



Показания к применению

- ☾ Периодические нарушения сна
- ☾ Затруднения засыпания
- ☾ Ночные пробуждения

Краткая инструкция по применению

Показания к применению: Симптоматическое лечение периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к доксиламину и другим компонентам препарата; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы, задержка мочи; детский и подростковый возраст. С осторожностью: беременность, заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Капли следует принимать с достаточным количеством жидкости (воды) за 30 минут – 1 час до сна. Если врачом не назначено иначе, то разовая

доза препарата Валокордин®-Доксиламин для взрослых составляет 22 капли (что соответствует 25,0 мг доксиламина сукцината). При серьезных нарушениях сна пациент может принять максимальную дозу препарата – 44 капли (что соответствует 50,0 мг доксиламина сукцината). Общая суточная доза не должна превышать 44 капли. **Продолжительность приема:** При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы при периодически появляющихся нарушениях сна проверить необходимость продолжения лечения, необходимо не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения постепенно снижать дозу. **Форма выпуска:** флакон-капельница 20 мл.

Номер регистрационного удостоверения ЛП-000013 от 15.10.10
Подробная информация содержится в инструкции по применению.
www.krewel-meuselbach.ru
www.valocordin-doxylamin.ru

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ СТАБИЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА¹



Золофт® оригинальный сертралин

Классика СИОЗС²

Краткая инструкция по применению препарата 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. задержкой 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 с шагом 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 проявиться 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 выявлены. **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 гипотонии. Препарат применяют в том же диапазоне доз, что и у более молодых людей. **Побочные действия:** тошнота, нарушение засыпания, 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, сонливость или повышение аппетита, миалгия, артралгия, головная боль, головокружение, сонливость, парестезия, тремор, гипертонус, дисгевзия, нарушение внимания, бессонница, депрессивные симптомы, снижение либидо, деперсонализация, тревога, ночные кошмары, ажитация, 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 или этанолом или при применении в монотерапии. **Лечение:** специфических антидотов нет, требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** одновременное применение сертралина и следующих препаратов противопоказано: необратимые и обратимые селективные ИМАО, пимозид. Одновременное применение сертралина и следующих препаратов не рекомендуется: этанол, лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему, препараты, влияющие на серотонинергическую передачу. Одновременное применение сертралина и следующих препаратов следует осуществлять с осторожностью: литий, фенитоин, триптанины, антикоагулянты непрямого действия (варфарин), ателолол, глибенкламид и дигоксин, циметидин, препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, препараты, увеличивающие интервал QTc, лекарственные средства, метаболизируемые изоферментом CYP2D6 (цитохрома P450), лекарственные средства, метаболизируемые другими изоферментами цитохрома P450 (CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2). **Более подробно информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт® МЗ РФ П N013622/01 от 07.05.2015 с изменениями от 12.10.2015).**

Реклама PP-ZOL-RUS-0006 06.11.2016

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Золофт® МЗ РФ П N013622/01 от 07.05.2015 с изменениями от 12.10.2015.
2. Cipriani A et al Lancet 2009 Published on-line, January, 29, 2009 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5



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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Медицинский Совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



Клинически доказано¹



До 12 часов без боли в суставах без таблеток^{2,3}



¹Предел Х.Г. Клиническое исследование препарата Вольтарен® Эмульгель® 12 часов при острой боли при растяжении голеностопа. Сентябрь 2012. *Захар Дж. и др., Актуальная Ревматология 2001, 26. ²Предел, Медицина и наука в спорте и зарядке, 2012, 44(9):1629-36, РУ ЛП-002267 ОТ 04.10.13. CHRUS/CHVOLT/0108/16a
³АО «ГлаксосмитКляйн Хелсчер» РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 495 777 98 50

Материал для сотрудников системы здравоохранения

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • 2017 • НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ



**Вольтарен®
Эмульгель®**

Гель для наружного применения 2% 50, 100 г
МНН: диклофенак

ЛП-002267 от 04.10.2013

ПРИ БОЛИ В СУСТАВАХ И СПИНЕ ВСЛЕДСТВИЕ ОСТЕОАРТРОЗА, ПРИ РЕВМАТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ И ОТЕЧНОСТИ СУСТАВОВ



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

● ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидный противовоспалительный препарат

● ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Обладает выраженными анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, неизбирательно угнетает ЦОГ-1, 2

● ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ 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)

Однократная доза – 2–4 г (размер вишни или грецкого ореха)

Всего 2 нанесения в сутки (утром и вечером)

Для взрослых и детей старше 12 лет

CHRUS/CHVOLT/0005/17

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



РУ ЛП012210/01 от 09.07.2007 (ВИ от 23.09.2016)

На правах рекламы

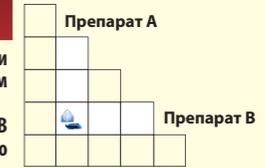
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В НЕВРОЛОГИИ



Как пользоваться этой диаграммой

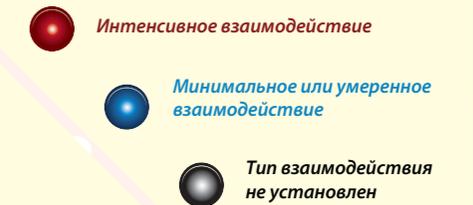
Взаимодействие двух лекарственных препаратов обозначается символом, расположенным на пересечении соответствующих столбца и строки. Символ соответствует типу взаимодействия. Расположенная рядом стрелка указывает на лекарство, действие которого изменяется. Рассмотрим пример, изображенный на фрагменте диаграммы справа. Здесь показано, что Препарат В снижает эффективность Препарата А. Синий цвет символа обозначает, что интенсивность данного взаимодействия может быть от минимальной до умеренной.



Символы



Цвет



Данная диаграмма может использоваться как справочное пособие по возможным и наиболее распространенным взаимодействиям лекарственных средств. Выраженная точка зрения не может быть приписана редактору или спонсору издания. Использовать диаграмму необходимо в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по медицинскому применению каждого препарата. Информация в данной диаграмме постоянно обновляется. Всегда используйте только последнюю версию.

Примечание: Авторы и издатель приложили все усилия, чтобы использовать только научно обоснованную информацию о взаимодействии лекарственных препаратов в соответствии с принятыми стандартами и нормами практики на момент публикации. Однако читатель обязан всегда сверять эти сведения с официальной информацией производителя о лекарственном препарате. Автор(ы), редакторы, издатель и спонсор не несут ответственность за ошибки, упущения или последствия от использования данной диаграммы.



1. При гипертонической болезни может потребоваться коррекция доз гипотензивных препаратов. У больных сахарным диабетом лечение проводить под контролем концентрации глюкозы в крови. 2. Следует уделить особое внимание возможным аддитивным эффектам при совместном назначении с антидепрессантами или ингибиторами МАО. В таких случаях рекомендуется снизить дозу антидепрессанта. Несовместим с растворами, в состав которых входят липиды, и с растворами, изменяющими pH среды (5,0–8,0). 3. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, гипотензивными лекарственными средствами и периферическими вазодилататорами. Следует соблюдать осторожность при длительном применении у пациентов с хроническими заболеваниями печени и почек. 4. При одновременном применении с варфарином и другими непрямыми антикоагулянтами требуется тщательный контроль протромбинового времени и международного нормализованного отношения. 5. Усиливает эффекты леводопы. Не следует применять одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофеноксат. 6. Усиливает действие противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов.





АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксикант с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: январь 2017.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

АКТОВЕГИН®

антигипоксикант с мультимодальным механизмом действия



Антигипоксикантное действие

• Улучшает транспорт глюкозы и утилизацию кислорода, предотвращает развитие ацидоза внутри клетки, увеличивает синтез АТФ в митохондриях^{1,2}



Антиоксидантное действие

• Снижает образование активных форм кислорода^{3,4}



Нейропротективное и нейрорепаративное действия

• Увеличивает число нейрональных синапсов, защищает нейроны от апоптотической гибели^{3,5,6}



Влияние на микроциркуляцию

• Улучшает микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий микрососудов⁷



Влияние на когнитивные функции

- Улучшает показатели памяти и внимания у пациентов с АГ^{8,9}
- Предупреждает прогрессирование поведенческих нарушений по результатам нейропсихологического тестирования^{8,9}
- Восстанавливает навыки самообслуживания у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (деменции различного генеза)^{8,9}

Актовегин® может рассматриваться как препарат первой линии в коррекции когнитивных нарушений различного генеза¹⁰

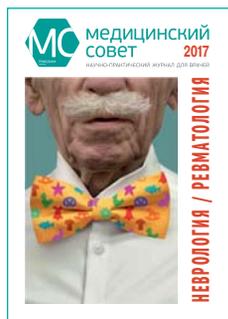


ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Телефон: +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25
www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



Реклама

1. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // J.Cell Physiol 1991; 146(1): 148-155. 2. Jacob S, Dietze GJ, Machicao F, Kuntz G, Augustin HJ. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // Drug Res 1996;46:269-172. 3. Elminger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro // Neuromolecular Med. 2011; 13(4): 266-274. 4. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перивисцеральных нейронов человека линии SK-N-SH // Доклады Академии Наук. 2013; 448(2): 232-235. 5. Крунская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Актовегин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования p38MAPK и PI-3K // Доклады Академии Наук. 2014; 456(5): 618-621. 6. Diekmann A, Kriebel M, Andriambeloson E, Ziegler D, Elminger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011; 120(3): 132-138. 7. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc Res 2012;84:86-93. 8. Остроумова О.Д., Галева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью // Мед. алфавит 2012; 4:4-8. 9. Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Эффективная фармакотерапия 2015; 23:42-51. 10. Остроумова О.Д., Вахнина Н.В., Остроумова Т.М. Лечение разных типов деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата Актовегин // Медицинский алфавит. 2016;8(1): 9-16.



■ **НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** 4

■ **КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ**

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА, В.А. ПАРФЕНОВ
Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии 6

Ю.В. ЖИТКОВА, Д.Р. ХАСАНОВА
Терапия донепезилом недифференцированной деменции в реальной клинической практике. 14

В.А. ПАРФЕНОВ, А.Б. ЛОКШИНА, Д.А. ГРИШИНА, Ю.А. СТАРЧИНА, О.В. КОСИВЦОВА
Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. 22

Ю.А. СТАРЧИНА
Когнитивные нарушения после инсульта 27

■ **ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ**

Л.М. АНТОНЕНКО, В.А. ПАРФЕНОВ
Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями 33

А.А. ЯКУПОВА, Р.А. ЯКУПОВ
Сравнительная клиничко-электронейрофизиологическая характеристика хронической мигрени. 38

В.В. ОСИПОВА
Эффективное купирование приступа мигрени: задача выполнима 42

■ **НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**

Е.Г. ФИЛАТОВА
Постинсультная депрессия. 47

К.Н. СТРЫГИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Инсомния. 52

А.Н. БОГОЛЕПОВА, Е.А. КОВАЛЕНКО, Е.В. МАХНОВИЧ
Современные подходы к терапии тревожных расстройств у пациентов пожилого возраста 60

Ю.Э. АЗИМОВА, К.А. ИЩЕНКО
Нарушения сна при алкогольной болезни. Диагностика и терапия. 65

■ **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС**

В.А. ПАРФЕНОВ, В.А. ГОЛОВАЧЕВА, В.В. ФАДЕЕВ, А.Ю. ВОЛОВИК, А.А. ГОЛОВАЧЕВА
Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода 71

■ **ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Е.В. ПОПОВА, М.В. МЕЛЬНИКОВ, А.Н. БОЙКО, М.В. ПАЩЕНКОВ
Иммунологические предпосылки перевода с натализумаба на финголимод 80

■ **РЕВМАТОЛОГИЯ**

Е.П. ШАРАПОВА, Н.Г. КАШЕВАРОВА, Е.М. ЗАЙЦЕВА, С.Г. АНИКИН, Т.А. КОРОТКОВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА
Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов 84

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.В. ОРЛОВА
Лефлуномид при раннем ревматоидном артрите: включение в стратегию лечения и перспективы 90

Л.К. ПЕШЕХОНОВА, Д.В. ПЕШЕХОНОВ, П.А. КРАСЮКОВ
Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике 97

О.А. НИКИТИНСКАЯ, Н.В. ТОРОПЦОВА
Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX® в популяционных выборках 5 регионов России. 103

М.С. СВЕТЛОВА
Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение) 108

■ **ДЕТСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ**

А.Л. КУРЕНКОВ, О.А. КЛОЧКОВА, Б.И. БУРСАГОВА, Л.М. КУЗЕНКОВА, А.Р. АРТЕМЕНКО, И.В. ФАЛЬКОВСКИЙ
Опыт применения препарата ботулинического токсина типа А (OnabotulinumtoxinA*) в лечении пациентов с детским церебральным параличом 113

■ **ПРАКТИКА**

Н.В. ТОПЧИЙ, Н.Н. КУЗЕНКОВА, Н.В. ДЕНИСОВА
Междисциплинарный подход к лечению пациентов с цереброваскулярными расстройствами в условиях общей врачебной практики 122



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
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
Гарашенко 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
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. 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

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП 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 последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. 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
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования
Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий 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
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Людмила Головина
Редакционная коллегия: Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко
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
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.
Номер подписан в печать 27 января 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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 РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются 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, действующего

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.



Глубокоуважаемые коллеги!

Когнитивные нарушения – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста. В настоящее время в мире 25–35 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции. В данном выпуске мы постарались отразить современные тенденции в диагностике и терапии когнитивных нарушений. В нашей стране одним из наиболее частых диагнозов у пациентов становится дисциркуляторная энцефалопатия, или хроническая ишемия головного мозга, и, к сожалению, этот диагноз часто устанавливается без проведения нейропсихологического исследования и подтверждения когнитивных нарушений. В лечении и профилактике когнитивных нарушений большое значение имеют как нелекарственные методы (достаточная физическая и умственная активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, рациональное питание), так и лекарственная терапия, направленная на нормализацию артериального давления и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций. В данном выпуске обсуждаются вопросы врачебной тактики при умеренных и выраженных когнитивных нарушениях (деменции).

Заслуживает внимания статья ведущего специалиста по диагностике и лечению головных болей в нашей стране В.В. Осиповой. Использование триптанов для лечения приступов мигрени составляет важное направление в оптимизации ведения пациентов; к сожалению, только небольшая часть пациентов, страдающих резистентными к приему простых анальгетиков атаками мигрени, принимают триптаны.

Несомненный интерес у неврологов вызовет раздел «Нервно-психические расстройства», в котором рассматриваются вопросы инсомнии, постинсультной депрессии и терапии тревожных расстройств в пожилом возрасте.

Мы надеемся, что неврологи, ревматологи, терапевты, врачи общей практики и других специальностей найдут в статьях этого номера много важной и полезной информации для практической деятельности.

**Владимир Анатольевич Парфенов,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии,
директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова**

СОЗДАНА КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Ученые Новосибирского государственного университета и Института цитологии и генетики СО РАН создали клеточную модель болезни Хантингтона. Клеточная модель необходима для изучения молекулярных механизмов развития наследственного нейродегенеративного заболевания, которое в настоящее время считается неизлечимым. Первые симптомы болезни Хантингтона проявляются у больных в возрасте 35–45 лет. Постепенно заболевание прогрессирует и в течение 15–20 лет, приводит к распаду личности, а впоследствии к смерти. В настоящий момент существует только симптоматическая терапия, которая способна временно улучшить состояние больного. Заболевание связано с мутацией в гене huntingtin (хантингтин). В нормальном гене есть участок, состоящий из нескольких повторов триплета CAG. У всех здоровых людей таких повторов может быть от 9 до 35, однако у больных число повторов увеличивается: более 36. Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, то есть в синтезируемом белке присутствует полиглутаминовый тракт. Этот белок синтезируется во многих клетках организма, однако погибают преимущественно нейроны стриатума. В чем заключается токсическое воздействие мутантного гена huntingtin, почему остальные клетки организма не страдают от него, а нейроны стриатума начинают погибать только в возрасте 35–45 лет – до сих пор неизвестно. Для изучения этих вопросов и была создана клеточная модель заболевания. Чтобы создать клеточную линию болезни Хантингтона, исследователи внесли мутацию в нормальные клетки, удлив тракт CAG-повторов с помощью современной технологии редактирования генома CRISPR/Cas9. После того как была получена линия фибробластов (клетки соединительной ткани) с мутацией, их репрограммировали к плюрипотентному состоянию, то есть сделали из них индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК). Полученные «мутантные» линии клеток хранятся в лаборатории клеточных моделей заболеваний человека ИЦиГ СО РАН и используются в дальнейших исследованиях.



ДЕМЕНЦИЮ МОЖНО ПРЕДСКАЗАТЬ ПО АНАЛИЗУ МОЧИ

Новые исследования, опубликованные в журнале Neurology, демонстрируют, что наличие белка в моче может являться предиктором развития когнитивных нарушений вплоть до деменции. Механизмы взаимосвязи нарушения функции почек и деменции в настоящий момент не совсем ясны. Помимо традиционных факторов риска (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, возраст, курение, гиперхолестеринемия), существует ряд других факторов, таких как анемия, уровень альбумина, гипергомоцистеинемия, которые могут влиять на состояние когнитивных функций. Ученые проанализировали более 8 тыс. исследований (5 из них включали в общей сложности 27 805 человек), в которых оценивался уровень альбуминурии. Результаты показали, что люди, у которых обнаружен белок в моче, на 35% больше были подвержены риску развития когнитивных нарушений по сравнению с теми, у кого белка в моче не было. По мнению ученых, это свидетельствует о том, что почечная дисфункция является самостоятельным фактором риска развития деменции. Были изучены также и другие показатели функции почек, один из них – скорость клубочковой фильтрации. Достоверной связи нарушения этого показателя с развитием когнитивных нарушений или деменции выявлено не было.



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕМЕНЦИИ В США СНИЗИЛАСЬ

Результаты исследования, опубликованные в JAMA, свидетельствуют о существенном уменьшении числа американцев, страдающих болезнью Альцгеймера и сенильными деменциями, в период 2000–2012 гг. В исследовании учитывались медицинские данные более 20 тыс. человек в возрасте 65 лет. Согласно представленным данным, распространенность деменции среди пожилого населения США снизилась с 11,6% в 2000 г. (оценка по 10 546 случаям) до 8,8% в 2012 г. (оценка по 10 511 случаям). Авторы отмечают, что число случаев деменции сократилось, несмотря на рост факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (высокого артериального давления, диабета и ожирения), в 2000–2012 гг. Положительная динамика, по мнению авторов, может отчасти объясняться улучшением качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний, повышением уровня образования. Ряд экспертов прогнозирует, что количество больных, страдающих сенильной деменцией, в мире удваивается каждые 20 лет и к середине XXI в. может достигнуть 131,5 млн человек. Основной причиной роста распространенности деменции считается быстрое старение населения планеты. Новые данные говорят о том, что может наблюдаться и обратная тенденция.



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ УВЕЛИЧИВАЮТ РИСК ИНСУЛЬТА

Согласно данным отчета, опубликованного на сайте Американской кардиологической ассоциации, ингибиторы протонной помпы (ИПП) ассоциированы с повышенным риском развития ишемического инсульта. Авторы работы проанализировали медицинские записи 244 679 пациентов из Дании (средний возраст 57 лет) и выявили связь между применением ингибиторов протонной помпы и инсультом. В течение 6 лет наблюдений у 9 489 пациентов, принимавших ИПП, был зафиксирован первый ишемический инсульт. Чаще всего он возникал у больных, принимавших омепразол, пантопразол, лансопразол и эзомепразол. В среднем ИПП повышали риск инсульта на 21%. При этом ученые отметили дозозависимый эффект: у пациентов, принимавших небольшие дозы, вероятность заболевания возрастала незначительно. На фоне высоких доз лансопразола риск инсульта повышался на 30%, а на фоне пантопразола – на 94%. Исследователи подчеркивают, что другие группы лекарственных препаратов, применяемых для снижения кислотности желудка, не увеличивали риск инсульта. В предыдущих исследованиях было показано, что ИПП повышают риск деменции на 44%, а также ускоряют старение сосудов.



НАЙДЕНА ПРИЧИНА РЕЦИДИВА ЭПИЛЕПСИИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Исследователи из Ливерпульского университета (University of Liverpool) выявили причину рецидивов эпилептических припадков после хирургического лечения лекарственно-устойчивой формы височной эпилепсии: она связана с аномалиями строения участков белого вещества головного мозга. Проанализировав данные диффузной спектральной томографии, ученые определили, каким был участок белого вещества до и после операции. Оказалось, что патологические изменения охватывали не только нейроны, но и аксоны, составляющие крючковатый пучок Русселя (известного также как мозжечково-ядерный путь). Именно этим, по мнению ученых, объясняется возникновение припадков после оперативного вмешательства. С помощью такого подхода можно определить в 84% случаев, что припадки возобновятся, и в 89% случаев, что они вряд ли возможны. «Используя предоперационную обработку изображений, сегодня трудно прогнозировать послеоперационный результат, – говорит руководитель исследования Саймон Келлер (Simon Keller). – Наша работа впервые изучает характеристики височного белого вещества и его связь с судорогами». Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и тяжелых неврологических расстройств. Около 20% пациентов страдают лекарственно-устойчивой формой, которая требует хирургического лечения. При этом у каждого второго пациента после оперативного вмешательства наблюдаются рецидивы эпилептических припадков.



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ФЕТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ СИНДРОМОМ БУДЕТ РАСТИ

По данным метаанализа, опубликованного в журнале The Lancet Global Health, ежегодно в мире рождается 119 тыс. детей с фетальным алкогольным синдромом. Несмотря на то что данное заболевание считается редким, в некоторых странах фетальный алкогольный синдром встречается довольно часто, указывают авторы работы. Данные об употреблении женщинами спиртных напитков были собраны из публикаций за период с 1 января 1984 г. по 30 июня 2014 г., а эпидемиологические данные – с 1 ноября 1973 г. по 30 июня 2015 г. Используя информацию, собранную в различных базах данных, исследователи из Канады, Австралии и Германии подсчитали, что в среднем фетальный алкогольный синдром (ФАС) развивается у 1 человека из 2 тыс. (или 5 из 10 тыс.). Тем не менее в странах, где распространено употребление алкоголя беременными женщинами, данный показатель возрастает в несколько десятков раз. Так, в России и Италии частота ФАС составляет 54,2 и 82,1 на 10 тыс. человек. Для сравнения: в США и Канаде частота развития нарушений составляет 22,5 и 10,2 на 10 тыс. Авторы исследования подчеркивают, что около четверти европейских женщин употребляют алкоголь во время беременности. При этом ученые прогнозируют, что в будущем частота развития фетального алкогольного синдрома будет увеличиваться. В частности, это будет происходить из-за неумеренного потребления спиртосодержащих напитков молодежью и роста числа незапланированных случаев беременности.



БОТОКС®
Комплекс ботулинического токсина типа А-гемагглютинин
Направленное Сенсомоторное Действие

Allergan

Время бесценно. Не упусти момент.



1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013	2015
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность запястья и кисти	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря	Постинсультная спастичность голенистопа

Ботокс® – ПН 011936/01, Аллерган Фармасьютикалз Айэрлэнд

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный) по факсу: 8-800-250-98-26 по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

9102/7110/018

1. Даты одобрения показаний к применению препарата Ботокс® в Российской Федерации

Реклама

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Головной мозг является одним из закономерных органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ). По данным многочисленных исследований, наиболее ранний и частый признак поражения головного мозга при АГ – когнитивные нарушения (КН). Обычно они носят подкорково-лобный характер, что выражается в уменьшении темпа познавательной деятельности, колебаниях концентрации внимания, недостаточности планирования и контроля, умеренных нарушениях памяти и конструктивного праксиса. Развитие более выраженных и прогрессирующих мнестических расстройств, недостаточность номинативной функции речи может указывать на присоединение сопутствующего нейродегенеративного процесса, риск которого при АГ также повышен. Своевременное начало и корректное лечение основного заболевания достоверно уменьшает вероятность прогрессирования КН у пациентов с АГ. Для профилактики прогрессирования КН также активно используются немедикаментозные методы, такие как когнитивный тренинг, систематические физические упражнения, оптимизация питания. Медикаментозное лечение включает нейрометаболические препараты с нейропротективными и нейротрофическими свойствами (Церебролизин и др.), мемантин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и некоторые другие лекарственные средства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, нейрометаболическая терапия.

V.V.ZAKHAROV, MD, Prof., N.V. VAKHNINA, PhD in medicine, V.A. PARFENOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow Medical University
COGNITIVE DISORDERS AND THEIR TREATMENT IN HYPERTENSION

The brain is one of the natural target organs of arterial hypertension (AH). According to the data of numerous studies, the most early and common signs of brain damage in hypertension is cognitive disorder (CD). These are usually subcortical-frontal in nature, which is expressed in reducing the rate of cognitive activity, fluctuations of concentration, lack of planning and control, moderate memory impairment and constructive praxis. Development of more severe and progressive mental disorders, lack of nominative speech function may indicate the accession of a concomitant neurodegenerative process, the risk of which in hypertension is increased as well. Early and correct treatment of the underlying disease significantly reduces the probability of CD progression in patients with hypertension. For the prevention of CD progression non-pharmacological methods are widely used such as cognitive training, systematic exercise, optimization of diet. Medication includes neurometabolic drugs with neuroprotective and neurotrophic properties (Cerebrolysin, etc.), memantine, acetylcholinesterase inhibitors and some other drugs.

Keywords: arterial hypertension, cognitive disorders, neurometabolic therapy.

Медико-социальная значимость артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений очевидна. АГ – одно из самых распространенных и тяжелых заболеваний человечества. По эпидемиологическим данным, частота встречаемости АГ составляет около 40%, а в пожилом возрасте достигает 60–70% [1].

Длительно существующая неконтролируемая АГ приводит к развитию широкого спектра органной патологии, включая поражение головного мозга – одного из основных органов-мишеней АГ.

Как известно, АГ является независимым, самостоятельным и сильным фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу. При этом небольшие по объему церебральные инфаркты (преимущественно лакунарные инфаркты) или кровоизлияния могут развиваться без клиники инсульта, по типу так называемых «немых» инфарктов или кровоизлияний. По статистике, до 25%

пожилых лиц имеют по меньшей мере один «немой» инфаркт [2]. Частота «немых» инфарктов в 4–5 раз превышает частоту встречаемости инсультов с клинически очерченной симптоматикой [3].

АГ является наиболее распространенной причиной формирования диффузного поражения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатии, лейкоареоза). Результаты исследования LADIS (LeucoAreosis and DISability) свидетельствуют, что АГ фигурирует в качестве второго по значимости после возраста фактора риска диффузного поражения белого вещества [4].

Клиника церебральных осложнений АГ разнообразна и зависит от локализации перенесенных инсультов. По нашему мнению, когнитивные нарушения (КН) представляют первые и основные признаки поражения головного мозга при АГ.

О широкой распространенности КН при АГ свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования.

I. Skoog и соавт. показали, что высокие цифры артериального давления (АД, 180/100 и выше) в анамнезе существенно увеличивают вероятность развития деменции у лиц старше 70 лет [5, 6]. В Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, также была показана статистическая связь между уровнем систолического АД в среднем возрасте и риском развития КН в дальнейшем. При этом повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития КН на 7–16% [7]. Негативное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции было продемонстрировано также в Роттердамском и Гётенбергском исследованиях [8] и других работах [9].

Ю.А. Старчина и соавт. исследовали распространенность и клинические особенности КН у пациентов с АГ [10, 11]. Было показано, что КН встречаются не менее чем у 73,7% пациентов с этим заболеванием, в том числе у лиц среднего возраста (до 60 лет). При этом в отсутствие инсульта в анамнезе КН в большинстве случаев были легкими (46,7%), реже – умеренными по выраженности (26,7%). У пациентов с инсультом в анамнезе умеренные КН, напротив, встречались чаще легких (72,7 и 18,2% соответственно) [10, 11]. В цитируемом исследовании выраженные КН (деменция) наблюдались относительно редко и только у пациентов, перенесших инсульт (9% исследованной популяции пациентов). Наличие и выраженность КН у пациентов с АГ, по данным Ю.А. Старчиной и соавт., не всегда соответствовали наличию жалоб когнитивного характера, что свидетельствует о необходимости объективной оценки когнитивных функций у пациентов с АГ. При этом прослеживалась достоверная корреляционная связь между выраженностью КН и уровнем систолического АД. Другим значимым фактором риска более выраженных КН был пожилой возраст [10, 11].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА КН ПРИ АГ

Нарушения высших мозговых функций при АГ традиционно относят к так называемому «подкорковому» типу КН. Данный термин часто критикуется за недостаточно обоснованную апелляцию к анатомии церебрального поражения. На практике термин «подкорковые» КН несет в себе сугубо клиническое содержание и описывает характерный и часто встречающийся при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или белого вещества головного мозга клиничко-нейропсихологический синдром. Для него характерны *уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга, мнестические расстройства в виде недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные дисгнозия и диспраксия* [12–14].

Уменьшение темпа познавательной деятельности проявляется замедленностью при умственной работе, которая требует значительно большего, чем раньше, времени.

О колебаниях концентрации внимания свидетельствуют повышенная утомляемость при умственной работе,

остановки и паузы при выполнении интеллектуальных заданий, различная результативность при решении задач одинаковой сложности (например, при последовательном вычитании 7 из 100), повышенная отвлекаемость.

Важным признаком сосудистых КН является недостаточность управляющих функций головного мозга. К ним относится способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая способность наметить цель, выработать план достижения поставленной цели, контролировать окончательный и промежуточные результаты деятельности, вносить коррективы в первоначальный план в зависимости от меняющихся условий. Характерными признаками нарушения управляющих функций являются *персеверации и импульсивность*.

Персеверации представляют собой результат снижения интеллектуальной гибкости, вследствие чего пациент не может плавно переходить от решения одной когнитивной задачи к следующей. Клинически это проявляется повторением одних и тех же действий или слов. Для снижения интеллектуальной гибкости характерны также повышенный консерватизм, неприятие перемен, утрата или снижение способности к обучению и приобретению новых навыков.

Импульсивность есть результат недостаточности контроля результата деятельности, в результате чего она не достигает поставленной цели. Примером импульсивности может служить многословная, но малосодержательная речь пациента, который спонтанно переходит от одной обсуждаемой темы к другой (резонерство). Характерны также снижение критики, утрата чувства дистанции, лабильность настроения, раздражительность, утрата чувства такта, плоский юмор и др.

Для диагностики нарушения управляющих функций используют тест последовательного соединения цифр и букв (trail making test), тест Струпа, пробы на сходство и различие, тест рисования часов и некоторые другие методики [15].

Память при сосудистых КН нарушается в легкой или умеренной степени. Наблюдается негрубая недостаточность самостоятельного воспроизведения. Однако информация из памяти все же может быть извлечена с помощью подсказки или при предоставлении множественного выбора. Память на недавние и отдаленные события при цереброваскулярной патологии нарушена приблизительно в одинаковой степени [16].

Характерная для сосудистых КН зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия проявляется, в частности, нарушением рисования. Этот симптом легко выявить, попросив пациента нарисовать самостоятельно или переписать с образца какое-либо объемное изображение (кубик, домик, пирамиду и т. д.). Легкость обнаружения пространственных расстройств позволяет выбрать их в качестве ориентира для врача при скрининге сосудистых КН в повседневной клинической практике.

Депрессия у пациентов с АГ имеет некоторые клинические особенности, которые, по мнению некоторых авторов, указывают на ее органический характер. К таким особенностям относится преобладание ангедонии при небольшой выраженности подавленности и тоски, тен-

денция к затяжному течению и относительная фармако-резистентность [17–21].

Сочетание КН и депрессии ставит вопрос о причинно-следственных связях между ними. Как известно, тяжелая депрессия сама по себе может сопровождаться когнитивными расстройствами подкоркового характера. С другой стороны, депрессия может быть реакцией пациента на нарастающую когнитивную недостаточность. Наконец, предполагается, что сосудистые когнитивные и эмоциональные нарушения объединены общим функционально-анатомическим субстратом в виде дисфункции передних отделов головного мозга [18–21]. Следует отметить, что при других нозологических вариантах «подкорковых» КН также наблюдается сочетание КН и эмоциональных расстройств (например, при болезни Паркинсона).

Также хорошо известно, что сосудистые КН часто сочетаются с нарушениями походки и равновесия по типу лобной дисбазии. Она характеризуется увеличением базы ходьбы, укорочением шага, шарканьем, застываниями во время ходьбы, переступанием при поворотах, трудностями разделения внимания во время ходьбы (например, пациент не может разговаривать и идти). Описанная выше походка может напоминать походку при болезни Паркинсона. Однако, в отличие от последней, при лобной дисбазии сохранены содружественные движения в руках (так называемый паркинсонизм нижней части тела). Лобная дисбазия сопровождается нарушениями поддержания равновесия и падениями, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках [22–25].

Следует подчеркнуть, что наличие у пациента с АГ когнитивных расстройств не означает автоматически причинно-следственной связи между КН и основным заболеванием. В настоящее время доказано, что АГ является фактором риска не только цереброваскулярного заболевания, но и болезни Альцгеймера (БА) [26]. КН у пациента с АГ могут быть вызваны системными дисметаболическими расстройствами, опухолью головного мозга, нормотензивной гидроцефалией и др. Поэтому для обоснованного заключения о сосудистой природе КН у пациента с АГ необходим анализ качественных особенностей КН, а также оценка данных нейровизуализации. Преобладание в нейропсихологическом статусе описанных выше «подкорковых» характеристик КН, наличие сосудистой лейкоэнцефалопатии и/или церебральных инфарктов на МРТ делают диагноз «сосудистых КН» более вероятным.

АГ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время доказана статистическая связь между АГ и увеличением риска БА [26]. Предполагается, что АГ не столько увеличивает риск развития этого заболевания, сколько ускоряет его клиническую манифестацию. Так, в Nun Study было показано, что наличие 1–2 лакунарных инфарктов в области подкорковых базальных ганглиев увеличивает риск декомпенсации бессимптомных стадий БА почти в два раза [27].

Исходя из вышесказанного, представляется закономерным, что КН у пациентов с АГ часто носят смешанный

сосудисто-дегенеративный характер. Особая настороженность в отношении сопутствующего нейродегенеративного процесса должна присутствовать при работе с пациентами пожилого и старческого возраста.

О смешанном характере КН свидетельствуют выраженные нарушения памяти, которые не корригируются подсказками при воспроизведении. По нашим данным, признаки специфического гиппокампального типа мнестических расстройств выявляются у значительной части пациентов (до 40%) с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» уже на этапе умеренных когнитивных нарушений. Другой характерный признак сопутствующей БА – недостаточность номинативной функции речи, что проявляется значительными трудностями «вспомнить» название обычных, часто встречаемых в повседневной жизни предметов. Следует подчеркнуть, что для «чистых» сосудистых КН дисфазические расстройства нехарактерны. Гиппокампальные нарушения и недостаточность номинативной функции речи – прогностически неблагоприятные факторы, которые ассоциированы с высоким риском прогрессирования КН.

Дополнительным, однако не абсолютно специфическим признаком сопутствующего дегенеративного процесса является атрофия медиальных отделов височных долей по данным МРТ головного мозга.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ – ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КН

Наличие АГ требует проведения антигипертензивной терапии, которая достоверно снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда и других сосудистых событий. Резонно предположить, что на фоне адекватной антигипертензивной терапии уменьшается также риск прогрессирования КН.

В многочисленных наблюдательных исследованиях профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении прогрессирования КН был убедительно доказан [29–33]. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом пациентов в начале терапии и с продолжительностью приема антигипертензивных препаратов. Чем моложе были пациенты в момент первого назначения антигипертензивных препаратов и чем длительнее был период наблюдения, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время риск деменции не зависел от используемого фармакологического класса антигипертензивных препаратов. Однако в трех наблюдательных исследованиях не удалось продемонстрировать нейропротективный эффект антигипертензивной терапии, вероятно, из-за небольшого срока наблюдения [34–36].

В то же время результаты интервенционных рандомизированных проспективных исследований антигипертензивных препаратов оказались менее оптимистичными. В исследовании Syst-Eur было показано, что на фоне использования пролонгированного блокатора кальциевых каналов нитрендипина в виде монотерапии или в сочетании с эналаприлом и – в ряде случаев – с гидрохлоротиазидом число новых случаев деменции за 2 года наблюдения было почти в 2 раза меньше, чем на фоне

плацебо. Различия были статистически достоверными [37]. Но общее число случаев деменции в указанном исследовании было невелико (32), что дало основание критикам поставить под сомнение надежность полученных результатов. В исследовании PROGRESS было показано достоверное уменьшение числа новых случаев деменции, связанной с повторными инсультами, на фоне комбинации периндоприла и индапамида. В то же время различия по общей заболеваемости деменцией (не только постинсультной) между сравниваемыми группами отсутствовали [38]. В других исследованиях также не удалось продемонстрировать профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении деменции [39–43].

С нашей точки зрения, негативные результаты некоторых проспективных исследований объясняются методологическими причинами. Во-первых, первичными конечными точками цитируемых работ были сосудистые события и, следовательно, дизайн исследования и критерии отбора пациентов не были специально разработаны для оценки влияния антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Во-вторых, сроки наблюдения были существенно меньшими по сравнению с наблюдательными исследованиями (2–5 лет и 10–20 лет соответственно). Наконец, не изучалась отдельно заболеваемость сосудистой и другими видами деменции. Логично предположить, что влияние проводимой терапии на риски сосудистой деменции должно быть более значительным по сравнению с дегенеративной деменцией.

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные, что своевременное назначение и длительное последовательное проведение антигипертензивной терапии может способствовать уменьшению риска прогрессирования сосудистых КН. При этом следует стремиться к достижению целевых показателей АД – менее 140/90 мм рт. ст., независимо от возраста пациента. Исключение из этого правила составляют пациенты с гемодинамически значимым стенозом церебральных артерий, у которых полная нормализация артериального давления может увеличивать риск ишемического инсульта в бассейне стенозированного сосуда [44].

Следует отметить, что темпы достижения целевых показателей АД у пациентов с КН должны быть индивидуальными. Длительная АГ приводит к изменению нормальной реактивности церебральных сосудов. В норме понижение АД ведет к компенсаторному расширению церебральных сосудов, что поддерживает постоянство мозгового кровотока. Срыв указанного механизма ауторегуляции церебрального кровообращения может вызывать общую слабость, липотимические состояния и обмороки при быстрой нормализации АД. При появлении указанных симптомов необходимо замедлить темпы наращивания антигипертензивной терапии вплоть до восстановления нормального самочувствия. Универсальных рекомендаций по темпам достижения целевых показателей АД не существует: в зависимости от индивидуальной переносимости, эта работа может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. Предпочтительно использовать антигипертензивные препараты с

длительным периодом полувыведения, так как они не увеличивают такого крайне негативного для головного мозга показателя, как суточная вариабельность АД [44].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В последние годы большое внимание уделяется немедикаментозным методам коррекции КН. К ним относятся *оптимизация питания, систематические физические упражнения и когнитивные методики*.

Предполагается, что увеличение в рационе содержания природных антиоксидантов, таких как витамины С и Е, может способствовать снижению риска повторных сосудистых событий и уменьшению темпа прогрессирования КН. В качестве рекомендуемого образа питания обычно называется «средиземноморская диета», которая включает ежедневное употребление твердых сортов зерновых культур, овощей и фруктов, оливкового масла и молочных продуктов. Диета предусматривает также употребление не реже одного раза в неделю морепродуктов и/или птицы. Мясо разрешается не чаще нескольких раз в месяц [45, 46].

Общепринятой рекомендацией для профилактики прогрессирования КН являются систематические (не реже 2 раз в неделю) аэробные физические упражнения. Такие нагрузки способствуют увеличению синтеза эндогенных нейротрофических факторов, которые активизируют церебральные репаративные процессы. Кроме того, систематические физические упражнения, несомненно, оказывают благоприятное воздействие на базисное сосудистое заболевание, способствуют уменьшению индекса массы тела. Повышение последнего, как известно, также является фактором риска развития деменции [47–49].

Заслуживает особого внимания исследование Baker L.D. и соавт., которые рекомендовали пожилым женщинам с высоким риском развития КН систематические занятия аэробным фитнесом в течение 6 месяцев. Было показано достоверное улучшение когнитивных показателей управляющих функций головного мозга на этом фоне [50]. Исходя из того, что нарушения управляющих функций чаще всего имеют сосудистую природу, можно предполагать, что физическая активность оказывает благоприятное воздействие на недементные сосудистые КН.

Когнитивные методики, применяемые у пациентов с сосудистыми КН, разделяются на следующие разновидности:

- когнитивное стимулирование: групповая творческая активность (совместные интеллектуальные игры, самостоятельность, активное социальное общение и др.). Считается наиболее эффективной методологией;
- когнитивный тренинг: выявление с помощью психологических методов исследования наиболее пострадавших когнитивных функций и «тренировка» их с помощью специальных упражнений;
- когнитивная реабилитация: выработка индивидуализированных стратегий преодоления имеющегося когнитивного дефекта за счет относительно сохранных когнитивных функций.

Существующие в настоящее время данные не позволяют сделать каких-либо однозначных выводов об эффективности когнитивных методик. Большинство выполненных исследований носят ретроспективный и наблюдательный характер и анализируют риски возникновения и прогрессирования КН в целом, а не только синдрома сосудистых КН. Авторы двух кохрановских метаанализов сделали вывод о недоказанности положительного эффекта когнитивных методик. Впрочем, при анализе проведенных к настоящему времени работ возникают значительные трудности стандартизации критериев отбора пациентов и конкретных применяемых методик когнитивного тренинга [51, 52].

Эффективность сочетанного использования немедикаментозных методов изучалась недавно в рамках крупного проспективного исследования FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability – Финляндское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации). 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития в ближайшем будущем были случайным образом рандомизированы на две группы. В первой (631 пациент) активно проводились когнитивные методики, систематические физические упражнения, давались рекомендации по оптимизации питания. Другая группа (629 пациентов) наблюдалась в качестве группы сравнения. Длительность периода наблюдения 2 года. В результате пациенты первой группы достоверно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций головного мозга. В сфере памяти положительная динамика была менее выражена и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута достоверная разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на сосудистые КН [53].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КН ПРИ АГ

Специфическая терапия КН на фоне АГ включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин и нейрометаболические препараты.

Ацетилхолинэргические препараты. При сосудистой патологии головного мозга закономерно развивается ацетилхолинэргический дефицит, так как основные ацетилхолинэргические пути проходят в перивентрикулярной зоне, а она раньше всего страдает в результате сосудистой лейкоэнцефалопатии. Наиболее изучена в настоящее время эффективность ацетилхолинэргической терапии на стадии сосудистой деменции. Был показан достоверный положительный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы в отношении когнитивных функций в целом и в отношении управляющих функций головного мозга в частности. В то же время самостоятельность пациентов в повседневной жизни не претерпела статистически значимой динамики. Поэтому эффект ацетилхолинэргической терапии при сосудистой деменции оценивается между-

народным научным сообществом как более скромный по сравнению с БА [54–56]. Предикторами более выраженного терапевтического ответа на ацетилхолинэргическую терапию, по данным международных исследований, являются более пожилой возраст пациентов (более 75 лет) и более выраженная атрофия гиппокампа. Это может свидетельствовать о том, что величина терапевтического эффекта при сочетании цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии больше, чем при «чистой» сосудистой деменции [54–56].

Мемантин. Механизм действия мемантина заключается в восстановлении нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге. В двух рандомизированных исследованиях анализировалась эффективность мемантина при сосудистой деменции [57, 58]. В обоих было отмечено статистически значимое преимущество перед плацебо по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере. В то же время не было получено достоверных различий по показателям функциональной самостоятельности пациентов. Таким образом, эффективность мемантина при сосудистой деменции оказалась такой же, как и ацетилхолинэргических препаратов. Дополнительный анализ полученных результатов свидетельствовал, что наибольший эффект был отмечен при подкорковом артериолосклеротическом варианте сосудистой деменции, который обычно связывается с АГ. В то же время у пациентов с постинсультной деменцией на фоне крупноочаговых инфарктов мозга эффективность мемантина была существенно меньшей [57, 58].

Нейрометаболические препараты. Данная фармакологическая группа содержит большое число препаратов (Церебролизин, холина альфосцерат, цитиколин, актовегин и др.), в отношении которых предполагается преимущественное воздействие на клеточном уровне на нейрональный метаболизм, нейтрализация нейротоксических факторов (например, процессов перекисного окисления липидов) и/или активация церебральных репаративных процессов.

Церебролизин представляет собой высокоэффективный нейрометаболический препарат, оказывающий нейропротективный и нейротрофический эффект. Церебролизин вырабатывается из головного мозга животных (свиней). Он стандартизован по своему составу: на 20–25% он состоит из низкомолекулярных пептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, и на 70–75% – из несвязанных аминокислот, в том числе незаменимых. Также в состав Церебролизина входят микроэлементы: ионы натрия, калия, магния, селена и др.

В экспериментальных исследованиях показано, что полипептидные соединения в составе Церебролизина моделируют эффекты цилиарного и глиального нейротрофических факторов, а также инсулиноподобных факторов роста. Указанные вещества способствуют нейрогенезу и дифференцировке новых нейронов, глиальных клеток, а также участвуют в процессе консолидации информации в памяти [59]. Поэтому на фоне использования Церебролизина активируются нейрональные репаративные процессы и отмечается улучшение мнестической деятельности. Также в составе Церебролизина содержатся мотивы

фактора роста нервов, которые способствует образованию новых дендритов и синаптогенезу, что также играет важную роль в процессах нейрорепарации [60, 61]. С наличием свободных аминокислот в составе Церебролизина связывается его нейропротективный (глицин), антиоксидантный (метионин) и ряд других кинических эффектов.

В 2013 г. был опубликован кохрановский метаанализ, который обобщил результаты шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, пять из которых были двойные слепые, с общим количеством участников 597 пациентов с сосудистой деменцией [62]. Церебролизин назначался в дозе 20–30 мл на физиологическом растворе внутривенно капельно 5 раз в неделю в течение 4 недель, 1–2 курса в год. Было показано, что Церебролизин достоверно улучшает когнитивные функции пациентов как по краткой шкале психического статуса (MMSE) (взвешенное различие средних: 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,37–1,82), так и по подшкале когнитивной функции Диагностической шкалы болезни Альцгеймера расширенной версии (ADAS-cog+) (взвешенное различие средних: -4,01; 95% ДИ: от -5,36 до -2,66). Одновременно отмечалось достоверное улучшение общего клинического состояния, что свидетельствует о клинической значимости полученных результатов (отношение шансов «улучшение/без эффекта» составило 2,71, 95 % ДИ: 1,83–4,00). Церебролизин показал себя безопасным и хорошо переносимым препаратом; достоверных различий по частоте нежелательных эффектов между терапевтической груп-

пой и группой сравнения выявлено не было (отношение шансов: 0,97, 95 % ДИ: 0,49–1,94) [62, 63].

Имеется опыт использования Церебролизина при сосудистых КН, не достигающих выраженности деменции. Так, Е.И. Чуканова и соавт. использовали данный препарат у пациентов с синдромом умеренных КН на фоне церебрального атеросклероза или артериальной гипертензии. 77 пациентов случайным образом разделялись на три группы: первая получала Церебролизин в дозе 10 мл, вторая – 5 мл, в третьей группе проводилась только терапия базисного сосудистого заболевания. Длительность лечения составила 10 дней. Было показано достоверное дозозависимое улучшение когнитивных функций и одновременно регресс астенических нарушений [64].

Таким образом, имеющийся в настоящее время опыт позволяет рекомендовать широкое практическое применение Церебролизина для лечения сосудистых КН различной степени выраженности на фоне АГ.

Резюмируя вышесказанное, АГ является сильным и независимым фактором риска возникновения и прогрессирования КН, которые могут иметь как сосудистую, так и нейродегенеративную природу. Поэтому у всех пациентов с данным заболеванием следует обращать пристальное внимание на состояние высших психических функций. Ведение пациентов с КН на фоне АГ должно предусматривать достижение адекватного контроля над АД, немедикаментозные методы и – по показаниям – использование лекарственных средств.



Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ

ЧМТ ○ ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений
Сегодня он принимает новые важные решения

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и ЧМТ
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и болезни Альцгеймера
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и ЧМТ

Церебролизин® (Cerebrolysin®) Регистрационный номер: П N013827/01 Раствор для инъекций. Состав: 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекса пептидов, полученных из головного мозга свиньи). Показания: болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). Противопоказания: острая почечная недостаточность; эпилептический статус; повышенная чувствительность к препарату. Способ применения и дозы: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. Побочное действие: При чрезмерно быстром введении: редко - ощущение жара, потливость, головокружение и др.; в единичных случаях – реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся головной болью. Весь перечень побочных действий указан в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью следует применять Церебролизин® в I триместре беременности и в период лактации. Производитель: EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия, Европа. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

©ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия). Представительство компании: 127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1; Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15; E-mail: info.ru@everpharma.com; www.everpharma.com
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2016\04\241

ЛИТЕРАТУРА

- Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и соавт. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *РМЖ*, 1997, 9: 551-558.
- Longstreth W, Bernick C, Manolio TA et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1217-1225.
- Желтищев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга. *Клиницист*, 2015, 1: 13-17.
- Basile AM, Pantoni L, Pracucci G et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly). *Study Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(5-6): 315-322.
- Skoog I, Andreasson LA, Landahl S et al. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension*, 1998, 32(3): 404-409.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. Lancet. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996, 347: 1141-1145.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 49-55.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: the risk of Rotterdam study and the Gettysburg H-70 study. *Dementia Geriatr Cogn Disorders*, 2001, 12(1): 33-39.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br Med J*, 2001, 322: 1447-1451.
- Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и соавт. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 4: 19-23.
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 1: 27-33.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: «Ремедиум», 2014. 192 с.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50.
- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс. 2013. 320 с.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. Москва: ГеотарМед. 2003. С. 150.
- Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврологический журнал*, 2010, 2: 4-18.
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009, 2: 9-13.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 9: 22-29.
- Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. «Vascular depression» hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 915-922.
- Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: 497-501.
- Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*, 2001, 6(2): 10-16.
- Брыжанина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией. *Вестн. практ. неврологии*, 2003, 7: 17.
- Брыжанина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*, 2004, 9(2): 11-16.
- Дамулин И.В., Брыжанина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал*, 2004, 9(4): 13-18.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br Med J*, 2001, 322: 1447-1451.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997, 277(10): 813-817.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал невропсихиатрии*, 2005, 105(2): 13-17.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*, 2009, 72: 1727-1734.
- Perila R, White LR, Masaki K et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*, 2006, 37: 1165-1170.
- Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*, 1999, 56: 991-996.
- Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketos CG et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2006, 63: 686-692.
- Qui C, von Strauss E, Fastbom J et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungholmen study: a 6 years follow-up study. *Arch Neurol*, 2003, 60: 223-228.
- Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia in the Rotterdam study. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 407-412.
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*, 2002, 152: 445-456.
- Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer's disease and blood pressure measured from 1 year after diagnosis in the large community study. *Arch Neurol*, 2001: 1640-1646.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- SHEP Cooperative Research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 875-884.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-886.
- Peters R, Beckett N, Forette F et al. HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 683-689.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1225-1237.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Нибериедзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5-26.
- Scrameas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2006, 59(6): 877-879.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(11): 1694-1704.
- Abbott RD, White RD, Ross GW et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292(12): 1447-1453.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 2001, 58(3): 498-504.
- Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4(11): 705-711.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, 2010, 67: 71-79.
- Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 4: CD003260.
- Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR et al. Coping with dementia: evaluation of four non-pharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr*, 2000, 12: 249-265.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized control trial. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263.
- Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20: 338-344.
- Auchap AP, Brashear HR, Salloway S et al. GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*, 2007, 69: 448-458.
- Ballard C, Sauter M, Sheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(9): 2561-2574.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 500). *Stroke*, 2002, 33: 1834-1839.
- Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17: 297-300.
- Chen H, Tung YC, Li B et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging*, 2007, 28(8): 1148-11623.
- Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский В.А. и соавт. Олигопептидная мембранная фракция Церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2006, 7: 68-70.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 5(2): 43-50.
- Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, 31 January, 1: CD008900.
- Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in randomized double blind placebo controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovascular Disease*, 2010, 20(4): 310-318.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях, М.: МЕДпресс-информ, 2013. 176 с.
- Чуканова Е.И. Сравнительный анализ Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Фармакоэкономические аспекты. *Трудный пациент*, 2011, 9: 19-25.

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:
1–4 марта 2017 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
г. Москва, Здание Президиума
Российской академии наук
(Ленинский проспект, дом 32А)

КОНТАКТЫ
ОРГКОМИТЕТА
ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России
117036, г. Москва,
ул. Дм. Ульянова, д. 11, корп. 3
+7 (495) 668-20-79 доб. 3320-3326
post@endocrincentr.ru
org@endocrincentr.ru
www.endocrincentr.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ
САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:
WWW.RAE-ORG.RU

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в медицинской науке и практике врача-эндокринолога. Вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета.
7. Помповая инсулиноterapia и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт.
8. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения.

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Общественная организация
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический
научный центр



III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

9. Сердечно-сосудистые риски и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных.
10. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с СД 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей патологией.
11. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога.
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Место бариатрической хирургии в лечении ожирения и его осложнений.
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
14. Опухоли надпочечников. Адrenокортикальный рак. Феохромоцитома. Макроnodулярная гиперплазия. Множественные эндокринные неоплазии.
15. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз.
16. Инновационные высокотехнологические методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическое здравоохранение.
17. Разработка и оптимизация стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы;
18. Представление проектов национальных клинических рекомендаций;

19. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
20. Междисциплинарный подход к лечению эндокринной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.
21. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и специалистов других областей;
22. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний.
23. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности профилактики и инновационные подходы в лечении больных остеопорозом.
24. Дефицит витамина D у детей и взрослых и его место в развитии патологии эндокринной системы.
25. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии. Пренатальная генетическая диагностика.
26. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
27. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии. Эко, предимплантационная генетическая диагностика эмбрионов.
28. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
29. Мультидисциплинарный подход в оказании помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития.
30. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования в эндокринологии, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Ю.В. ЖИТКОВА¹, к.м.н., Д.Р. ХАСАНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор¹ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань² Казанский государственный медицинский университет Росздрава

ТЕРАПИЯ ДОНЕПЕЗИЛОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДЕМЕНЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Исследована эффективность и переносимость донепезила (Алзепил) в лечении недифференцированной деменции у 52 пациентов (средний возраст на момент включения в исследование $77 \pm 8,2$ лет) с цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). Пациенты были поделены на группы по генетически детерминированному показателю – скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта (ПТИ), определяющему как тяжесть течения заболевания, так и ответ на терапию. Для определения скорости ПТИ использовался метод определения скорости Na-Li противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита. У пациентов с высокими скоростями НЛП выявлено более тяжелое течение деменции и одновременно лучший ответ на лечение. Это делает метод исследования скорости НЛП перспективным в плане прогнозирования тяжести течения заболевания и ответа на течение. В целом донепезил (Алзепил) показал хорошую эффективность и переносимость у пациентов с деменцией при ЦВЗ независимо от нейропсихологического профиля, что обосновывает его использование при любом типе деменции.

Ключевые слова: деменция, цереброваскулярное заболевание, донепезил, пассивный трансмембранный ионотранспорт.

Y.V. Zhitkova¹, PhD in medicine, D.R. Khasanova^{1,2}, MD, Prof.¹ Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan² Kazan State Medical University of Roszdrav

DONEPEZIL THERAPY OF UNDIFFERENTIATED DEMENTIA IN CLINICAL PRACTICE

The efficacy and tolerability of donepezil (Alzepil) in the treatment of undifferentiated dementia in 52 patients (mean age $77 \pm 8,2$ years at the time of inclusion) with cerebrovascular disease (CVD) were investigated. Patients were divided into groups based on the genetically determined factor - the rate of passive transmembrane ion transport (PTIT) which determines both the severity of the disease and its response to therapy. PTIT rate was determined by the rate of Na-Li countertransport (NLC) in the erythrocyte membrane. Patients with high NLC rates had more severe dementia and better responded to treatment. Therefore, evaluation of NLC rate is a promising research method in terms of predicting the disease severity and response to treatment. In general, donepezil (Alzepil) demonstrated good efficacy and tolerability in patients with dementia and CVD regardless of the neuropsychological profile, justifying its use in any type of dementia.

Keywords: dementia, cerebrovascular disease, donepezil, passive transmembrane ion transport.

Деменция является частым и наиболее дезадаптирующим симптомом, сопровождающим различные неврологические заболевания. Самой частой причиной деменции считается нейродегенеративный процесс, а именно болезнь Альцгеймера (БА). Однако в повседневной практике «чистые» формы БА встречаются не всегда. В большинстве случаев приходится сталкиваться с сочетанием клинических и нейровизуализационных признаков БА и другого патологического процесса. Для обозначения такой клинической ситуации была введена диагностическая категория смешанной деменции, под которой чаще всего подразумевается сочетание БА и цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). Точных данных о распространенности смешанной деменции нет, но есть мнение, основанное на патоморфологических и клинических наблюдениях [1–6], что это очень распространенное явление, превышающее частоту «чистых» БА и сосудистой деменции (СД), особенно в пожилом возрасте. Имеющиеся на сегодняшний день диагностические критерии смешанной деменции несколько «размыты» и основаны на определении нейропсихологического профиля, динамики ког-

нитивного дефицита, данных анамнеза о наличии значимого сосудистого процесса, перенесенном инсульте, наличии объективных неврологических симптомов (например, нарушения ходьбы и постуральной устойчивости, паркинсонизма), сроках появления эмоциональных нарушений и апатии, а также наличии характерных для той или иной патологии нейровизуализационных изменений, выраженность которых способна объяснить клинические особенности определенного патологического процесса [7, 8]. Кроме того, имеются достаточно четкие критерии, позволяющие дифференцировать деменцию при БА от СД, но, несмотря на это, высок процент диагностических ошибок в сторону сосудистой природы заболевания и, соответственно, неадекватного лечения [9]. В этой связи все пациенты с деменцией, безусловно, нуждаются в консультации специалиста, занимающегося проблемами когнитивных нарушений. Однако так ли просто бывает определить природу деменции в реальной клинической практике? Большинство пациентов с деменцией наблюдаются врачами-интернистами или участковыми неврологами и в лучшем случае получают скрининговые нейропсихологические обследо-

вания. Поэтому большинство деменций остаются недифференцированными. Между тем точная нозологическая дифференцировка деменции дает возможность выбора оптимальной терапии и, соответственно, улучшает прогноз.

Современные средства (ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) и мемантин), согласно имеющейся доказательной базе, в основном предназначены для симптоматического лечения деменции альцгеймеровского типа различной степени тяжести. Основанием для использования ИХЭ является расстройство холинергической иннервации коры и синдром центрального холинергического дефицита, описанный А. Lemstra с соавторами (2003 г.) [10], который считается доказанным при БА. Несмотря на противоречия в ряде исследований [11, 12], имеются доказательства корковой холинергической денервации, связанной с нарушением эфферентных проекций из базального ядра Мейнерта, а также прерывание лобно-подкорковых связей, вызванных сосудистым повреждением белого вещества [13–16]. К тому же получены данные об эффективности применения ИХЭ в устранении когнитивных симптомов при деменции на фоне ЦВЗ и вероятной смешанной деменции [17, 18], что расширяет рамки использования ИХЭ. ИХЭ дают различный клинический эффект, что позволило выделить четыре варианта ответа на лечение: респондеры 1-го типа, показывающие улучшение по сравнению с исходным уровнем, респондеры 2-го типа, показывающие стабилизацию когнитивных функций на исходном уровне на продолжительный период времени, респондеры 3-го типа, показывающие медленное ухудшение, но не настолько быстрое, как это было без лечения, и нон-респондеры, показывающие ухудшение на 1 балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) каждые 6 месяцев [19]. Причина таких различий в эффективности ИХЭ до сих пор до конца не понятна. Другой проблемой, ограничивающей назначение ИХЭ пожилым пациентам с деменцией на фоне сердечно-сосудистой патологии, является риск нежелательных явлений, связанный с возможным ваготоническим эффектом ИХЭ на сердечно-сосудистую систему, особенно при совместном применении с дигоксином или бета-блокаторами, замедляющими частоту сердечных сокращений [20], а также имеющиеся данные о гастроинтестинальных нежелательных явлениях и развитии инсомнии у части пациентов, принимающих донепезил, которую связывают с недостаточным ночным снижением ацетилхолина на фоне терапии [21].

В настоящем исследовании была предпринята попытка изучения эффективности и особенностей переносимости лечения ИХЭ (на примере донепезила) у пожилых лиц с деменцией на фоне ЦВЗ. Руководством к выбору ИХЭ послужили многочисленные данные о высокой эффективности донепезила в лечении различных вариантов когнитивного снижения, прежде всего альцгеймеровской деменции, а также хороший эффект в лечении сосудистой деменции [22] и деменции при болезни Леви [23]. Донепезил – первый (после такрина) центральный ИХЭ, введенный в клиническую практику в 1997 г. [24], рекомендованный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

(FDA) как препарат «первой линии» для лечения легкой и умеренной деменции при БА. Активность донепезила в отношении ацетилхолинэстеразы в 1000 раз выше, чем в отношении бутирилхолинэстеразы, обеспечивает его хорошую переносимость как со стороны желудочно-кишечной, так и сердечно-сосудистой системы [24, 25], доказанную в сравнении с другими ИХЭ [26–28], что явилось решающим фактором в использовании донепезила в лечении пожилых пациентов с ЦВЗ. В 2010 г. в связи с большей эффективностью и хорошей переносимостью FDA одобрило применение высоких доз донепезила 23 мг в сутки для лечения умеренной и тяжелой стадии БА [29]. Дополнительным механизмом действия донепезила является повышение плотности Н-холинорецепторов, с дисфункцией которых связывают нарушение памяти и способности к обучению [30, 31]. Также донепезил используется в лечении парасомний [32] и улучшает связанные со сном мнестические процессы [33]. В эксперименте было показано антиапоптотическое действие донепезила и его способность уменьшать глутаматопосредованную эксайтотоксичность [34], защищать нейроны от токсического действия β-амилоида [35]. В этом аспекте представляют интерес исследования по изучению клеточных мембранных механизмов, реализующих патологические процессы, в том числе связанных с глутаматовой эксайтотоксичностью или влияющих на эффективность лечения. Имеются данные об ассоциативности генетически детерминированных структурно-функциональных свойств мембран клеток возбудимого и невозбудимого типа, в первую очередь ионотранспортных характеристик, с различными заболеваниями. Так, многочисленные исследования последних лет установили связь скорости пассивного трансмембранного ионотранспорта

Большинство пациентов с деменцией наблюдаются врачами-интернистами или участковыми неврологами и в лучшем случае получают скрининговые нейропсихологические обследования. Поэтому большинство деменций остаются недифференцированными

(ПТИ) с развитием первичной артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена и атеросклероза, выраженностью ишемического повреждения при инсульте, а также с реакцией на лечение, в частности гипотензивными препаратами [36–43]. Скорость ПТИ является относительно стабильным показателем в течение всей жизни [39, 40, 44], поэтому может являться маркером предрасположенности к различным заболеваниям. Согласно литературным данным, наиболее дезадаптивными являются высокие значения скорости ПТИ [36–46]. В лабораторных условиях для определения скорости ПТИ используется метод определения скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита [47], где эритроцит используется как легкодоступная исследованию модель, отражающая ионотранспортные функции всех клеток индивидуума.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости терапии донепезилом (Алзепил) недифференцированной деменции на фоне ЦВЗ в ассоциации со скоростью НЛП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 52 случайно выбранных пациента, 31 мужчина и 21 женщина, средний возраст на момент включения в исследование $77 \pm 8,2$ лет. На основании критериев МКБ-10 и DSM-V, а также результатов нейропсихологического обследования, оценки повседневного функционирования у всех пациентов был диагностирован синдром деменции легкой и умеренной тяжести (не менее 15 баллов по КШОПС). Диагноз ЦВЗ устанавливался на основании анамнестических сведений и объективных данных о наличии текущего сосудистого процесса (артериальная гипертензия, атеросклероз, фибрилляция предсердий, перенесенный инсульт в анамнезе), а также нейровизуализационных данных, подтверждающих диффузное или многоочаговое сосудистое повреждение головного мозга (не менее 3 баллов по визуальной шкале Fazekas). Структурное состояние вещества головного мозга оценивалось методом МРТ на аппарате напряженностью 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR. Состояние магистральных артерий головы и шеи оценивалось методом транскраниального и экстракраниального дуплексного сканирования. Для оценки когнитивных функций использованы шкалы: КШОПС, батарея тестов на лобную дисфункцию (БЛД), тест рисования часов

Результаты настоящего исследования показали эффективность донепезила (Алзепил) при недифференцированной деменции у пациентов с ЦВЗ, что, вероятно, указывает на нейродегенеративный процесс, лежащий в основе деменции у обследованных пациентов

(ТРЧ), тест на литеральные (ТЛА) и категориальные ассоциации (ТКА). Повседневные возможности пациентов оценивались по опроснику Lowton и Brody, информация получена от родственников и ухаживающих лиц. Всем пациентам на каждом этапе наблюдения проводился стандартный неврологический осмотр. Скорость НЛП в мембране эритроцита на этапе включения в исследование определялась по методу M.L. Canessa 1980 г. [47]. Метод заключается в измерении скорости обмена внутриклеточного лития, в загруженных этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации. Все пациенты получали донепезил (Алзепил) в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением дозы при хорошей переносимости до 10 мг в сутки. Для оценки нежелательных явлений на фоне лечения использована шкала Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU, русский gelsler S). Период наблюдения составил 2 года. У всех пациентов на этапе включения в исследование для оценки когнитивных функций и нейропсихологического профиля когнитивного дефекта применялись шкалы КШОПС, БЛД, ТРЧ, ТЛА и ТКА. Динамика ког-

нитивного дефекта через 1 год лечения и 2 года лечения оценивалась с помощью шкалы КШОПС и БЛД. На всех этапах наблюдения оценивалось повседневное функционирование. Переносимость лечения оценивалась через 1 и 2 года терапии. Результаты обработаны статистически при помощи программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводился при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определенные скорости НЛП у всех обследованных находились в диапазоне 75–630 Лг/л кл/ч. Согласно данным ранее проведенных популяционных исследований, наиболее оптимальным в изучении ассоциативности патологических процессов с НЛП оказалось разделение на основе квантильного анализа всего спектра скорости НЛП на квартили [48, 49]. Таким образом, все пациенты были распределены по принадлежности к квартилям скорости НЛП: I квартиль – скорость до 203 мкмоль Лг/л кл/ч, II квартиль – скорость 204–271 мкмоль Лг/л кл/ч, III квартиль – скорость 272–345 мкмоль Лг/л кл/ч, IV квартиль – скорость более 346 мкмоль Лг/л кл/ч (высокая скорость). В I квартиль вошло 10 пациентов, во II квартиль 13 пациентов, в III квартиль 15 пациентов и в IV квартиль 14 пациентов.

По результатам исходной оценки когнитивного статуса 82% обследованных (43 пациента) имели смешанный (альцгеймеровский + дисрегуляторный) нейропсихологический фенотип когнитивного дефекта: средний балл по КШОПС $19 \pm 3,5$, по БЛД $11 \pm 3,2$, по ТЛА $7 \pm 3,4$ слов, ТКА $6 \pm 3,7$ слов. У оставшихся 18% (9 пациентов) преобладал дисрегуляторный тип когнитивного дефекта: низкий балл по шкале БЛД $9 \pm 2,2$, ТЛА $6 \pm 3,1$ слов, при достаточно высоком балле по КШОПС $24 \pm 1,7$ и ТКА $11 \pm 3,2$ слов. По скорости НЛП 3 из 9 пациентов с преимущественно дисрегуляторным фенотипом когнитивного дефекта вошли во II квартиль, 3 пациента вошли в III квартиль и 3 пациента – в IV квартиль. Множественные очаги измененного сигнала на МРТ и лейкоареоз были более выражены у пациентов IV квартиля (у 65% пациентов 5–6 баллов по Fazekas) в сравнении с пациентами I–II квартилей (у 68% оценка по шкале Fazekas 3–4 балла, $p = 0,04$ при сравнении групп). Нейропсихологическая оценка выявила наиболее тяжелые когнитивные нарушения у пациентов IV квартиля в сравнении с I и II квартилями (табл. 1). В неврологическом статусе выявлялись псевдобульбарный синдром, синдром паркинсонизма, нарушение функции ходьбы по типу лобно-подкорковой дисбазии. При этом лобно-подкорковая дисбазия и явления паркинсонизма наблюдались у всех пациентов с преимущественно дисрегуляторным профилем когнитивных нарушений, а у пациентов со смешанным профилем когнитивных нарушений у 32% (14 пациентов) и

Таблица 1. Динамика тяжести когнитивных нарушений за 1 и 2 года наблюдения

	n	Исходно		1 год наблюдения		2 года наблюдения	
		КШОПС	БЛД	КШОПС	БЛД	КШОПС	БЛД
I квартиль	10	21 ± 2,1	15 ± 2,2	19 ± 3,1	14 ± 2,3	17 ± 2,9	14 ± 2,5
II квартиль	13	20 ± 3,2	15 ± 2,1	19 ± 1,0	15 ± 2,3	18 ± 1,7	14 ± 2,8
III квартиль	15	20 ± 2,2	14 ± 2,3	19 ± 2,4	14 ± 2,2	18 ± 3,2	13 ± 2,6
IV квартиль	14	18 ± 3,5*#	12 ± 3,2*	18 ± 3,0*	11 ± 3,3*	18 ± 2,4	11 ± 3,4*

*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем
#p ≤ 0,05 при сравнении с II квартилем

Таблица 2. Темпы когнитивного снижения в баллах по шкале КШОПС за год

	1 год наблюдения	2 года наблюдения
	КШОПС	КШОПС
I квартиль	- 2 балла	- 2 балла
II квартиль	- 1 балл	- 1 балл
III квартиль	- 1 балл	- 1 балл
IV квартиль	- 0,5 балла*	- 0,6 балла*

*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем

43% (18 пациентов) соответственно. Псевдобульбарный синдром наблюдался у 7 из 9 пациентов с дисрегуляторным профилем когнитивных нарушений и у 9 из 43 пациентов со смешанным профилем когнитивных нарушений.

Поквартильный анализ динамики когнитивных нарушений через 1 год лечения донепезилом (Алзепил) показал, что у пациентов IV квартиля в сравнении с пациентами I квартиля достоверно определяется более тяжелый когнитивный дефект (табл. 1). Тяжесть когнитивного дефицита пациентов II и III квартилей занимала промежуточное значение, но не достигала статистически значимых различий с IV квартилем. Тем не менее у пациентов IV квартиля по сравнению с пациентами I квартиля наблюдался лучший ответ на лечение, выражавшийся в меньшем снижении по шкале КШОПС за год (табл. 2).

Оценка по шкале UKU через 1 год наблюдения показала, что у пациентов IV и III квартиля в сравнении с I и II квартилями достоверно чаще наблюдались и были более клинически выражены нежелательные явления в виде тошноты и рвоты, различные нарушения сна (нарушение инициации и поддержания сна), тревога в ночные часы (рис., табл. 3). Все нежелательные явления постепенно нивелировались к 5–6-й неделе терапии и не потребовали снижения дозы донепезила. Один пациент из IV квартиля выбыл из исследования в течение первой недели терапии по причине выраженной тошноты и рвоты (3 балла по шкале UKU). Через 2 года один пациент из III квартиля выбыл из исследования по причине развившегося инсульта. Динамическая оценка когнитивных функций не выявила достоверной разницы по шкале КШОПС при сравне-

нии между группами. По шкале БЛД наиболее тяжелый когнитивный дефицит сохранялся у пациентов IV квартиля при сравнении с I квартилем (табл. 1). Однако степень тяжести когнитивного дефицита пациентов IV квартиля была наиболее стабильна по отношению к исходному уровню в сравнении с пациентами I квартиля (табл. 2). Связанных с лечением нежелательных явлений через 2 года не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают данные литературы о превалировании смешанной природы деменций, подчеркивают трудность нозологической дифференцировки деменций. Но несмотря на сложности в установлении точного генеза деменции, даже с использованием

Рисунок. Частота побочных явлений на 1-м году наблюдения в % от общего количества пациентов в группе**Таблица 3.** Выраженность нежелательных явлений на 1-м году наблюдения

	Тошнота/рвота	Тревога	Нарушение сна
	Средний балл по шкале UKU		
I квартиль		1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,4
II квартиль	1,7 ± 0,5		
III квартиль	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2*	1,8 ± 0,6
IV квартиль	2,4 ± 0,5#	2,1 ± 0,7*	2,3 ± 0,7*

*p ≤ 0,05 при сравнении с I квартилем
#p ≤ 0,05 при сравнении с II квартилем

всех современных диагностических возможностей, включая биомаркеры, современные клинические диагностические критерии деменций позволяют минимизировать диагностические ошибки и должны быть максимально использованы. В то же время многочисленные исследования, которые легли в основу теории о смешанной природе большинства деменций, указывают на отсутствие четких клиничко-нейроанатомических коррелятов. Серия патолого-анатомических исследований, проведенных Schneider с соавторами, показала, что в большинстве случаев типичные альцгеймеровские изменения в головном мозге наблюдались у лиц, не страдавших деменцией при жизни, а среди лиц с деменцией изолированные альцгеймеровские изменения были менее распространены и сочетались с сосудистой патологией головного мозга [50, 51]. Это исследование указывает на высокую коморбидность БА и ЦВЗ в генезе деменции. Тем не менее не всегда удается определить клиническую значимость тех или иных патоморфологических находок [50, 52]. Прижизненное определение ведущего патологического процесса, приводящего к деменции, является еще более сложной задачей. Считается, что деменция при БА и СД имеют отличный нейропсихологический профиль. Однако это верно лишь отчасти. Проведенный обширный обзор исследований, сравнивающих нейропсихологический фенотип при дегенеративном и сосудистом процессах, показал больше сходства, чем различий [53]. Авторы объясняют отсутствие существенных различий разнообразием сосудистых повреждений мозга и существованием смешанной формы деменции, которая не может быть дифференцирована клинически в чистую БА или СД. Отдельные исследования, изучающие клиническую значимость накопления амилоида и появление гиперинтенсивности белого вещества у интеллектуально нормальных пожилых людей, показали, что накопление амилоида ассоциируется с ухудшением памяти, а перивентрикулярная гиперинтенсивность – с нарушением исполнительных функций. Появление перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества объемом около 10 см³ (соответствующая 2 баллам по визуальной шкале Fazekas), вероятно, является пороговой для клинической манифестации когнитивных расстройств [54]. Другой метаанализ 22 длительных динамических (лонгитудинальных) исследований подтвердил значимость гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества как предиктора риска возникновения инсульта, деменции и смертности [55]. Метаанализ 11 исследований подтвердил высокую чувствительность (95,5%) и при долгосрочном наблюдении достаточно высокую специфичность (72,4%) использования питсбургской субстанции С-PIB в позитронно-эмиссионной томографии для стратификации пациентов с умеренными когнитивными нарушениями по степени риска трансформации в БА [56]. В другом недавно проведенном исследовании были изучены возможности структурной и функциональной МРТ в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных расстройств с учетом вклада нейродегенеративного процесса и выявлением особенностей региональных нарушений перфузии и метаболизма головного мозга на разных

стадиях сосудистых когнитивных нарушений [57]. Однако использование данных методик в широкой клинической практике затруднительно. Кроме того, подвергается сомнению значимость ликворологического исследования для дифференциации БА, СД и смешанной деменции, так как недавние публикации показали, что при клинически «чистой» СД возможно выявление в ликворе повышенного уровня тау-протеина, что считалось типичным для БА [8]. Поэтому поиск лечебных стратегий для случаев смешанного характера когнитивного снижения в наиболее актуальной комбинации дегенеративного и сосудистого вариантов, что типично для реальной клинической практики невролога, является важной задачей.

Результаты настоящего исследования показали эффективность донепезила (Алзепил) при недифференцированной деменции у пациентов с ЦВЗ, что, вероятно, указывает на нейродегенеративный процесс, лежащий в основе деменции у обследованных пациентов. Это предположение подтверждает и нейропсихологический фенотип деменций у большинства обследованных, имеющий четкие «альцгеймеровские черты». Хорошая эффективность и переносимость донепезила (Алзепил) у пожилых пациентов с деменцией при ЦВЗ подтверждает данные литературы [22, 23] и расширяет возможности использования донепезила. Выявленная взаимосвязь высокой скорости НЛП с более тяжелым течением деменции и с большей выраженностью ишемических изменений вещества мозга позволяет предположить, что высокая скорость ПТИ способствует более быстрому развитию как нейродегенеративного, так и сосудистого процессов в головном мозге. В то же время высокая скорость НЛП ассоциировалась с лучшим ответом на терапию и более частым развитием нежелательных явлений, что указывает на более активное воздействие лекарственных агентов.

Таким образом, все пациенты с деменцией должны получать специализированное нейропсихологическое обследование, оценку соответствия критериям и нозологической принадлежности деменции для оптимизации терапии. Донепезил (Алзепил) продемонстрировал эффективность в лечении недифференцированной деменции у пожилых пациентов с ЦВЗ, что обосновывает его применение даже при недифференцированной деменции без учета нейропсихологического фенотипа. Донепезил (Алзепил) показал хорошую переносимость и отсутствие значимых побочных эффектов при длительном применении в дозе 10 мг у пожилых пациентов с недифференцированной деменцией на фоне ЦВЗ. Установлена связь высокой скорости НЛП с развитием более тяжелых когнитивных нарушений у пациентов с ЦВЗ, а также с большей выраженностью ишемических изменений вещества мозга, лучшим ответом на терапию и одновременно с большим риском развития нежелательных явлений. Определение скорости НЛП в мембране эритроцита может служить методом прогнозирования течения заболевания, а также маркером эффективности и переносимости проводимой антидементной терапии, позволяющим лучше ориентироваться в выборе терапевтической стратегии.

Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ¹

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению

Показания к применению. Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина). Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила*, сведения о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течение не менее 4 нед, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил* можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечасто: судорожные припадки*, редко: экстрапиримидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: диарея, тошнота, часто: рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства, нечасто: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочеиспускания и печени: часто: задержка мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: часто: сыпь, кожный зуд. Прочие: боль различной локализации, «простуда». * При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению**

РУ: ЛП-000228

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ALZ_M_1_15

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛИТЕРАТУРА

- Korczyn AD. Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci Nov*, 2002, 977: 129-34.
- Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 2004 Dec 15, 292(23): 2901-8.
- Korczyn AD, Vakharova V. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 299: 2-4.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard C et al. Towards defining of neuropathological substrates of vascular dementia. *J. Neurol Sci.*, 2004, 226: 75-80.
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*, 2005: 752-759.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*, 1997, 277: 813-817.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2009, 255 с.
- Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции. *Трудный пациент*, 2014, 5(12): 40-46.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., Группа РЕМЕДИУМ, 2014, 187 с.
- Lemstra AW, Eikelenboom P, van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology*, 2003 Jan-Feb, 49(1): 55-60.
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VanntagE study. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24: 2561-2574.
- Moretti R, Torre P, Antonello R. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *International journal of clinical practice*, 2004, 58: 346-353.
- Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology*, 2003 Apr 8, 60(7): 1183-5.
- Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, Lanna ME, Alves CE, Ericcira-Valente L, et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009 Jun, 67(2A): 179-84.
- Pugh KG, Lipsitz LA. The microvascular frontal-subcortical syndrome of aging. *Neurobiol Aging*, 2002 May-Jun, 23(3): 421-31.
- Tullberg M, Ziegeler D, Ribbelin S, Ekholm S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 2009 Oct, 120(4): 226-34 Oct.
- Shanks M, Kivipelto M, Bullock R. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Current Medical Research and Opinion*, 2009, 25: 2439-2446.
- Zekry D, Gold G. Management of Mixed Dementia. *Drugs and Aging*, 2010, 27: 715-728.
- Kavanagh S, Howe I, Brashear HR et al. Long-Term Response to Galantamine in Relation to Short-Term Efficacy Data: Pooled Analysis in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 2011, 8(1).
- Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2007, 13: 178-184.
- Литвиненко И.В., Леонова Е.В. Терапевтические аспекты нарушения циркадного ритма высвобождения ацетилхолина при деменции. *Пожилый пациент*, 2009, 1: 31-35.
- Goldsmith DR, Scott LJ. Donepezil in vascular dementia. *Drugs Aging*, 2003, 20: 1127-1136.
- Ballard CG, Chalmers KA, Todd C et al. Cholinesterase inhibitors reduce cortical AB in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2007, 68: 1726-1729.
- Orgogozo J-M. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs. In: Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Ed. by K. Iqbal and B. Winblad. Bucharest: Ana Aslan, 2003: 663-675.
- Dooley M, Lamb HM Donepezil. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, 2000, 16: 199-226.
- Jones RW, Soininen H, Hager K et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiat.*, 2004, 19: 58-67.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 61: 479-486.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can. Med. Ass. J.*, 2003, 169: 557-564.
- Waknine Y. FDA Approves High-Dose Donepezil for Advanced Alzheimer's Disease CME/CE Released: 8/13/2010.
- Delrieu J, Piau A, Caillaud C et al. Managing cognitive dysfunction through the continuum of Alzheimer's disease. Role of pharmacotherapy. *CNS Drugs*, 2011, 25: 213-226.
- Bourin M, Ripoll N, Dailly E. Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19(3): 1-9.
- Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: A report of three cases. *Neurology*, 2000, 55: 870-871.
- Hornung OP, Regen F, Dorn H et al. The effects of donepezil on postlearning sleep EEG of healthy older adults. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42: 9-13.
- Takada Y, Yonezawa A, Kume T et al. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306: 772-777.
- Benaroch EE. Acetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications. *Neurology*, 2010, 75: 659-665.
- Люсов В.А., Постнов И. Ю., Орлов С.Н., Рязжский Г. Г. Различия в величине NA⁺-LI⁺-ПТ в мембране эритроцитов у больных гипертонической болезнью и почечной гипертензией. *Кардиология*, 1983, 13(8): 24-27.
- Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Дисс. на соискание уч. ст. докт. мед. наук. Казань, 1995. 492 с.
- Постнов И.Ю., Люсов В.А., Казеев К.Н. Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях. *Кардиология*, 1985, 4: 52-55.
- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. 190 с.
- Petrow VV, Arabidze CG, Levitsky DO, Eliceev AO. Red blood cell sodium–lithium countertransport in patients with essential and renal hypertension. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1994, 16: 153-157.
- Биллах Х.М., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н., Чугунова Д.Н. Ионотранспортная функция клеточных мембран и показатели липидного профиля у больных гипертонической болезнью и здоровых лиц. *Практическая медицина*, 2013 сентябрь, 1-4(73): 113-116.
- Kosmidou MS, Hatzitolios AI. Effects of Atorvastatin on Red-blood Cell Na⁺/Li⁺-Countertransport in Hyperlipidemic Patients With and Without Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 2008, 21: 303-309.
- Savopoulos CG. P-412: Sodium-lithium countertransport activity of red blood cells (SLC) in patients with essential hypertension (EH) and dyslipidaemia (D). *Am. J. Hypertens.*, 2003, 16: 186A.
- Stephenson SH, Hopkins PN. A prospective study of sodium-lithium countertransport and hypertension in Utah. *Hypertension*, 1991, 17: 1-7.
- Мухутдинова Э.М. Особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов с различным уровнем трансмембранного ионотранспорта. Дисс. канд. мед. наук. Казань, 2011.
- Хасанов Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1995.
- Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 772-776.
- Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1995.
- Хасанова Д.Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции. Дисс. доктора мед наук. Казань, 1999.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 2007, Dec 11, 69(24): 2197-204.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol Aug*, 2009, 66(2): 200-8.
- Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc.*, 2002, 50: 1451-1458.
- Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, 1999, Sep 11, 53(4): 670-8.
- Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE et al. Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *The Journal of Neuroscience*, 2012, November 14, 32(46): 16233-16242.
- Debette S, Marcus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 341: c3666 doi:10.1136/bmj.c3666.
- Ma Y, Zhang S, Li J et al. Predictive Accuracy of Amyloid Imaging for Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease With Different Lengths of Follow-up. *Medicine*, 2014 December, 93(27).
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика). Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2010. 331 с.



XV Научно-практическая конференция
**«ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В СТАЦИОНАРАХ
РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ, ПРОФИЛАКТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ»**

Тематическая выставочная экспозиция

4 – 5 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XV Научно-практической конференции **«Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений»**, которая проводится 4 – 5 апреля 2017 года, в Здании Правительства Москвы.

Конференция проводится в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона»**.

Цель конференции:

- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами;
- повышение профессионального уровня и квалификации врачей эпидемиологов;
- повышение качества оказываемых услуг ЛПУ;
- эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- обмен опытом по санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям в части контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи на всех уровнях;
- своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- улучшение качества жизни пациента;
- повышение профессиональных навыков врачей-эпидемиологов.

Основные направления:

- эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в мире, Российской Федерации, в городе Москве на современном этапе;
- организация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в части контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи на всех уровнях оказания медицинской помощи, в том числе и в условиях модернизации здравоохранения. Гигиеническая компонента. Новые подходы. Требования к организации этих мероприятий в операционных, отделениях анестезиологии и реанимации и других отделениях групп риска;
- методы и технологии в диагностике и лечении пациентов по всем направлениям оказания медицинской помощи в части профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиологическая безопасность;
- внедрение современных достижений дезинфектологии в части дезинфекции и стерилизации в медицинских организациях;
- взаимодействие системы обязательного медицинского страхования и системы выявления учета и регистрации ИСМП;
- эпидемиологическая диагностика ИСМП;
- мониторинг возбудителей, ИСМП, циркулирующих в медицинских организациях; современные методы их диагностики;
- лекарственная устойчивость возбудителей ИСМП;
- безопасность воздушной среды;
- безопасность медицинских изделий, дезинфицирующих препаратов, кожных антисептиков; Взаимодействие и ответственность медицинской организации и производителя;
- защита медицинского персонала от ИСМП;
- гигиена рук медицинского персонала;
- организация биологической безопасности при обращении с медицинскими отходами;
- аутсорсинг в организациях, осуществляющих медицинскую помощь. Обеспечение биологической безопасности при введении этой технологии в деятельность медицинской организации: экономические аспекты в проблеме ИСМП.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов (по статистике, в 2016 г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие более 500 человек, on-line – около 450 человек). Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- современных средств дезинфекции и стерилизации;
- кожных антисептиков;
- антибиотиков, антимикробных препаратов;
- стерилизационных упаковочных материалов;
- современных расходных материалов для дезинфекции и стерилизации;
- моющих средств;
- индикаторов контроля параметров процесса стерилизации, контроля концентраций растворов дезинфицирующих средств;
- стерилизационного оборудования, автоклавов, сухожаровых шкафов, дистилляторов, моечно-дезинфекционных машин;
- ультразвуковых моек;
- УФ-обеззараживателей воздуха и поверхностей в помещении;
- установок для обеззараживания воздуха;
- одноразовых медицинских материалов;
- машинок для упаковки инструмента;
- камер для стерильного хранения инструмента;
- асептических материалов и одноразового белья для операционных;
- приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний.

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Время проведения:

4 - 5 апреля 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Адрес:

Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

**Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.
Материалы конференции, пакет участника предоставляется при регистрации.
По окончании конференции выдается свидетельство участника.
Организована on-line трансляция конференции.**

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»:
127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, корп. 1
Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru, www.imfd.ru



ПРИМЕНЕНИЕ НАФТИДРОФУРИЛА

ПРИ УМЕРЕННЫХ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Профилактика прогрессирования умеренных сосудистых когнитивных расстройств (УСКР) в деменцию основывается на лекарственной и нелекарственной коррекции основных сосудистых факторов риска, не доказана эффективность антидементных, вазоактивных и ноотропных средств. Представлен собственный опыт применения у 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин) с УСКР в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $67,1 \pm 6,6$ года) нафтидрофурила (Дузофарм) в дозе 100 мг три раза в день в течение 30 дней. Через месяц лечения установлено достоверное улучшение когнитивных функций по Монреальской шкале оценки психических функций, тесту символьно-цифрового кодирования и эмоционального состояния, оцениваемого по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие существенных побочных эффектов при применении нафтидрофурила при УСКР. Необходимы более длительные плацебо-контролируемые исследования эффективности нафтидрофурила у пациентов с УСКР.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, умеренные когнитивные расстройства, хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, нафтидрофурил, Дузофарм.

V.A. PARFENOV, MD, Prof., A.B. LOKSHINA, PhD in medicine, D.A. GRISHINA, PhD in medicine, Y.A. STARCHINA, PhD in medicine, O.V. KOSIVTSOVA

Sechenov First Moscow State Medical University

NAFTIDROFURYL USE IN MODERATE VASCULAR COGNITIVE DISORDERS

Prevention of progression to moderate vascular cognitive disorders (MVCD) in dementia is based on medicinal and non-medicinal correction of major cardiovascular risk factors, at the same time antidementia, vasoactive and nootropic drugs efficiency is not proven. The own experience of use in 30 patients (22 women and 8 men) with MVCD in age from 46 to 75 years (mean age $67,1 \pm 6.6$ years) of Naftidrofuryl (Duzofarm) at a dose of 100 mg three times a day for 30 days is provided. After a month of treatment a significant improvement of cognitive function by the Montreal scale assessment of mental functions, the alpha-numeric coding test, and emotional state test is established as measured by the hospital scale of anxiety and depression. Good tolerability, absence of significant side effects when using Naftidrofuryl for MVCD are observed. Longer placebo-controlled studies of the effectiveness of Naftidrofuryl in patients with MVCD are needed.

Keywords: vascular cognitive disorder, moderate cognitive disorders, chronic cerebral ischemia, discirculatory encephalopathy, Naftidrofuryl, Duzofarm.

Раннее выявление когнитивных расстройств (КР) с целью предупреждения развития деменции – одно из актуальных направлений исследований в области современной неврологии [1–4]. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), – один из наиболее распространенных диагнозов в нашей стране, диагностика ДЭ (ХИГМ) должна основываться на выявлении КР [4]. В современной зарубежной литературе не используются термины ДЭ, ХИГМ, но выделяются близкие по патогенезу и клиническим проявлениям «сосудистые когнитивные расстройства» (СКР): умеренные СКР (УСКР) и сосудистая деменция (СД) [5–7]. Подтверждением сосудистого генеза КР служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) «немые» инфаркты (обычно лакунарные), разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально), микрокровоизлияния [8].

Диагноз УСКР основывается на: 1) жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и других когнитивных функций; 2) наличии УСКР по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении

когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем; 4) отсутствию выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствию данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (БА) [5, 7].

В рекомендациях по ведению пациентов с СКР ведущая роль отводится минимизации факторов риска инсульта и КР, нормализации артериального давления, снижению уровня холестерина в крови, при наличии показаний – анти тромботической терапии

В настоящее время в нашей стране имеется чрезмерная диагностика ХИГМ и ДЭ, что во многом связано с тем, что не проводится нейропсихологическое исследование, позволяющее выявить КР. По нашим данным, значительная часть пациентов, которые длительно наблюдаются в поликлинике с диагнозом ХИГМ или ДЭ, имеют другие заболевания, при этом их диагностика и лечение позво-

ляют в большинстве случаев добиться положительного результата [4, 9].

Профилактика прогрессирования УСКР в деменцию основывается на лекарственной (нормализация артериального давления, липидного спектра, антитромботические средства) и нелекарственной (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, увеличение физической активности, снижение избыточного веса, рациональное питание) коррекции основных сосудистых факторов риска [5, 7]. Не доказана эффективность антидементных, вазоактивных и ноотропных средств у пациентов с УСКР [5–7].

Нафтидрофурил в течение длительного времени используется при лечении заболеваний периферических артерий в качестве сосудорасширяющего средства, в настоящее время он расценивается как наиболее эффективный препарат для консервативной терапии перемежающейся хромоты [10,11]. Эффективность и безопасность нафтидрофурила при заболеваниях периферических артерий послужили основанием для исследований по применению препарата в терапии сосудистой патологии головного мозга. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования позволили сделать вывод о том, что нафтидрофурил достоверно улучшает когнитивные функции у пожилых пациентов, имеющих КР [12]. В более позднем исследовании у пациентов, имеющих диагноз сенильной деменции, нафтидрофурил достоверно улучшил зрительную и вербальную память, концентрацию внимания по сравнению с группой плацебо через 1 и 3 месяца лечения [13]. В другом исследовании у пациентов с СД и смешанной деменцией прием нафтидрофурила по 600 мг/сут привел к улучшению когнитивных функций, общего состояния пациентов, при этом отмечена хорошая переносимость препарата пациентами в течение года терапии [14]. В исследовании H.J. Möller с соавт. (2001) пациенты с СД в течение 6 месяцев получали нафтидрофурил по 400 или 600 мг/сут либо плацебо; авторами установлено, что терапия нафтидрофурилом замедляет прогрессирование когнитивных нарушений как в дозе 400 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут [15]. Кохрановский анализ исследований, посвященных применению нафти-

дрофурила при деменции, был проведен в 2011 г. [16]. При анализе 9 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые включили лечение 847 пациентов с БА, СД и смешанной деменцией, было отмечено улучшение поведенческих и когнитивных функций у пациентов с деменцией, повышение функциональной активности пациентов. Отмечена хорошая переносимость нафтидрофурила.

Подтверждением сосудистого генеза когнитивных расстройств служат выявляемые при МРТ «немые» инфаркты (обычно лакунарные), разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально), микрокровоизлияния

Нами проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности Дузофарма у пациентов с УСКР и артериальной гипертензией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 пациентов с УСКР. Диагноз УСКР устанавливался в соответствии с модифицированными диагностическими критериями, предложенными в 2005 г. (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие синдрома УСКР,
- 2) возраст 45–75 лет,
- 3) наличие артериальной гипертензии (артериальное давление 140/90 мм рт. ст. и выше и/или прием антигипертензивных средств),
- 4) согласие пациента на наблюдение в течение 30 дней,
- 5) согласие больного регулярно принимать лечение (антигипертензивные средства и другие) для профилактики инсульта.

В исследование включено 30 пациентов, из них 8 мужчин и 22 женщины, в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $67,1 \pm 6,6$ лет). Все 30 пациентов страдали артериальной гипертензией, 6 (20%) пациентов ранее (более 3 месяцев назад) перенесли инсульт, 4 (13,3%) пациентов имели сахарный диабет, у 10 (33,3%) установлена ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса, у 2 пациентов – пароксизмальная форма мерцательной аритмии.

Большинство (90%) пациентов предъявляли жалобы на снижение памяти, 25% пациентов – на головную боль, 40% пациентов – на головокружение (в большинстве случаев несистемного характера), 23% пациентов – на нарушения сна. При качественной оценке данных нейропсихологического исследования у всех пациентов был выявлен синдром УСКР полифункционального неамнестического типа. Отмечались когнитивные нарушения нейродинамически-дисрегуляторного характера, характерные для подкорково-лобной дисфункции (СКР). Ни у одного из

Таблица 1. Модифицированные диагностические критерии синдрома УСКР (согласно R. Petersen, J. Touchon, 2005) [17]

1. Когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительнее).
2. Признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с исходным, более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения.
3. Объективные свидетельства нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов.
4. Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения сложных видов деятельности.
5. Деменция отсутствует – результат краткой шкалы оценки психического статуса составляет не менее 24 баллов.

пациентов не выявлено признаков первичных (гиппокампальных) нарушений памяти, характерных для нейродегенеративного процесса. В отечественной литературе УСКР обычно расценивается как ДЭ II стадии.

До лечения и через 30 дней (± 3 дня) оценивались когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций [18], тесту символьно-цифрового кодирования, а также эмоциональные расстройства оценивались по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии [19].

Отсутствие оптимальной антигипертензивной терапии и вследствие этого сохранение высокого артериального давления – одна из ведущих причин развития и прогрессирования СКР

До начала лечения у 17 (56,7%) пациентов отмечались эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного характера, у 3 пациентов (10%) обнаружены первичные головные боли, у 2 (6,7%) пациентов – периферическая вестибулопатия, у 2 (6,7%) пациентов – эссенциальный тремор.

В неврологическом статусе у 25 (83,3%) пациентов отмечались рефлексы орального автоматизма (у 10 (33,3%) – легкие, у 13 (43,3%) – умеренные, у 2 (6,7%) – выраженные), у 8 (26,7%) пациентов – центральный парез мимических мышц, у 3 (10%) пациентов – центральный парез языка, у 4 (13,3%) пациентов – псевдобульбарный синдром, у 17 (56,7%) пациентов – проявления (преимущественно рефлекторные) центрального пареза конечностей, у 3 (10%) пациентов – легкий сосудистый паркинсонизм, у 1 (3,3%) пациента – мозжечковая атаксия, у 3 (10%) пациентов – элементы апраксии ходьбы.

Всем 30 пациентам была проведена МРТ головного мозга. У всех пациентов обнаружен перивентрикулярный лейкоареоз (в 63,3% умеренный и в 36,7% легкий), у 86,3% пациентов – субкортикальный лейкоареоз (выраженный в 6,7%, умеренный в 30% и легкий в 46,7%). У 6 (20%) пациентов найдены постинсультные кисты. Проявления наружной церебральной атрофии отмечались у 16 (53,3%) пациентов в легкой степени, у 8 (26,7%) пациентов в умеренной степени, признаки внутренней атрофии наблюдались у 10 (30%) пациентов в легкой степени, у 2 (6,7%) пациентов в умеренной степени.

Пациенты получали нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 100 мг три раза в день в течение 30 дней. Все 30 пациентов полностью прошли предусмотренный протоколом курс лечения Дузофармом и все необходимые исследования. Все 30 (100%) пациентов стали получать регулярную антигипертензивную терапию, 13 (43,3%) пациентов – статины, 8 (26,7%) пациентов – антитромбоцитарные средства, 3 (10%) пациентов – антикоагулянты.

Результаты всех исследований заносились в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергались статистическому анализу на персональном компьютере с использованием статистического

пакета SPSS v. 17.0. Итоговые значения приведены в формате $M \pm SD$ (среднее арифметическое \pm среднее квадратическое отклонение). Использовались методы описательной статистики. При сравнении двух зависимых выборок использовался t-тест для парных выборок и непараметрический тест Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через месяц лечения нафтидрофурилом установлено улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования (табл. 2).

Отмечена положительная динамика по суммарному баллу Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. При оценке субтестов данной шкалы выявлено статистически достоверное улучшение показателей памяти, а также отмечалась тенденция к увеличению баллов по большинству субтестов, в том числе показателей обобщения и пространственных функций. При оценке результатов теста символьно-цифрового кодирования также выявлено статистически достоверное улучшение показателей.

На фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств. По результатам госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии выявлено статистически достоверное улучшение показателей депрессии и общего балла по шкале депрессии.

Через месяц лечения нафтидрофурилом установлено улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования

Нежелательные явления на фоне приема нафтидрофурила не представляли опасности для жизни и здоровья пациентов, носили обратимый характер и не потребовали отмены лечения. У одного пациента отмечалось преходящее головокружение несистемного характера, у другого – преходящая головная боль по типу головной боли напряжения. Данные явления могли быть не связаны с приемом нафтидрофурила.

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологических шкал на фоне приема нафтидрофурила у пациентов с УСКР (баллы $M \pm SD$)

Шкала	До лечения	Через 30 дней лечения	p
Монреальская шкала, общий балл	23,7 \pm 2,2	25,7 \pm 2,3	<0,001
Монреальская шкала, субтест память	2,3 \pm 1,0	3,3 \pm 1,2	<0,001
Тест символьно-цифрового кодирования	27,4 \pm 10,0	30,3 \pm 9,5	<0,001
Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, субтест депрессия	6,56 \pm 3,7	5,76 \pm 2,9	<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с УСКР применение нафтидрофурила в течение месяца приводит к улучшению когнитивных функций. Анализ влияния нафтидрофурила на показатели нейропсихологических тестов свидетельствует о преимущественном воздействии данного препарата на управляющие функции и память. Нафтидрофурил показал хороший уровень безопасности и переносимости у пациентов с УСКР. В ходе исследования было зафиксировано два нежелательных явления, которые, вероятно, не были связаны с применением нафтидрофурила и не привели к отказу от дальнейшего лечения. На фоне терапии нафтидрофурилом не было отмечено изменений показателей жизненно важных функций, таких как артериальное давление и частота сердечных сокращений. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших эффективность нафтидрофурила при выраженных КР [10–15]. В нашей стране Беловой А.Н. с соавт. в 2014 г. отмечен

стентны к терапии антидепрессантами [21]. Проведенное исследование свидетельствует, что применение нафтидрофурила может снизить потребность в антидепрессантах у пациентов с УСКР.

В наблюдаемой нами группе пациентов с УСКР до начала лечения нафтидрофурилом не была подобрана оптимальная лекарственная терапия с целью профилактики инсульта и прогрессирования КР, что отражает типичную практику ведения пациентов с ДЭ, ХИГМ, при которой неврологами назначаются метаболические, ноотропные и другие средства, при этом не корректируется основная терапия [4, 9]. Коррекция сопутствующей терапии в определенной степени могла способствовать усилению положительных эффектов препарата Дузофарм и приводить к улучшению когнитивных функций у пациентов с УСКР. В рекомендациях по ведению пациентов с СКР ведущее значение отводится минимизации факторов риска инсульта и КР (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточные физические нагрузки, снижение избыточного веса, рациональное питание), нормализации артериаль-

Результаты проведенного исследования показали безопасность и эффективность нафтидрофурила в дозировке 300 мг/сут в отношении улучшения когнитивных функций и эмоционального состояния у пациентов с УСКР, наблюдалась хорошая переносимость препарата в комбинации с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, статинами, антитромботическими)

положительный эффект нафтидрофурила (Дузофарм) у 20 пациентов (средний возраст 53 года) с диагнозом ХИГМ: через 8 недель лечения установлено улучшение когнитивных функций, общего состояния у большинства (71%) пациентов [20].

Проведенное исследование показало, что терапия Дузофармом сопровождается достоверным уменьшением выраженности депрессии. Для коррекции выраженных депрессивных расстройств при СКР обычно применяются антидепрессанты, но прием ряда из них сопряжен с негативным влиянием на когнитивные функции, сердечно-сосудистую систему, некоторые пациенты с СКР рези-

ного давления (регулярный прием антигипертензивных средств), снижению уровня холестерина в крови (прием статинов), при показаниях – антитромботической терапии (антитромбоцитарные средства и антикоагулянты) [5–7]. Отсутствие оптимальной антигипертензивной терапии и вследствие этого сохранение высокого артериального давления – одна из ведущих причин развития и прогрессирования СКР [22, 23]. В случаях выраженных когнитивных нарушений (деменции) могут быть эффективны антидементные средства – ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантин [1, 5–7].

Дузофарм

нафтидрофурил

**Восстанавливает кровоток
в зонах ишемии**



УСТРАНЯЕТ

- ✓ АНГИОСПАЗМ
- ✓ ПОВЫШЕННУЮ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

УЛУЧШАЕТ

ОКСИГЕНАЦИЮ ЗОН ИШЕМИИ

ОКАЗЫВАЕТ

- ✓ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ
- ✓ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ

НОВЫЙ КЛАСС
АНТИИШЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:
БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ
СЕРОТОНИНА ТИПА 5HT2



ESKO PHARMA
excellence is in idea

142717, Московская обл.
Ленинский р-н, п.Развилка,
квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15;
WWW.ESKOPHARMA.RU

На правах рекламы

Нафтидрофурил зарегистрирован в России в 2009 г. под торговым названием Дузофарм для лечения нарушений периферического кровообращения (синдром перемежающейся хромоты) и цереброваскулярных заболеваний в дозировке 300–600 мг/сут. Препарат противопоказан в остром периоде инфаркта миокарда и геморрагического инсульта, при артериальной гипотензии, беременности, кормлении грудью и возрасте до 18 лет; следует соблюдать осторожность при его назначении у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Проведенное исследование свидетельствует, что применение нафтидрофурила может снизить потребность в антидепрессантах у пациентов с УСКР

Дузофарм отличается хорошей переносимостью. Систематический анализ нафтидрофурила, пентоксифиллина и других лекарственных средств, применяемых для

лечения заболеваний периферических артерий, показал, что нафтидрофурил – одно из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств [10]. Результаты нашего исследования коррелируют с ранее полученными данными и показывают эффективность и безопасность лекарственного препарата Дузофарм при УСКР.

Ограничения данного исследования – короткий период наблюдения, отсутствие плацебо-контроля. Необходимы более длительные плацебо-контролируемые исследования эффективности нафтидрофурила у пациентов с УСКР.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали безопасность и эффективность нафтидрофурила (Дузофарм) в дозировке 300 мг/сут в отношении улучшения когнитивных функций и эмоционального состояния у пациентов с УСКР, наблюдалась хорошая переносимость нафтидрофурила в комбинации с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, статинами, антитромботическими), составляющими основу профилактики инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

- Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L et al. Martin Dunitz, 2004.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*, 2006, 11(1): 4–12.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. М.: МедПресс-информ, 2011.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
- 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.
- Levine DA, Langa KM. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics*, 2011, 8: 361–373.
- 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.
- Heiss W-D, Rosenberg GA, Thiel A. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*, 2016, 14: 174.
- Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2013, 2: 38–42.
- de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Dec 12, 12: CD001368.
- Marcial JM, Pérez R, Vargas P, Franqui-Rivera H. Non-Invasive Therapy of Peripheral Arterial Disease. *Bol Asoc Med P R*, 2015, 107: 52–57.
- Bouvier B, Passeron O, Chupin M. Psychometric Study of Praxilene. *J M Med Res*, 1974, 2: 59–62.
- Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin*, 1991, 12: 379–389.
- Emeriau JP, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther*, 2000, 22: 834–844.
- Möller H, Hartmann A, Kessler C et al. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*, 2001, 251: 247–54.
- Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. *The Cochrane Library*, 2011, Dec 7(12): CD002955.
- Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease. *E.A.D.C.–A.D.C.S. Joint meeting*, 2005, 10: 24–32.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695–699.
- Lezak MD ed. *Neuropsychology Assessment*. New York: New York University Press, 1983.
- Белова А.Н., Шакурова Д.Н., Гаязова Е.В. Нафтидрофурил в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2014, 4: 110–115.
- Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol. Psychiatry*, 2006, 60: 1304–1305.
- Spinelli C, De Caro MF, Schirosi G et al. Impaired Cognitive Executive Dysfunction in Adult Treated Hypertensives with a Confirmed Diagnosis of Poorly Controlled Blood Pressure. *Int. J. Med. Sci.*, 2014, 11: 771–778.
- Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 208.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Когнитивные нарушения – одно из наиболее инвалидирующих осложнений ишемического инсульта, значительно ухудшающее приверженность пациента реабилитации и длительному пожизненному лечению, снижающее качество жизни пациента и его родственников. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, патофизиологии постинсультных когнитивных нарушений. Обсуждаются факторы риска, классификация, вопросы лечения и профилактики постинсультных когнитивных расстройств. Приводятся данные исследования ARTEMIDA, посвященного возможности терапии постинсультных когнитивных нарушений и профилактике деменции после инсульта с использованием препарата Актовегин.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, умеренные когнитивные расстройства, деменция, нейропротективная терапия, Актовегин.

Y.A. STARCHINA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
COGNITIVE DISORDER AFTER STROKE

Cognitive disorder is one of the most disabling complications of ischemic stroke significantly impairing the patient's commitment to rehabilitation and a life long treatment, reducing the quality of life of the patient and his relatives. This article discusses the epidemiology, etiology, pathophysiology of post-stroke cognitive impairment. Risk factors, classification, treatment and prevention of post-stroke cognitive disorders are discussed. The data of the study ARTEMIDA devoted to the possibility of therapy of post-stroke cognitive impairment and prevention of dementia after stroke with the use of the drug Actovegin are provided.

Keywords: stroke, post-stroke cognitive disorder, mild cognitive disorder, dementia, neuroprotective therapy, Actovegin.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Инсульт является второй наиболее распространенной в мире причиной смерти после ишемической болезни сердца [1] и основной причиной приобретенной инвалидности во взрослом возрасте, причем более половины пациентов остаются физически зависимыми после инсульта [2] и примерно две трети имеют остаточный неврологический дефицит через пять лет после инсульта [3]. Заболеваемость инсультом в России остается одной из самых высоких в мире (3 на 1 000 населения), так же как и ежегодная смертность (374 на 100 тыс. населения). Восстановление физических функций, утраченных вследствие инсульта, широко изучено, и есть доказательства, свидетельствующие о значительных улучшениях после проведения физической реабилитации [4]. Стратегии восстановления когнитивной дисфункции уделяется значительно меньше внимания, возможно, из-за преобладающих двигательного и сенсорного дефицита. Тем не менее постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) замедляют восстановление пациентов, снижают приверженность к длительному, часто пожизненному лечению, значительно снижают качество жизни пациента и ухаживающих за ним лиц, уменьшают степень независимости индивида [5] и ассоциируются с долгосрочной заболеваемостью и инвалидностью [6]. Развитие ПИКН само по себе является фактором риска развития повторного инсульта [7].

ПИКН – это любые когнитивные расстройства, которые имеют установленную временную связь с инсультом. Как правило, они выявляются в первые 3 месяца после

инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее 1 года после инсульта (поздние ПИКН) [8]. В критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN введен трехмесячный интервал как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [9]. Чем позже после инсульта выявляются когнитивные нарушения (КН), тем сложнее доказать их связь с инсультом. В случаях развития КН спустя 1 год и более, как правило, следует исключать другие причины их развития, но и в этих случаях инсульт может рассматриваться как фактор риска развития КН. Степень тяжести КН после перенесенного инсульта может варьировать от умеренных КН (УКН) до тяжелой деменции. В отличие от неуклонно прогрессирующего процесса при болезни Альцгеймера, ПИКН могут иметь обратимый характер, поэтому раннее их выявление и коррекция лечения могут на длительное время стабилизировать процесс [10]. Основным отличием стадии УКН от деменции является отсутствие профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации, сохранность основных видов повседневной активности и независимость индивидуума.

Оценка реальной распространенности ПИКН сложна, т. к. необходимо учитывать наличие потенциальных дефицитов памяти, внимания и зрительно-пространственной ориентации, при этом в исследованиях сообщаются показатели от 30 до 50% [11]. Степень выраженности КН часто очевидна сразу после инсульта, но возможен определенный регресс когнитивного дефицита в начальный период восстановления [12]. Сосудистые КН входят в тройку самых распространенных типов когнитивных расстройств после деменции при болезни Альцгеймера и смешанной демен-

ции. Через 6 месяцев после инсульта УКН выявляется примерно у 45–80% больных, деменция – у 10–15% [13, 14]. Через 5 лет деменция развивается уже у 20–25% пациентов. Риск развития деменции в первые три месяца после инсульта у пациентов старше 60 лет в 9 раз выше, чем у пожилых людей без инсульта [15]. Долгосрочное исследование, проведенное в Великобритании [6], продемонстрировало значительную распространенность КН после инсульта – 22% через 5 лет и 21% через 14 лет, что подчеркивает постоянство КН. В целом, по данным эпидемиологических исследований, распространенность КН после инсульта составляет от 22% до 96%, такой большой разброс объясняется неоднородностью популяции пациентов, выбором разных методик нейропсихологического обследования, включением в анализ доинсультных КН или их игнорированием, выбором критериев исключения (афазия, первый или повторный инсульт и т.п.) [11, 16, 17]. К настоящему времени разработан специальный опросник, позволяющий сделать ретроспективное предположение о наличии доинсультного когнитивного снижения на основании беседы с родственниками пациента («опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека» – Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly – IQCODE) [18]. Ненон Н. и соавт. [19] использовали данный метод у пациентов с постинсультной деменцией и обнаружили, что каждый третий пациент, вероятно, уже имел деменцию до инсульта. По данным Никитиной Л.Ю. и Вахниной Н.В., также применявших указанный метод, доинсультная деменция определялась в 26%, а доинсультные недементные КН – в 50% случаев при постинсультных КН [20].

Оценка реальной распространенности ПИКН сложна, т. к. необходимо учитывать наличие потенциальных дефицитов памяти, внимания и зрительно-пространственной ориентации, при этом в исследованиях сообщаются показатели от 30 до 50%

До 34% пациентов с деменцией любого типа имеют сопутствующую значительную сосудистую патологию [21]. Поскольку сосудистые факторы риска поддаются лечению и в некоторых случаях могут быть предупреждены, это может способствовать профилактике, замедлению прогрессирования или более мягкому течению сосудистых КН, а также болезни Альцгеймера. В систематическом обзоре и метаанализе Pendlebury S.T. и Rothwell P.M. [11] показали, что 10% пациентов уже имели деменцию до развития первого инсульта, у 10% развилась деменция в течение года после первого инсульта и более чем у трети пациентов развилась деменция после повторного инсульта.

Несмотря на улучшение когнитивного статуса пациентов в течение 6 месяцев после инсульта, долгосрочные КН остаются весьма распространенными (51,9%). Независимыми факторами риска развития КН являются значительная коморбидность и наличие КН через 2 месяца после инсульта. Факторы, которые определяли бы потенциальный регресс ПИКН, выявлены не были [22].

Данные по России согласуются с результатами международных эпидемиологических исследований. Л.В. Климов и В.А. Парфенов изучали распространенность ПИКН у больных в остром периоде инсульта без нарушений сознания, тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии [23]. В 68% случаев выявлялись КН, выходящие за рамки возрастной нормы. При этом экспресс-оценка когнитивных функций в первые 2–4 суток после перенесенного инсульта с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) обычно совпадала с более детальным нейропсихологическим исследованием, которое выполнялось в конце острого периода. Указанные результаты свидетельствуют о допустимости ориентировочной оценки когнитивных способностей уже через несколько дней с момента развития инсульта. В работе С.В. Вербицкой и В.А. Парфенова были проанализированы когнитивные способности пациентов в восстановительном периоде инсульта, наблюдавшихся на базе одной из московских поликлиник [24]. В 30% случаев была диагностирована деменция различной степени выраженности и еще в 53% – КН, не достигающие степени деменции.

Факторы риска развития ПИКН и деменции включают:

- социально-демографические особенности: возраст старше 60 лет, женский пол, низкий уровень образования, принадлежность к азиатской и негроидной расе,
- факторы образа жизни: курение, ожирение, злоупотребление алкоголем,
- коморбидность: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, гиперлипидемия, церебральный атеросклероз, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца [25],
- наличие инсульта в анамнезе, левополушарный инсульт [26, 27],
- предшествующее инсульту сосудистое и атрофическое поражение головного мозга – лейкоареоз, лакунарные инфаркты, общая атрофия мозга, атрофия медиальных отделов височной доли как начальная стадия нейродегенеративного процесса [27].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПИКН

КН после инсульта могут проявляться очаговыми симптомами нарушения высших психических функций при преобладающем поражении коры больших полушарий – афазией, агнозией, апраксией; снижением памяти и интеллекта вследствие диффузного поражения подкоркового белого вещества вследствие так называемого синдрома разобщения; сочетанием лобной дисфункции и мнестических расстройств при смешанном характере патологии (сосудистой, нейродегенеративной).

Классификация группы Ньюкасл основных типов цереброваскулярной патологии, сопровождающейся КН, включает в себя: [28].

1. Обширный инфаркт головного мозга или несколько инфарктов – концепция мультиинфарктной деменции, поражение, сопровождающееся гибелью значительного (более 50 мм³) объема ткани головного мозга.

2. Множественные «малые» инфаркты, или микроинфаркты, сопровождающиеся поражением преимущественно белого вещества головного мозга. Развивается лейкоареоз и множественные мелкие инфаркты как отражение гипертензивной микроангиопатии.
3. Стратегический инфаркт головного мозга – очаг даже небольшого размера может сопровождаться значительными когнитивными нарушениями вплоть до деменции, если он локализуется в стратегической для когнитивных функций области головного мозга: префронтальная лобная кора, таламус, гиппокамп, угловая извилина, зона стыка лобно-теменно-височных долей головного мозга. Наблюдается примерно в 5% случаев инфаркта головного мозга. КН развиваются остро, в дальнейшем стабилизируются, или наблюдается незначительный регресс. Клиника зависит от локализации очага поражения.
4. Церебральная гипоперфузия при патологии центральной гемодинамики и снижении перфузионного давления в головном мозге. Развиваются инфаркты в зонах смежного кровоснабжения, на стыке территорий сосудистых бассейнов.
5. Внутримозговое кровоизлияние.
6. Смешанное сосудисто-дегенеративное поражение головного мозга. Частота развития этого варианта увеличивается с возрастом больных. Только в 27–40% случаев сосудистой деменции обусловлены исключительно сосудистыми причинами и в головном мозге не выявляются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, а в остальных наблюдается развитие смешанной патологии. Часто инфаркт является пусковым фактором для нейродегенеративного процесса, увеличивает общий объем пораженной ткани мозга и способствует клинической манифестации болезни Альцгеймера.

Клиническая картина самого частого варианта сосудистых КН, отражающая дисфункцию лобных долей головного мозга и нарушение «управляющих» функций, включает замедленность мышления, трудность сосредоточения, нарушения произвольного внимания и переключения с одной задачи на другую, повышенную отвлекаемость, персеверации и повышенную импульсивность, снижение речевой активности, снижение аналитических способностей, планирования, организации и контроля деятельности. Как правило, когнитивный дефицит сочетается с очаговой неврологической симптоматикой в зависимости от локализации очага, изменением фона настроения, эмоциональной лабильностью. Первичные нарушения памяти нехарактерны для сосудистых когнитивных расстройств, но могут отмечаться нарушения оперативной памяти – пациентам трудно удерживать большой объем информации, переключаться с одной информации на другую. Это затрудняет обучение и получение новых навыков, но не распространяется на запоминание и воспроизведение событий жизни. Тем не менее если у пациента имеется смешанное сосудисто-дегенеративное поражение головного мозга, то клиническая картина ПИКН может быть более сложной и включать мнестические расстройства,

выявление которых, впрочем, может быть в этом случае затруднено. Наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса можно заподозрить при значительной разнице между непосредственным воспоминанием и отсроченным воспроизведением, при неэффективности подсказок при воспроизведении, нарушении не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив) [17, 20, 23, 29].

Современные исследования показали, что даже во взрослом возрасте в головном мозге образуются новые нервные пути и изменяются уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию

При стратегической инфарктной деменции, самом редком варианте ПИКН, нейропсихологические особенности определяются локализацией очага. Для поражения таламуса характерны значительные нарушения памяти, нередко достигающие выраженности корсаковского синдрома, снижение активности и инициативы, эпизоды спутанности сознания, галлюцинаторные явления. Поражение головки хвостатого ядра приводит к нарушению функциональных лобно-подкорковых связей, что приводит к расстройствам «управляющих» функций лобной коры. Нарушение «управляющих» функций в сочетании с диспраксией и нарушением реципрокной координации характерно для поражения мозолистого тела в результате инфаркта или кровоизлияния в бассейне передней соединительной артерии. Следствием сосудистого поражения «третичных» ассоциативных зон левого полушария является развитие аутопагнозии, двусторонней пальцевой агнозии, аграфии и алексии, акалькулии, нередко в сочетании с диспрактическими расстройствами [29].

В диагностике ПИКН используются нейропсихологические методики. Широко применявшаяся ранее КШОПС недостаточно чувствительна к нарушению лобных «управляющих» функций, поэтому уступает свои позиции в качестве скринингового теста Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa-тест). Эта методика включает в себя тесты для оценки лобной дисфункции и более чувствительна к сосудистым, в т. ч. ПИКН [30]. Особое внимание следует уделять эмоциональному состоянию пациентов. Так, частота встречаемости постинсультной депрессии очень высока – 30–40%, и выраженные эмоциональные расстройства могут проявляться синдромом «псевдодеменции», имитирующим деменцию с нарушением «управляющих» функций [31].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящий момент пока не разработано четких руководящих принципов лечения и профилактики КН после инсульта. Улучшение когнитивных функций после перенесенного инсульта во многом объясняется явлениями нейропластичности, т. е. способностью нервной ткани к

перестройке за счет вовлечения ранее неактивных, но функционально близких зон, реорганизации проводящих путей и межнейрональных связей, а также коллатерально-спраутинга сохранившихся клеток с образованием новых синапсов. Стимуляция процессов нейропластичности обеспечивается активацией нейрометаболических процессов, выделением нейротрофических факторов, а также улучшением функционирования нейроваскулярных единиц за счет изменения реактивности мелких сосудов [32]. Поэтому лечение собственно ПИКН направлено на улучшение перфузии головного мозга, применение нейротропных средств, а также препаратов, стимулирующих обмен нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, ацетилхолин), участвующих в когнитивных процессах.

Лечебная тактика при ПИКН включает, прежде всего, мероприятия по профилактике повторного инсульта – приверженность средиземноморской диете, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, адекватная антигипертензивная терапия, прием статинов при гиперлипидемии и церебральном атеросклерозе, прием антиромбоцитарных препаратов при любом подтипе инсульта или пероральных антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте. Длительное снижение артериального давления (АД) после инсульта с использованием периндоприла или его комбинации с индапамидом было связано со снижением риска развития КН и тенденцией к уменьшению частоты развития деменции в исследовании PROGRESS [33]; в отличие от этого, телмисартан не влиял на когнитивные функции в PROGRESS [34]. Предварительные результаты исследования SPS3 не показали никаких различий в состоянии когнитивных функций среди групп в соответствии с контролем АД или использованием антиагреганта. Если все исследования, посвященные снижению АД (до или после инсульта), которые оценивали когнитивные функции, проанализировать в метарегрессии, то выявляется зависимость *доза – реакция* между величиной снижения АД и степенью когнитивных нарушений [35]. Недавнее исследование в Великобритании [36] также предположило, что надлежащий контроль сосудистых факторов риска после инсульта был связан с более долгосрочным протективным действием в отношении риска развития КН. В частности, адекватный контроль АД, уровня липидов и антиромбоцитарная терапия были связаны со снижением риска развития постинсультных когнитивных нарушений в течение 15-летнего периода наблюдения.

Для коррекции КН могут быть использованы препараты разных классов. Если КН достигают степени деменции, то используются только ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы – донепезил, ривастигмин, галантамин или ингибитор NMDA-рецепторов акатинола мемантин. В большинстве случаев рекомендовано пожизненное лечение, которое позволяет улучшить когнитивные и двигательные функции пациента, облегчить за ним уход со стороны родных.

При УКН с целью улучшения памяти у больных, перенесших инсульт, можно использовать лекарственные средства, стимулирующие метаболические процессы и кровоснабжение в головном мозге. Современные исследова-

ния показали, что даже во взрослом возрасте в головном мозге продолжают создаваться новые нервные пути и изменяются уже имеющиеся для того, чтобы адаптироваться к новым условиям, узнавать и запоминать новую информацию. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата. Если у больного после инсульта имеются речевые нарушения, рекомендуются регулярные логопедические занятия. Больному необходимо слышать речь других людей, радио, телевизор, общаться с окружающими. Необходимо побуждать больного к самостоятельной речи даже при значительных речевых расстройствах. Большое значение имеют чтение вслух, письмо, рисование и другие занятия, стимулирующие речевые функции.

При терапии когнитивных нарушений, учитывая их этиологический и патогенетический полиморфизм, целесообразным является применение препаратов, действующих на различные звенья патогенеза, то есть обладающих плейотропным эффектом. К их числу относится многокомпонентный препарат Актовегин, обладающий комплексным воздействием на клеточном уровне, широко применяющийся в лечении различных заболеваний нервной системы.

Благодаря увеличению утилизации глюкозы и кислорода без повышения потребности в них, Актовегин создает нейрометаболическую защиту нейронов от ишемии и гипоксии

Актовегин применяется в клинической практике с 1976 г. Препарат представляет собой депротеинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Препарат содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро-и микроэлементов. Молекулярный вес органических соединений составляет менее 5000 дальтон. Низкомолекулярный состав соединений в Актовегине исключает развитие прионных заболеваний, например болезни Крейцфельда – Якоба [37]. Актовегин воздействует непосредственно на клеточный метаболизм путем увеличения потребления кислорода и глюкозы, которые особенно необходимы клеткам головного мозга, переводя тем анаэробный гликолиз на аэробное окисление глюкозы в митохондриях с образованием АТФ. Хорошо известен инсулиноподобный эффект Актовегина: препарат способствует увеличению трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клетки. При этом не происходит стимуляции рецепторов к инсулину, т. е. препарат не влияет на инсулинозависимый перенос глюкозы. Способствуя увеличению утилизации глюкозы и кислорода без увеличения потребности в них, Актовегин создает нейрометаболическую защиту нейронов от ишемии и гипоксии [38]. В работах *in vitro* было также показано, что Актовегин увеличивает

ет выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер [39]. Помимо этого, установлено воздействие Актовегина на внутриклеточные сигнальные пути с преимущественным влиянием на митогенактивируемые протеинкиназы (p38МАРК) и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI-3К), которые принимают участие в регуляции апоптоза в разных типах клеток [40].

Учитывая нейропротективный профиль действия Актовегина, наибольший интерес представляет его вероятный профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования ПИКН, не достигающих степени деменции.

Значительное число исследований показали эффективность Актовегина при сосудистых КН различной степени выраженности, при диабетической энцефалопатии [41–47]. Все эти данные, а также актуальность проблемы ПИКН создали предпосылку к проведению международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах на протяжении 12 месяцев с целью оценки эффекта лечения препаратом Актовегин сначала внутривенно, а затем перорально на протяжении 6 месяцев у пациентов с ПИКН – A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-blind Actovegin® (ARTEMIDA) [48]. Исследование стартовало в 2012 г., а результаты были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской академии неврологии (EAN) в Берлине 20–23 июня 2015 г. Главной целью исследования была оценка эффективности и безопасности (переносимости) препарата Актовегин в симптоматической терапии ПИКН. Задачами исследования явились: оценка потенциала препарата Актовегин, его способность изменять течение заболевания (улучшать когнитивные функции на протяжении всего курса терапии и через 6 месяцев после окончания терапии); изучение способности препарата Актовегин предотвращать развитие постинсультной деменции и влиять на другие исходы инсульта помимо когнитивных расстройств. В исследовании приняли участие 35 центров в трех странах (Россия, Беларусь, Казахстан), общее количество рандомизированных пациентов составило 503 человека. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте ≥ 60 лет с ишемическим инсультом, подтвержденным данными КТ/МРТ, имеющие по шкале NIHSS 3–18 баллов включительно, способные выполнять нейропсихологические тесты и имеющие когнитивные расстройства, подтвержденные тестом MoCA ≤ 25 баллов. Для оценки когнитивной сферы использовался расширенный вариант шкалы ADAS-cog – ADAS-cog+, являющийся «золотым стандартом» для оценки эффективности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера, когнитивная подшкала и дополнительные тесты которой позволяют выявить когнитивные нарушения сосудистого характера, а также тест MoCA, обладающий высокой чувствительностью к постинсультным УКН, являющийся адекватным и чувствительным скрининговым тестом для их выявления. Оценивались также невро-

логический дефицит после инсульта (шкала NIHSS) и уровень повседневной активности (индекс Бартела).

Первичной конечной точкой в когнитивной сфере была выбрана оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 месяцев (изменение в сравнении с базовым показателем в группе, принимавшей Актовегин и плацебо). Вторичными конечными точками были: оценка по шкале ADAS-cog+ через 3 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группе Актовегина и плацебо; оценка по тесту MoCA в конце периода инфузий, через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем в группах; количество пациентов с улучшением в 4 балла и более по шкале ADAS-cog+ во временных точках через 3, 6 и 12 месяцев в группах; диагностированная деменция через 6 и 12 месяцев согласно критериям МКБ-10. При оценке полученных результатов по первичной конечной точке через 6 месяцев лечения в группе, принимающей Актовегин, показатели когнитивных функций были достоверно лучше ($p = 0,005$; разница между группами 2,3 балла в пользу препарата Актовегин), а через 12 мес. лечения эти различия стали более значимыми ($p < 0,001$; разница между группами 3,7 балла). Изменение по тесту MoCA через 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем подтвердило эффективность препарата Актовегин в лечении ПИКН, уже с третьего месяца терапии достигнув статистически значимых различий по сравнению с плацебо ($p = 0,016$; $p = 0,013$ и $p = 0,003$ соответственно). В целом к 6-му и 12-му месяцам количество пациентов с диагнозом деменции было ниже в группе Актовегина по сравнению с группой плацебо (6-й месяц: 10,5 и 7,3% соответственно; 12-й месяц: 12,7 и 8,7% соответственно, хотя данные не достигли статистической достоверности). На протяжении всего периода лечения в целом количество нежелательных явлений было схожим в обеих группах (плацебо – 37,9%; Актовегин – 35,6%) [49, 50]. Таким образом, в исследовании ARTEMIDA получены положительные данные, т. к. первичная конечная точка (оценка по шкале ADAS-cog+ через 6 мес. терапии препаратом Актовегин) достигла статистически значимой разницы с плацебо. Вторичные конечные точки: оценка по шкале ADAS-cog+ на 3-м и 12-м мес. наблюдения, а также данные MoCA-теста – подтвердили закономерность достигнутого результата. Общий профиль безопасности и переносимости препарата был удовлетворительным. Также исследователями была отмечена тенденция в отношении предупреждения развития деменции в группе пациентов, принимавших Актовегин. Результаты исследования ARTEMIDA являются важным достижением в профилактике развития и лечении ПИКН, не достигающих степени деменции, и поддерживают гипотезу закономерности применения нейропротективной терапии в лечении додементных КН.

Таким образом, в условиях увеличения продолжительности жизни и постарения населения изучение ПИКН представляет актуальную проблему современной неврологии. Важность вопроса объясняется значительной распространенностью КН после инсульта и сложными механизмами их формирования (острое сосудистое поражение, хронические сосудистые изменения, нейродегенера-

тивный процесс). Лечебные стратегии включают, прежде всего, коррекцию всех сосудистых факторов риска и профилактику повторного инсульта. Лечение собственно КН определяется степенью их тяжести. При КН, не достигающих степени деменции, помимо коррекции сосудистых факторов риска и изменения образа жизни, могут

быть назначены нейрометаболические и вазоактивные препараты, обладающие достаточной доказательной базой. Одним из таких препаратов является Актювегин, эффективность которого в отношении профилактики развития постинсультной деменции и лечения ПИКН была показана в исследовании ARTEMIDA.



ЛИТЕРАТУРА

- Mendis S. Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective. *Intern J Stroke*, 2013, 8(1): 3-4.
- Royal College of Physicians. National Sentinel Stroke Clinical Audit 2010. Dublin, Ireland: Intercollegiate Stroke Working Party, 2011.
- Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CM, Ratnasabapathy Y et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*, 2010, 75(18): 1597-607.
- Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*, 2004, 18(8): 833-62.
- British Psychological Society. Briefing paper 19: psychological services for stroke survivors and their families. Leicester: British Psychological Society, 2002.
- Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*, 2013, 44(1): 138-45.
- Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., 2012.
- Левин О.С., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Чимагомедова А.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. *Пожилый пациент*, 2016, 1(5): 9-16.
- 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.
- Snaphaan L, De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients. *Stroke*, 2007, 38: 192-203.
- 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(11): 1006-18.
- Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment. *J Neurol*, 2013, 260(9): 2220-7.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R et al. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study cohort. *Stroke*, 1997, 28: 785-92.
- Kase CS, Wolf PA, Hayes KM et al. Intellectual decline after stroke. The Framingham study. *Stroke*, 1998, 29: 805-12.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 1997, 244: 135-42.
- Hénon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22: 61-70.
- Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта. *Нервные болезни*, 2015, 2: 2-8.
- Jorm A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatrics*, 2004, 16(3): 1-19.
- Hénon H, Durieu I, Lebert F et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*, 2003, 250(1): 10-6.
- Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*, 2008, 22: 16-21.
- Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6: 13.
- Nijse B, Visser-Meily JMA, van Mierlo ML, Post MWM, de Kort PLM and van Heugten CM. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment. *Stroke*, 2016 Nov 29, Epub ahead of print.
- Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол. журн.*, 2006, 11(Прил. 1): 53.
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Неврол. журн.*, 2008, 13(4): 45.
- Patel M, Coshall C, Rudd A et al. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 1(Suppl. 4): 9.
- Боголенова А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта (клинико-нейропсихологическое исследование). Автореф дис. ... докт. мед. наук, М.: 2003, 289 с.
- Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 229-e16.
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2004, 226: 75-80.
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2011, 2: 8-16.
- Dong Y, Sharma VK, Chan BP et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurosci*, 2010, 29(1-2): 15-8.
- Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry*, 1986, 148: 541-7.
- Катунина Е.А., Беликова Л.П., Макарова А.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2013, 2: 105-108.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 875-884.
- Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, Hogg C, Bath PMW. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2010, 299: 168-174.
- Douiri A, McKevitt C, Emmett ES, Rudd AG, Wolfe CD. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*, 2013, 128(12): 1341-8.
- Buchmayer F, Pleiner J, Elminger MW et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr*, 2011, 161(3-4): 80-88.
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neural Sci*, 2012, 322(1): 222-227.
- Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 266-274.
- Yurinskaya MM, Vinokurov MG, Astashkin EI, Grachev SV, Orekhova NS, Novikova AN, Sokolova IN. Calf blood hemodialyzate reduces neurotoxic effect of hydrogen peroxide on human neuroblastoma cells. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2014, 9-10: 10-14.
- Jansen W, Brueckner GW. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актювегин форте (двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование). *PMЖ*, 2002, 10(12-13): 543-547.
- Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Z Geriatrie*, 1992, 5: 46-55.
- Oswald WD, Steger W, Oswald B et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie*, 1991, 4(4): 209-220.
- Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusion with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology*, 1990-1991, 24: 135-148.
- Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neurophysiobiol*, 1990-1991, 24: 49-56.
- Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврол журн*, 2008, 13(5): 39-44.
- Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Кноль Е.В. и др. Опыт применения актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*, 2007, 20: 55-7.
- Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov V, Eeg M, Vigonius U. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013 Dec 14, 3(1): 459-67.
- Efficacy and Safety of Actovegin in Post-stroke Cognitive Impairment [ARTEMIDA]//<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01582854?term=ARTEMIDA&rank=1§=X1256#all>.
- Guekht A, Skoog I, Korczyn A, Zakharov V. A multicentre randomized placebo-controlled trial to assess the effect of deproteinized hemoderivate in patients with poststroke cognitive impairment (ARTEMIDA study). *International Journal of Stroke*, 2016, 11(35): 41.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Вестибулярные нарушения – одна из наиболее частых причин головокружения и нарушения устойчивости. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями основывается на выявлении основного заболевания и его эффективном лечении. Наиболее частыми причинами вестибулярных нарушений являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, мигрень-ассоциированное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит. Однако эти заболевания вестибулярной системы часто не диагностируются, что может быть обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о возможных причинах головокружения, методах диагностики вестибулярных заболеваний, а также несоблюдением протокола исследования вестибулярной системы. В настоящее время разработаны современные эффективные методы лечения и реабилитации пациентов с различными вестибулярными заболеваниями. Необходим комплексный подход к лечению и реабилитации пациентов с вестибулярными нарушениями, включающий сочетание методов физической реабилитации с медикаментозными препаратами, ускоряющими процесс вестибулярной компенсации. Высокую результативность демонстрирует метод реабилитации на стабิโลграфической платформе с биологической обратной связью. Обсуждаются возможности использования Вазобрал в лечении мигрень-ассоциированного головокружения, а также в качестве препарата, ускоряющего процесс вестибулярной компенсации.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, мигрень-ассоциированное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, репозиционные маневры, вестибулярная реабилитация, Вазобрал.

L.M. ANTONENKO, MD, V.A. PARFENOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
REHABILITATION OF PATIENTS WITH VESTIBULAR DISORDERS

Vestibular disorders are one of the most common causes of dizziness and loss of stability. Rehabilitation of patients with vestibular disorders is based on identifying the underlying disease and its effective treatment. The most common causes of vestibular disorders are benign paroxysmal positional vertigo, migraine-associated dizziness, Meniere's disease, vestibular neurons. However, these diseases of the vestibular system often are undiagnosed, which may be due to a lack of awareness of physicians about the possible causes of vertigo, diagnostic methods of vestibular diseases, and failure to comply with the examination protocol of the vestibular system. At present, modern and effective methods of treatment and rehabilitation of patients with various vestibular diseases are developed. We need a comprehensive approach to treatment and rehabilitation of patients with vestibular disorders with a combination of methods of physical rehabilitation with medical drugs that accelerate the process of vestibular compensation. High performance is demonstrated by a method of rehabilitation on stabilographic platform with biological feedback. Possibilities to use Vazobral to treat migraine-associated vertigo are discussed as well as a possibility to use it as a drug accelerating the process of vestibular compensation.

Keywords: benign paroxysmal positional vertigo, migraine-associated dizziness, vestibular neurons, Meniere's disease, repositioning maneuvers, vestibular rehabilitation, Vazobral.

Широкое распространение вестибулярных нарушений, которые встречаются более чем у 5% взрослого населения, делает проблему лечения и реабилитации пациентов с вестибулярными нарушениями особенно актуальной [1, 2]. К самым частым причинам вестибулярных нарушений относятся доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), мигрень-ассоциированное головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит [3]. Реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями основывается на выявлении основного заболевания и его эффективном лечении; к сожалению, в нашей стране многим пациентам с вестибулярным головокружением ошибочно устанавливаются такие диагнозы, как «вертебробазиллярная недостаточность», «шейный остеохондроз с компрессией позвоночных артерий» и т. п. При этом не устанавливаются истинные причины головокружения, не проводится их эффективное лечение.

Мигрень-ассоциированное головокружение – наиболее редко диагностируемое заболевание из частых причин вестибулярного головокружения. Связь этих двух нарушений, мигренозной головной боли и головокружения была известна достаточно давно. Частота сочетания мигрени с головокружением составляет 1–3% [5]. Первоначально мигрень и головокружение расценивались как коморбидные состояния, однако накопленный к настоящему времени клинический опыт позволяет сделать вывод о единых патогенетических механизмах этих нарушений [3–5].

Согласно современной Международной классификации головных болей – 2013 выделяют следующие состояния, проявляющиеся мигренозной головной болью и головокружением: это мигрень со стволовой аурой и доброкачественное пароксизмальное головокружение. В приложении к третьему изданию Международной классификации головных болей приводятся также разрабо-

танные в 2012 г. диагностические критерии широко обсуждаемой в настоящее время вестибулярной мигрени.

Диагностические критерии мигрени со стволовой аурой, которая раньше называлась базилярной мигренью, мигренью базилярной артерии или мигренью базилярного типа, включают в себя по меньшей мере 2 приступа, отвечающие следующим критериям: наличие ауры, явно происходящей из ствола головного мозга, но без моторной слабости, представленной как минимум двумя полностью обратимыми симптомами: дизартрия; головокружение; шум в ушах; гипоакузия; двоение; атаксия; снижение уровня сознания.

Описанные симптомы должны соответствовать как минимум двум из четырех следующих характеристик:

- 1) длиться не менее 5, но не более 60 мин;
- 2) как минимум один симптом ауры должен постепенно развиваться на протяжении не менее 5 мин, и/или различные симптомы ауры должны возникать последовательно на протяжении не менее 5 мин;
- 3) как минимум один симптом ауры должен быть односторонним;
- 4) при этом головная боль, соответствующая международным критериям мигрени, должна начинаться во время ауры или в течение 60 мин после ее начала. Эти симптомы не должны быть связаны с другими причинами [6].

Приступы мигрени со стволовой аурой преимущественно возникают у молодых людей. В целом мигрень со стволовой аурой встречается редко. Клиническая картина мигрени со стволовой аурой складывается из головокружения, неустойчивости, шума в ушах и двусторонних парестезий в конечностях. Нередко, примерно в 25% случаев, может возникать снижение уровня сознания. Затем в течение 60 минут присоединяется пульсирующая головная боль, чаще затылочная, но может быть и другой локализации [3–5].

Доброкачественное пароксизмальное головокружение – это второй тип мигрени, проявляющейся головокружением. Это заболевание преимущественно встречается в возрастной группе от 1 до 4 лет [3]. Часто у взрослых пациентов, в детском возрасте страдавших данным заболеванием, развивается мигрень [3]. Диагностические критерии доброкачественного пароксизмального головокружения включают в себя как минимум пять приступов головокружения, которые возникают внезапно, не сопровождаются нарушением сознания, длятся от нескольких минут до нескольких часов и спонтанно проходят. Эти приступы должны сопровождаться как минимум одним из следующих симптомов: нистагм, атаксия, рвота, бледность, чувство страха. В период между приступами должны отсутствовать неврологические, аудиологические и вестибулярные нарушения. Приступы головокружения, повторяющиеся на протяжении от нескольких месяцев до нескольких лет, являются единственным клиническим проявлением доброкачественного пароксизмального головокружения.

В приложении (Appendix) к третьему изданию Международной классификации головных болей представлены диагностические критерии мигрень-ассоциированного

головокружения или вестибулярной мигрени [6]. Данное заболевание пока не вошло в основную часть третьего издания Международной классификации головных болей, однако ряд ведущих центров по головокружению указывают на целесообразность выделения данного расстройства в отдельную нозологическую единицу [3, 5, 9].

Согласно диагностическим критериям мигрень-ассоциированного головокружения, которые разработаны совместно Международным обществом головной боли и Обществом Барани [8], диагноз *достоверная вестибулярная мигрень* ставится при наличии следующих критериев:

- A. Не менее 5 приступов вестибулярного головокружения длительностью от 5 мин до 72 ч.
- B. Наличие мигрени в соответствии с критериями Международного общества головной боли.
- C. Один или несколько симптомов, наблюдаемых не менее чем в половине случаев приступов головокружения:
 - мигренозная головная боль;
 - фото- или фонофобия;
 - зрительная аура.
- D. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение.

Клиническая картина мигрень-ассоциированного головокружения достаточно вариабельна и наиболее часто проявляется эпизодами вестибулярного головокружения длительностью от нескольких минут до нескольких часов, нередко сопровождающимися тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией. Примерно в половине случаев приступ головокружения предшествует развитию приступа мигренозной головной боли [3–5, 7, 9].

ДППГ – одна из наиболее частых причин периферического вестибулярного головокружения [2, 3]. Основным клиническим признаком ДППГ являются приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких минут, в большинстве случаев сопровождающиеся тошнотой, нередко рвотой, возникающие при изменении положения головы. Подтверждением диагноза ДППГ является возникновение типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом у пациента при проведении провокационных проб Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагини для выявления поражения заднего и горизонтального полукружных каналов соответственно [3, 10, 11]. Проведение этих проб не требует специального оборудования и большого количества времени, при этом диагностическая ценность их очень велика, позволяет уже на первичном этапе выявить наиболее частую причину вестибулярного головокружения.

Болезнь Меньера – одна из наиболее частых причин непозиционного головокружения, как и мигрень-ассоциированное головокружение [3, 11–13]. Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких часов, которые сопровождаются тошнотой, рвотой, возникают независимо от времени суток и положения больного. Часто головокружение сопровождается нарастающим шумом и неприятными ощущениями заложенности, наполнения или давления в ухе. Течение заболевания хроническое, на фоне повторя-

ющихся приступов вращательного головокружения прогрессирует снижение слуха [3, 11–13].

Вестибулярный нейронит – частая причина вестибулярных нарушений [3, 11, 12, 14]. Заболевание проявляется приступом сильного вращательного головокружения, тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе. Длительность приступа головокружения от нескольких часов до нескольких суток. Затем головокружение прекращается, но остается нарушение равновесия, которое сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Диагностика вестибулярного нейронита базируется на основных клинических проявлениях: остро возникающий приступ сильного системного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе, длящийся от нескольких часов до нескольких дней, резко усиливающийся при движении, сопровождающийся спонтанным горизонтально-ротаторным нистагмом и иллюзией движения окружающих предметов (осциллопсией).

Эффективность лечения и реабилитации вестибулярных нарушений во многом зависит от своевременности и правильности диагностики причин головокружения. По данным различных исследований, выявляется низкий уровень диагностики причин головокружения в амбулаторной практике [15, 16]. Наиболее значимыми причинами диагностических ошибок могут быть недостаточная осведомленность врачей о наиболее частых причинах вестибулярных нарушений, о клинических методах диагностики основных вестибулярных заболеваний [11, 12,

15, 16]. Проведение информативных клинических проб Хальмаги, Дикса – Холлпайка, МакКлюра – Пагини при осмотре пациентов с жалобами на головокружение и грамотная их оценка в большинстве случаев позволяет правильно трактовать причины вестибулярных нарушений [11, 12]. Для подтверждения и уточнения степени выраженности нарушения вестибулярного анализатора целесообразно использовать дополнительные методы обследования кохлеовестибулярной системы, включающие видеонистагмографию, калорическую пробу, тональную пороговую аудиометрию, электрокохлеографию и др.

Выбор лечебной тактики и методов реабилитации должен быть обусловлен причиной возникновения вестибулярных нарушений.

Лечение и реабилитация пациентов с мигрень-ассоциированным головокружением должны включать в себя меры по купированию приступов головокружения и головной боли и профилактического лечения, которое в свою очередь зависит от частоты и выраженности приступов. Перечень медикаментозных средств, которые могут использоваться для лечения приступов, включает в себя нестероидные противовоспалительные средства, триптаны, препараты дигидроэрготамина, бензодиазепины [3, 8, 9, 11, 17, 18]. Особое внимание следует уделять средствам для профилактики возникновения приступов головокружения и головной боли. В зависимости от частоты и выраженности приступов следует подбирать профилактические средства, к которым относятся бета-

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 mésylate 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. Berthaux P. et al. Essai contrôle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire // La vie Medicale. 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 Medicale. 1990. V. 6: 233–240.

5. Аведисова 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 энцефалопатией // 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

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

адреноблокаторы, антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), антиконвульсанты и Вазобрал [17, 18]. В состав Вазобрала входят дигидроэргокриптин мезилат и кофеин. Дигидроэргокриптин – дигидрированное производное спорыньи – блокирует альфа-1- и альфа-2-адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов и тромбоцитов, оказывает стимулирующее влияние на допаминергические и серотонинергические рецепторы центральной нервной системы [17, 19]. Кофеин улучшает биодоступность дигидроэргокриптина, усиливает процессы возбуждения в церебральных корковых структурах, повышает умственную и физическую работоспособность [17, 19]. Эффективность Вазобрала в профилактическом лечении мигрени была продемонстрирована в открытом многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в нашей стране с участием 4 886 пациентов с мигренью [17, 19]. В данном исследовании было показано достоверное уменьшение частоты, продолжительности и интенсивности приступов мигрени, а также уменьшение сопутствующих симптомов: тошноты, фоно- и фотофобии [17, 19].

Наиболее эффективной методикой лечения и реабилитации пациентов с ДППГ является проведение лечебных маневров, которые выполняются врачом. В ходе маневра происходит выведение отолитов из полукружных каналов лабиринта в область преддверия и более быстрое их растворение. Использование позиционных маневров Семонта и Эпли в 90% случаев позволяет добиться улучшения состояния пациентов с ДППГ в течение недели [3, 10–12]. Эта методика реабилитации пациентов с ДППГ стала активно развиваться в 80-х годах прошлого века, когда появились новые представления о патогенезе ДППГ как проявления отолитиаза [20]. В это же время было разработано упражнение для самостоятельного выполнения пациентом в домашних условиях, которое получило название «упражнение Брандта – Даррофа». Данная методика способствует постепенному растворению и выведению отолитовых частиц в область преддверья лабиринта, а также за счет феномена габитуации приводит к уменьшению выраженности головокружения при повторном слабом раздражении вестибулярного аппарата в процессе выполнения упражнений [3, 10, 11, 20, 21].

Эффективность реабилитации пациентов с вестибулярными нарушениями зависит от причины, вызвавшей вестибулярную дисфункцию, а также от сроков начала реабилитации. Наиболее эффективна реабилитация пациентов с непрогрессирующими заболеваниями периферической вестибулярной системы (вестибулярный нейронит) [3, 10, 11, 20, 21]. Однако следует отметить, что реабилитация пациентам с вестибулярными нарушениями показана и в случаях рецидивирующей (мигрень-ассоциированное головокружение, болезнь Меньера) или хронической (постуральное фобическое головокружение) вестибулярной дисфункции. При этом целью проводимой реабилитации будет достижение максимально возможной при данных нарушениях вестибулярной компенсации [21].

При ряде вестибулярных нарушений возможно спонтанное восстановление в течение 1–1,5 мес. Однако целесообразность проведения вестибулярной реабилитации заключается в ускорении процесса вестибулярной компенсации, предупреждении формирования патологических стратегий, таких как ограничение движений головы, избегающее поведение. Длительно существующее ощущение головокружения и нарушение равновесия у пациента могут стать причиной развития тревожно-депрессивных расстройств, которые замедляют процесс вестибулярной компенсации и могут в дальнейшем проявляться симптомами постурального фобического головокружения [3, 10, 11, 20, 21, 22].

При повреждении периферического отдела вестибулярного анализатора наблюдаются симптомы поражения вестибулоокулярной, вестибулоспиальной, вестибулокортикальной систем. Поражение вестибулоокулярной системы проявляется спонтанным нистагмом, нарушением вестибулоокулярного рефлекса. Отклонение головы и туловища, а также девиация траектории движения в направлении стороны повреждения расцениваются как статическое и динамическое расстройства функционирования вестибулоспиальной системы. О поражении вестибулокортикальной системы свидетельствует изменение субъективного восприятия вертикали и горизонтали, а также нарушение ориентации в пространстве [22].

Следует отметить, что компенсация статических нарушений равновесия, как правило, происходит в течение нескольких дней или недель, в то время как компенсация динамических расстройств осуществляется в течение более длительного времени. Это может указывать на то, что процесс компенсации статических и динамических функций осуществляется различными механизмами нейропластичности. Так, согласно вестибулоцентрической теории компенсации статических нарушений происходит в результате восстановления сбалансированной электрической активности между вестибулярными ядрами ствола головного мозга с обеих сторон. Эти процессы компенсации реализуются с помощью пресинаптических и постсинаптических механизмов, из которых в настоящее время особое значение придается белковому синтезу, реэкспрессии экстренных ранних генов и нейротрофинов, модификации свойств мембраны клеток вестибулярных ядер, а также роли ряда нейротрансмиттеров: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, гистамин [22, 23].

Компенсация динамических расстройств в меньшей мере зависит от восстановления электрической активности клеток вестибулярных ядер. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что в восстановлении динамических функций большое значение имеют процессы сенсорного и поведенческого замещения утраченных функций. Несколько нейронных сетей, расположенных в головном мозге, при функционировании в качестве единого целого способны реорганизовывать и воспроизводить утраченные вестибулярные функции. Большая роль в этом процессе отводится структурам, расположенным в правом полушарии в области теменно-височного соединения и лобной коре головного мозга [22, 23].

Методы реабилитации пациентов с вестибулярными нарушениями направлены на активацию основных процессов компенсации: адаптации и сенсорного замещения. Основу методик реабилитации составил разработанный в 1946 г. английским отоларингологом Т. Sawthome и физиотерапевтом F. Cooksey комплекс упражнений, включающий упражнения на координированные движения головы и глаз, различные методики для тренировки равновесия [24]. Стратегии реабилитации вестибулярных нарушений, направленные на адаптацию вестибулоокулярного рефлекса, включают в себя упражнения с поворотами головы из стороны в сторону в различных плоскостях с одновременной фиксацией взгляда на неподвижном предмете. Целесообразно в комплекс реабилитации включать упражнения с плавными следящими движениями глазных яблок и быстрым переводением взгляда с объекта на объект, которые способствуют улучшению динамической остроты зрения [3, 10, 20–22].

Для улучшения постральной устойчивости используют упражнения на поддержание равновесия с постепенным усложнением задачи: уменьшением объема зрительной и соматосенсорной афферентации, тем самым повышая нагрузку на остаточную вестибулярную функцию [3, 10, 20–22].

В настоящее время для ускорения вестибулярной компенсации разработаны методики аппаратной реабилитации на стабильнографической платформе с биологической обратной связью. Эти компьютерные стабильнографические комплексы позволяют выполнять упражнения, направленные на улучшение равновесия и координации движений. Тренировочные программы представлены в виде компьютерных игр, позволяющих пациенту осуществлять визуальный контроль за своим положением на

платформе и активно его изменять для достижения лучшего результата. Использование биологической обратной связи позволяет ускорить процесс вестибулярной адаптации за счет формирования новых функциональных нейронных связей для обеспечения эффективных стратегий поддержания равновесия [3, 10, 25].

Вестибулярная реабилитация является высокоэффективным методом коррекции вестибулярных нарушений: достоверное уменьшение выраженности симптомов вестибулярной дисфункции отмечается у 80% больных [3, 10, 26]. Эффективность реабилитации значительно повышается при более раннем начале вестибулярной гимнастики, а также при использовании медикаментозной стимуляции вестибулярной компенсации. К веществам, ускоряющим вестибулярную компенсацию, относятся кофеин и амфетамины [3, 10, 26].

Для улучшения процессов адаптации и сенсорного замещения может использоваться Вазобрал. Входящий в состав препарата кофеин способствует активации процессов адаптации в головном мозге, что повышает эффективность реабилитационных методик и ускоряет процессы компенсации вестибулярной дисфункции [3, 10, 26].

Таким образом, реабилитация пациентов с вестибулярными нарушениями значительно повышает скорость компенсаторных реакций, уменьшает выраженность остаточного вестибулярного дефицита. Высокая эффективность отмечается при сочетании методик вестибулярной реабилитации с препаратами, ускоряющими вестибулярную компенсацию. Применение комплексных методов реабилитации способствует более быстрому и полному регрессу симптомов вестибулярных расстройств у большинства пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- McLellan DL. Introduction to rehabilitation. In: "The Handbook of rehabilitation studies". D.L. McLellan, B. Wilson (Eds). Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 1-21.
- Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurologic survey of the general population. *Neurology*, 2005, 65(6): 898-904.
- Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complaints. London: Springer, 2004, 503 p.
- Balaban CD, Jacob RG, Furman JM. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(3): 379-394.
- Felisati G, Pipolo C, Portaleone S. Migraine and vertigo: two diseases with the same pathogenesis? *Neurol Sci*, 2010, 31(Suppl 1): 107-109.
- The international classification of headache disorders 3rd edition (beta version). Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 2013, 33(Suppl. 9): 629-808.
- Dieterich M. Central vestibular disorders. *J. Neurol.*, 2007, 254: 559-568.
- Lempert T, Olesen J, Furman J et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *Journal of Vestibular Research*, 2012, 22: 167-172.
- Crevits L, Bosman T. Migraine-related vertigo: towards a distinctive entity. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2005, 107: 82-87.
- Brandt T, Huppert I, Hecht J et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol.*, 2006, 126(2): 160-163.
- Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. М.: «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011: 190 с.
- Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Лечение и реабилитация основных заболеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015, 2: 56-60.
- Gates GA. Meniere's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*, 2006, 17(1): 16-26.
- Kanashiro AMK, Pereira CB, Melo AC et al. Diagnosis and treatment of the most frequent vestibular syndromes. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2005, 63: 140-4.
- Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Neurology*, 2012, 169(3): 1-5.
- Pollak L. Awareness of benign paroxysmal positional vertigo in central Israel. *BMJ Neurology*, 2009, 9: 17-22.
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень – акцент на профилактическое лечение. Справочник поликлинического врача, 2010, 8: 55-58.
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э., Замерград М.В. Современная концепция вестибулярной мигрени. *Неврологический журнал*, 2012, 2: 45-53.
- Замерград М.В. Мигрень-ассоциированное головокружение. *Медицинский совет*, 2013, 4: 24-29.
- Herdman SJ ed. Vestibular Rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia, PA: FA Davis, 2000.
- Shumway-Cook, Horak F. Rehabilitation strategies for patients with vestibular deficits. *Neurol. Clin.*, 1990, 8: 441-57.
- Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(9): 1651-1659.
- Brandt T, Huppert T, Hifner K et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorder. *Restor. Neurol. Neurosci.*, 2010, 28(1): 69-82.
- Cooksey FS. Rehabilitation in vestibular injuries. *Proc R Soc Med*, 1946, 39: 273-8.
- Кубряк О.В., Троховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В. Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. М.: «Издательство «Маска». 2015: 128 с.
- Замерград М.В. Вестибулярная реабилитация. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2009, 2: 19-22.

А.А. ЯКУПОВА¹, д.м.н., Р.А. ЯКУПОВ², д.м.н.¹ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации² Казанская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

Клинико-электронеурфизиологические сопоставления проведены у 30 больных с хронической мигренью, 41 больного с мигренью без ауры и 40 больных с хронической головной болью напряжения. Помимо клинического осмотра, применяли психологическое тестирование и полисинаптический мигательный рефлекс. Установлено, что важным нейрофизиологическим феноменом при хронической мигрени является повышение полисинаптической рефлекторной возбудимости. Это характеризует недостаточность центрального торможения и неэффективность антиноцицептивного контроля при данном заболевании.

Ключевые слова: хроническая мигрень, мигрень без ауры, хроническая головная боль напряжения, рефлекторная возбудимость.

А.А. YAKUPOVA¹, MD, R.A. YAKUPOV², MD¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation² Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

COMPARATIVE CLINICAL ELECTRONEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC MIGRAINE

Clinical electroneurophysiological mapping was performed in 30 patients with chronic migraine, in 41 patients with migraine without aura and in 40 patients with chronic headache of tension. In addition to the clinical examination psychological testing and polysynaptic blink reflex were used. It was established that an important neurophysiological phenomenon in chronic migraine is the increase in polysynaptic reflex excitability. It characterizes the failure of central inhibition and inefficiency of antinociceptive control in this disease.

Keywords: chronic migraine, migraine without aura, chronic tension-type headache, reflex excitability.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень является одним из самых распространенных заболеваний в практике современной неврологии. Она встречается во взрослой популяции с частотой до 16–17% [1, 2]. Экономические затраты, связанные с нетрудоспособностью больных, с диагностикой и терапией мигрени, очень велики и прямо сопоставимы даже с затратами на сердечно-сосудистые заболевания [3, 4].

Тяжелым осложнением мигрени является хроническая мигрень (ХМ). Количество пациентов с ХМ в общей популяции составляет по современным оценкам от 0,4 до 2,4% [5]. При ХМ головные боли (ГБ) становятся практически ежедневными (более 15 дней в месяц, из них не менее 8 приступов мигрени на протяжении более 3 месяцев) [6]. Это приводит к тяжелой дезадаптации пациентов и характеризуется высоким риском мигренозного статуса и мигренозного инсульта [5, 7]. Вероятность развития ХМ повышается при наличии у больных актуальной тревоги и депрессии, злоупотребления лекарственными препаратами, сопутствующей патологии нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата [7, 8].

В интересах разработки эффективного лечения ХМ требуют уточнения основные механизмы данного забо-

левания, среди которых рассматривается дисфункция антиноцицептивных систем ЦНС, изменение возбудимости коры головного мозга, периферическая и центральная сенситизация [9–11].

Таким образом, значительная распространенность ХМ, причем практически исключительно у лиц трудоспособного возраста, ее высокая клиническая тяжесть с существенным снижением качества жизни, высокая опасность развития осложнений определяют безусловную актуальность данной проблемы [7, 12].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение клинико-электронеурфизиологических характеристик ХМ и уточнение некоторых механизмов ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 111 больных (85 женщин и 26 мужчин) в возрасте от 26 до 53 лет (в среднем 38,7 ± 0,9 года), из них ХМ была у 30 больных, мигрень без ауры (М-А) - у 41 больного, хроническая головная боль напряжения (ХГБН) - у 40 больных. Диагноз устанавливался на основе критериев международной классификации головной боли ICHD-III Beta [6]. Продолжительность наблюдения каждого больного составила не менее 12

месяцев. Контрольная группа из здоровых добровольцев (21 человек) не отличалась от группы больных по полу и возрасту.

Клиническое обследование включало стандартный неврологический осмотр с характеристикой ряда количественных показателей ГБ. Так, интенсивность ГБ (ИГБ) оценивалась по визуально-аналоговой шкале, которая включала 10 градаций (баллов). Частота ГБ (ЧГБ) определялась как количество дней с ГБ за 1 месяц. Длительность ГБ (ДГБ) исчислялась в часах как средняя величина всех эпизодов и атак за один месяц.

Вероятность развития ХМ повышается при наличии у больных актуальной тревоги и депрессии, злоупотребления лекарственными препаратами, сопутствующей патологии нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата

Психологическое исследование включало тестирование на реактивную тревожность (РТ) и личностную тревожность (ЛТ) – тест Спилбергера и на депрессию – шкала Бека [13].

В качестве основного теста для оценки функционального состояния ЦНС на уровне ствола головного мозга, включая отделы, участвующие в анализе ноцицептивной афферентации, использовали полисинаптический мигательный рефлекс (МР) [14].

МР регистрировали поверхностными электродами в круговой мышце глаза. Для этого производили стимуляцию первой ветви тройничного нерва в области надглазничного отверстия электрическим импульсом в 1 мс и силой тока до уровня в 1,5–2 раза выше пороговой (в среднем от 3 до 9 мА). Компоненты МР оценивались по показателям порога (в мА), длительности (в мс), латентности (мс) и амплитуды (в мкВ). Для анализа уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости (ПРВ) использовали собственную классификацию, включающую нормовозбудимый, гиповозбудимый и гиперовозбудимый типы МР [14].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе непараметрических методов [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов с ХМ, наряду с типичными для мигрени приступами односторонних ГБ (в среднем от 8 до 12 раз в месяц), выявлялся феномен практически постоянной фоновой ГБ умеренной интенсивности, которая по своим характеристикам в значительной степени соответствовала ХГБН. В связи с этим можно говорить о наличии своеобразной клинической конвергенции ХМ и ХГБН. Так, фоновая ГБ при ХМ имеет некоторые свойства ХГБН (постоянная, диффузная, монотонная ГБ), а ХГБН у ряда больных включает некоторые черты мигрени (пароксизмальная, односторонняя, пульсирующая ГБ в сопровождении тошноты, рвоты, фото- и фонофобии).

Для ХМ и ХГБН были характерны значительно большие ($p < 0,01$) значения ЧГБ (соответственно $17,6 \pm 0,4$ и $23,5 \pm 2,2$ дня в месяц) по сравнению с М-А ($1,6 \pm 0,4$ дня).

Аналогичное соотношение установлено по ДГБ: для ХМ этот показатель составил $16,3 \pm 0,9$ часа, для ХГБН – $17,9 \pm 1,9$ часа, тогда как для М-А – только $14,2 \pm 0,8$ часа. Различия между ХМ и ХГБН, с одной стороны, и М-А с другой – были достоверны ($p < 0,01$).

ИГБ при ХГБН ($5,2 \pm 0,3$ балла) была умеренной, достоверно отличаясь от очень высоких показателей во время атак мигренозной ГБ при М-А ($8,9 \pm 0,3$ балла) и ХМ ($7,2 \pm 0,4$ балла) ($p < 0,01$).

Наследственная отягощенность по ГБ выявлена при ХМ у 96,7% больных (29 чел.), при М-А – у 95,1% больных (39 чел.) и при ХГБН – у 87,5% больных (35 чел.) ($p > 0,05$).

Большинство больных ГБ отметили наличие в анамнезе актуальных статодинамических нагрузок на шейный отдел позвоночника, связанных с вынужденным и неудобным положением головы и шеи во время работы или учебы. При ХМ значение данного показателя составило 80,0% (24 чел.), при ХГБН – 82,5% (33 чел.) и при М-А – 78,0% (32 чел.) ($p > 0,05$).

Весьма типичной для пациентов с хроническими ГБ являлась высокая частота сопутствующей хронической боли другой локализации, включая хронические боли в шее и спине. Они выявлялись у 73,3% больных ХМ (22 чел.) и у 75,0% больных ХГБН (30 чел.), что достоверно чаще ($p < 0,01$), чем при М-А – 29,3% (12 чел.).

У 76,7% больных ХМ (23 чел.) и 80,0% больных ХГБН (32 чел.) отмечалось избыточное употребление анальгетиков по сравнению с группой М-А – 26,8% (11 чел.) ($p < 0,01$).

ХМ и ХГБН отличались преобладанием прогрессирующего течения патологического процесса. Так, в группе ХМ его частота составила 90,0% (27 чел.), в группе ХГБН – 87,5% (35 чел.), тогда как в группе М-А – 29,3% (12 чел.) ($p < 0,01$).

Неврологическая микросимптоматика (легкая асимметрия носогубных складок, неравномерность глазных щелей, установочный нистагм и др.) регистрировалась у больных с ХМ в 73,3% наблюдений (22 больных) достоверно чаще по сравнению с группами М-А (24,4% наблюдений, 10 больных) и ХГБН (17,5% наблюдений, 7 больных) ($p < 0,01$).

Эмоционально-аффективные расстройства при ХМ и ХГБН характеризуются наличием актуальной депрессивной реакции, личностной и реактивной тревожности

Симметричное повышение сухожильных и периостальных рефлексов (без патологических рефлексов) наблюдалось у 93,3% больных ХМ (28 чел.) и у 92,5% больных ХГБН (37 чел.), что значительно превышало значение данного показателя в группе М-А – 56,1% (23 чел.) ($p < 0,01$).

Болезненность на шейном уровне (C_{IV} , C_V , C_{VI} , C_{VII}) являлась одним из наиболее частых симптомов при объектив-

ном осмотре больных с ГБ. При ХМ и ХГБН его частота была очень высокой – соответственно 76,7% (23 больных) и 72,5% (29 больных), что существенно больше аналогичного показателя в группе М-А – 48,8% (20 чел.) ($p < 0,01$).

Активные миофасциальные триггерные пункты (МФТП) в мышцах головы преимущественно регистрировались в надчерепной (лобное и затылочное брюшко) и височной мышцах. Почти всегда МФТП преобладали на стороне преимущественной ГБ. Клинически они характеризовались минимальными размерами (не более 0,5 см) и умеренной болезненностью при пальпации. Наиболее часто МФТП в мышцах головы выявлялись у больных в группах ХМ и ХГБН – соответственно 63,3% (19 чел.) и 72,5% (29 чел.), что значительно выше аналогичного показателя в группе М-А – 29,3% (12 чел.) ($p < 0,01$).

В экстракраниальной мускулатуре активные МФТП обычно определялись в грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышцах. Активные МФТП в экстракраниальных мышцах выявлялись у значительного количества больных с ХМ и ХГБН – соответственно в 83,3% наблюдений (25 чел.) и в 87,5% наблюдений (35 чел.) и несколько реже в 75,6% наблюдений (31 чел.) в группе М-А ($p > 0,05$). При пальпации МФТП обычно возникали отраженные боли на одноименной стороне в лобной, височной и затылочной областях.

Характерными для больных с ХМ (96,7% наблюдений – 29 больных) были перманентные вегетативные нарушения. При ХГБН и М-А частота указанных нарушений была значимо ниже – соответственно выявлялась в 73,1% наблюдений (125 больных) ($p < 0,05$) и в 56,1% наблюдений (23 больных) ($p < 0,01$).

Для ХМ и ХГБН типично значительное и постоянное повышение уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости с изменением типа ответа на «гипервозбудимый», что подтверждает роль нарушений процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования хронических ГБ, включая ХМ

Уровень РТ по тесту Спилберга составил в группе ХМ $53,4 \pm 2,7$ балла, в группе ХГБН $52,3 \pm 2,8$ балла, в группе М-А $51,9 \pm 2,1$ балла и был достоверно повышен по сравнению с группой здоровых добровольцев ($29,7 \pm 1,1$ балла) ($p < 0,01$).

Уровень ЛТ у больных с ХМ $57,4 \pm 3,2$ балла и с ХГБН $56,9 \pm 3,3$ балла значимо превышал показатель в группе М-А $41,9 \pm 1,9$ балла ($p < 0,01$). Во всех группах больных с ГБ показатель ЛТ был достоверно повышен в сравнении с группой здоровых ($36,7 \pm 1,8$ балла) ($p < 0,01$).

Уровень депрессии по шкале Бека был существенно повышен в группах ХМ и ХГБН (соответственно $17,4 \pm 1,3$ балла и $17,1 \pm 1,2$ балла) в сравнении с группой М-А ($10,5 \pm 1,1$ балла). Также имело место достоверное отличие уровня депрессии в группах больных с ГБ от группы здоровых испытуемых ($7,2 \pm 0,9$ балла) ($p < 0,01$).

По данным сравнительного электрофизиологического исследования в межприступный период в группах больных с ГБ по сравнению со здоровыми испытуемыми наиболее характерными были рост длительности R2 компонента МР, сокращение его латентности и уменьшение порога возникновения (табл.).

Таблица. Показатели R2 компонента МР у больных с ХМ и другими ГБ (M±m)

Показатели	ХМ (n=30)	ХГБН (n=40)	М-А (n=41)	Норма (n=21)
Длительность (мс)	$49,4 \pm 4,2^{**}$	$49,1 \pm 4,6^{**}$	$44,1 \pm 1,5^{**}$	$35,1 \pm 0,9$
Латентность (мс)	$32,2 \pm 1,2^{**}$	$32,2 \pm 1,2^{**}$	$35,5 \pm 0,8^{**}$	$37,9 \pm 0,8$
Порог (мА)	$1,3 \pm 0,2^{**}$	$1,1 \pm 0,2^{**}$	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,3 \pm 0,1$

Примечание: 1) Для статистического анализа использован критерий инверсий.
2) При сравнении с нормой. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

У больных с ХМ выявлено доминирование «гипервозбудимого» типа МР (96,7% наблюдений – 29 чел.). В межприступный период отмечалось значительное увеличение длительности ($49,4 \pm 4,2$ мс) ($p < 0,01$), сокращение латентности ($32,2 \pm 1,2$) ($p < 0,01$) и снижение порога ($1,3 \pm 0,2$ мА) ($p < 0,01$) R2 компонента МР. Во время мигренозной атаки происходило еще большее увеличение длительности ($57,1 \pm 4,1$ мс) и наблюдалась тенденция к дальнейшему сокращению латентности ($31,0 \pm 1,4$ мс) и снижению порога ($0,9 \pm 0,1$ мА) R2 компонента МР.

У больных ХГБН отмечалась аналогичная тенденция – «гипервозбудимый» тип МР был определен в 92,5% наблюдений (37 чел.). Наиболее характерным было существенное увеличение длительности R2 компонента МР ($49,1 \pm 4,6$ мс) ($p < 0,01$), сокращение его латентности ($32,2 \pm 1,2$ мс) ($p < 0,01$) и уменьшение порога ($1,1 \pm 0,2$ мА) ($p < 0,01$).

В группе М-А определялся преимущественно «нормо-возбудимый» тип МР. У больных с М-А в межприступном периоде отмечалось снижение порога ($1,9 \pm 0,1$ мА) R2 компонента ($p < 0,05$), уменьшение латентного периода ($35,5 \pm 0,8$) ($p < 0,05$) и увеличение длительности ($44,1 \pm 1,5$ мс) ($p < 0,01$). Во время приступа мигрени происходило значительное уменьшение порога ($1,1 \pm 0,1$ мА) R2 компонента ($p < 0,01$), возрастание его длительности ($55,2 \pm 3,1$ мс) ($p < 0,01$) и сокращение латентности ($31,6 \pm 1,0$ мс) ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, данные проведенных исследований показывают схожесть клинических, психологических и электрофизиологических проявлений хронических ГБ. Фоновая ГБ при ХМ соответствует болевым ощущениям, характерным для ХГБН, эмоционально-аффективные расстройства при ХМ и ХГБН характеризуются наличием актуальной депрессивной реакции, личностной и реактивной тревожности, состояние электрофизиологической сферы для ХМ и ХГБН отличает существенное увеличение

ПРВ, о чем свидетельствует снижение порога, сокращение латентности и существенное увеличение длительности R2 компонента МР. Все это подчеркивает наличие некоторых общих механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании хронических ГБ.

Наиболее информативными в данном аспекте следует признать характерные изменения ПРВ у больных с хроническими ГБ.

Полученные данные характеризуют связь уровня ПРВ с тяжестью ГБ. Так, если для М-А характерна периодическая тенденция к увеличению ПРВ, тогда как тип рефлекторного ответа вне приступа ГБ часто остается «нормо-

возбудимым», то для ХМ и ХГБН типично значительное и постоянное повышение уровня ПРВ с изменением типа ответа на «гипервозбудимый». Это подтверждает роль нарушений процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования хронических ГБ, включая ХМ.

Исследование МР может служить адекватным нейрофизиологическим тестом, отражающим особенности функционирования супрасегментарных отделов ЦНС при ХМ. Техническая простота и хорошая переносимость позволяют использовать МР для мониторинга состояния больных ХМ в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache*. 2005 Apr;45(1):3-13.
2. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(1):1-5.
3. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3):193-210.
4. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015 Jan; 55(1):21-34.
5. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMI*. 2014 Mar; 24:348-356.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edn. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33: 629-808.
7. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009 Dec;29 (3):7-14.
8. Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5(1):S13-9.
9. Schoenen J. Neurophysiological features of the migranous brain. *Neurol Sci*.2006; 27(2):77-81.
10. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Feb;15(1):57-63.
11. Demarquay G, André-Obadia N, Caclin A, Morlet D, Mauguière F. Neurophysiological evaluation of cortical excitability in migraine: a review of the literature. *Rev Neurol*. 2013 May;169(5):427-35.
12. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. ГЭОТАР-Медиа, 2011, 642 с.
13. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей и научных работников. М.: Самарский дом печати, 2004, 88 с.
14. Исмагилов М.Ф., Якупов Р.А., Якупова А.А. Головная боль напряжения. Казань: Медицина, 2001, 132 с.
15. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах. М.: Медицина, 2000, 764с.



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@reprent.ru

www.remedium.ru

ЭФФЕКТИВНОЕ КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПА МИГРЕНИ:

ЗАДАЧА ВЫПОЛНИМА

Статья посвящена анализу эффективности лекарственных средств, применяемых для купирования приступов мигрени. Приводится клинический случай пациентки с мигренью.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступов, триптаны, суматриптан.

V.V. OSIPOVA, MD, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Scientific and Practical Neuropsychiatric Center of Moscow Healthcare Department
EFFECTIVE RELIEF OF MIGRAINE ATTACKS: A REALISTIC OBJECTIVE

The article analyzes the effectiveness of drugs used for the relief of migraine attacks. A clinical case of a patient with migraine is described.

Keywords: migraine, relief of attacks, triptans, sumatriptanum.

Мигрень (М) – одна из частых форм первичной головной боли (ГБ), которая не связана с поражением мозга, мозговых сосудов и других органов и структур, расположенных в области головы и шеи. Распространенность М в популяции стран Европы и США в среднем составляет 14% (17% среди женщин и 8% среди мужчин). По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность М за один год составила 20,8%, что существенно превышает показатели большинства стран мира. По данным другого российского исследования, распространенность М в течение года составила 15,9% (М без ауры 13,5%, М с аурой 2,4%) [21, 22].

В Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (МКГБ-3 бета, 2013), мигрени посвящен первый раздел [3, 15].

По результатам оценки Глобального бремени заболеваний 2013 г. (GBD-2013) М заняла 6-е место среди ведущих 10 медицинских причин снижения качества жизни населения в мире [23, 24].

Основное проявление М – повторяющиеся интенсивные, чаще односторонние, приступы ГБ, возникающие с частотой от 1-го приступа в год до 15 и более в месяц.

Средняя частота приступов М в месяц, по данным разных исследований, составляет в среднем 3,7. В российском исследовании 2003 г. у большинства пациентов частота приступов составляла 1–2 в месяц (39%) и 3–4 в месяц (32%); у 1,6% частота атак превышала 10 в месяц, и лишь 3% больных имели редкие приступы (менее 1 в месяц). В другом исследовании более половины больных (53%) отмечали приступы с частотой от 2 до 4 в месяц [25, 26].

Длительность приступов М колеблется от 4 до 72 часов и в среднем составляет 6–12 ч СМ [25, 26]. Мигренозная боль, чаще пульсирующего, распирающего

или давящего характера, обычно захватывает половину головы и локализуется в области лба, виска и вокруг глаза; иногда может начинаться в затылочной области. У некоторых пациентов за 5–20 минут до начала болевой фазы возникает мигренозная аура – комплекс преходящих полностью обратимых неврологических, чаще зрительных, симптомов (М с аурой).

Приступ, как правило, сопровождается тошнотой, повышенной чувствительностью к дневному свету (фотофобия), звукам (фонофобия) и запахам (осмофобия). Боль при М ухудшается от обычной физической активности, например при ходьбе или подъеме по лестнице. Приступы могут вызываться эмоциональным стрессом, изменением погоды, менструацией, голодом, духотой, физической нагрузкой, недосыпанием или избыточным сном, некоторыми пищевыми продуктами (шоколад, цитрусовые, бананы, жирные сыры), приемом алкоголя. При тяжелом течении приступа М работоспособность и социальная адаптация пациентов значительно нарушаются [25, 26].

Несмотря на доступность и большое разнообразие обезболивающих препаратов, не все из них позволяют эффективно купировать приступ. По данным ряда исследований, до 70% пациентов с диагнозом «мигрень» не удовлетворены лечением приступов. Среди основных причин такой неудовлетворенности – неполное купирование или рецидив приступа, поздний прием препарата, использование недостаточно эффективных неспецифических средств [27–29].

Эффективным считается средство, купирующее две из трех мигренозных атак в течение двух часов после приема. Поскольку большинство пациентов имеют значительную продолжительность приступов (более 6–8 ч), быстрота действия – один из важнейших критериев эффективности противомигренозных средств. Идеальный препарат для борьбы с приступом М должен обладать следующими свойствами [10, 20]:

- быстрое начало действия (улучшение через 30 мин) и простота применения;
- купирование не только ГБ, но и сопутствующих симптомов;
- низкий риск возврата ГБ в течение суток;
- быстрое восстановление общего состояния и пациента;
- хорошая переносимость (отсутствие выраженных побочных действий).

Таким образом, основные цели лечения приступа М – уменьшение интенсивности, длительности болевой фазы, тяжести сопутствующих симптомов и восстановление общего состояния пациента.

В настоящее время в соответствии с международными и российскими рекомендациями для купирования приступа М используются как неспецифические обезболивающие препараты, так и специфические противомигренозные средства [2, 5, 6, 13, 14, 18].

Медикаментозную терапию следует назначать в зависимости от интенсивности приступа и степени дезадаптации пациента: легкий приступ – пациент в состоянии выполнять привычную домашнюю и профессиональную работу; приступ средней тяжести – не может выполнять привычную домашнюю или профессиональную работу; тяжелый приступ – пациент вынужден соблюдать постельный режим [27–29].

При приступах легкой и средней тяжести показаны *простые анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП))*, при необходимости *противорвотные средства* (табл. 1, 2).

Допустимо использование анальгетиков не более 14 дней в месяц, чтобы избежать злоупотребления лекарствами и развития лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ или абузусная ГБ). Наибольшим потенциалом вызывать ЛИГБ обладают комбинированные анальгетики, содержащие кофеин, кодеин и барбитураты [4, 9, 16]. В связи с этим их использование для купирования приступов М не рекомендовано, особенно при частоте приступов 5 и более в месяц. В связи с риском агранулоцитоза также не рекомендовано применение метамизола натрия (анальгин) и содержащих его комбинированных анальгетиков [1, 9].

При выраженной тошноте и рвоте за 1–15 мин до приема анальгетиков целесообразно использование *противорвотных средств*, которые уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих препаратов (табл. 2).

При неэффективности простых анальгетиков, среднетяжелых и тяжелых дезадаптирующих приступах М показаны специфические препараты, к которым относятся триптаны и производные эрготамина (алкалоиды спорыньи). Эрготаминсодержащие препараты в связи с риском серьезных побочных эффектов в последнее время применяется реже.

Наибольшей эффективностью (уровень доказательности А) обладают агонисты серотониновых рецепторов типа 5HT₁ – *триптаны*, специально разработанные для купирования приступа М и обладающие сложным патогенетическим механизмом действия (табл. 3).

Обладая агонистическим действием в отношении постсинаптических серотониновых 5-HT_{1B}-рецепторов гладкомышечных элементов сосудистой стенки, триптаны подавляют выделение болевых нейропептидов, что сопровождается уменьшением нейрогенного воспаления, нормализацией тонуса сосудов твердой мозговой оболочки и прекращением мигренозной боли [1, 8, 9]. Триптаны имеют также центральный механизм действия – активируют центральные 5-HT_{1D}-рецепторы, расположенные в стволе головного мозга на чувствительных ядрах тройничного нерва. Эти препараты ингибируют выделение аллогенных нейропептидов из центральных окончаний тройничного нерва, тем самым тормозя проведение боли на уровне чувствительных ядер ствола мозга. Предполагается, что центральный механизм действия

Таблица 1. Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 внутрь	A	Гастроэнтерологические побочные эффекты
	1000 внутривенно	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800 внутрь	A	Такие же, как и для АСК
Напроксен	500–1000 внутрь	A	Такие же, как и для АСК
Диклофенак	50–100 внутрь	A	Включая диклофенак-К
Парацетамол	1000 внутрь	A	Назначать с осторожностью, так как может вызывать почечную и печеночную недостаточность
	1000 ректально	A	

Таблица 2. Противорвотные средства, рекомендованные для использования во время мигренозного приступа

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций	Комментарии
Метоклопрамид	10–20 внутрь	B	Побочные эффекты: дискинезия; противопоказан детям и беременным; обладает также анальгетическим действием
	20 ректально		
	10, внутримышечно, внутривенно, подкожно		
Домперидон	20–30 внутрь	B	Побочные эффекты менее выражены, чем у метоклопрамида; может использоваться у детей

Таблица 3. Триптаны, зарегистрированные в РФ

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций
Суматриптан	Таблетки 50 мг, 100 мг Назальный спрей 20 мг Суппозитории 25 мг	A
Элетриптан	Таблетки 40 мг	A
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг	A
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг	A

обуславливает продолжительность действия 5-HT₁-агонистов, способствует уменьшению рецидивов приступов М и обеспечивает эффективность триптанов в отношении сопутствующих тошноты, рвоты, фоно- и фотофобии.

В ряде работ подчеркиваются преимущества раннего назначения триптанов. Показано, например, что при применении суматриптана в течение первых 30 мин от начала приступа по сравнению с более поздним приемом отмечалась достоверно меньшая продолжительность головной боли, большее число пациентов отметили регресс цефалгии в течение 4 часов после приема препарата и отсутствие рецидива; зафиксировано меньшее количество вызовов бригады скорой медицинской помощи по поводу некупирующейся головной боли (Halpern). Поздняя и неадекватная терапия способствует утяжелению мигренозных приступов, формированию лекарственного абзуса, что в конечном итоге может привести к учащению приступов (хронизации) М [30, 31].

Первым препаратом из группы триптанов, эффективность и безопасность которого была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, был *суматриптан* [5, 7, 14, 21]. Эффективность суматриптана обусловлена его воздействием на основные механизмы мигренозного приступа: препарат предотвращает выброс болевых провоспалительных медиаторов-вазодилаторов, вызывая тем самым сужение патологически расширенных сосудов твердой мозговой оболочки, а также снижает чувствительность тригемино-вазкулярных волокон, осуществляющих болевую трансмиссию при приступе М [27, 28].

Один из наиболее доступных в России и эффективных пероральных форм суматриптана – препарат *Сумамигрэн*. Исследование эффективности и переносимости Сумамигрэна (таблетки 50 мг) изучалось у 30 российских пациентов с М [8, 9]. Поскольку пациенты обследовались на протяжении 3 мигренозных приступов, в исследовании проанализированы результаты лечения 90 приступов. Характеристики приступа (время начала, продолжительность, выраженность ГБ, тошноты, фото- и фотофобии) до и после приема Сумамигрэна (через 30 минут, 1, 2, 6 и 24 ч) оценивались с помощью дневника ГБ.

Достоверное уменьшение ГБ и сопутствующих симптомов отмечалось уже через 1 час после приема препарата; через 2 часа интенсивность цефалгии в исследуемой группе в среднем составила $2,7 \pm 1,3$ балла по 10-балльной шкале, а через 6 часов – всего $1,3 \pm 1,4$ балла.

Более чем у половины пациентов (53,3%) Сумамигрэн был эффективен в двух приступах из трех, примерно у трети (26,7%) – во всех трех приступах, у 6,7% – в одном приступе из трех; у 13,3% – препарат не был эффективен ни в одном из приступов. Достоверно больший регресс ГБ через 1 и 2 часа после приема препарата отмечен у пациентов, которые принимали Сумамигрэн рано, т. е. в первые 30 мин приступа. Кроме того, у пациентов, которые не затягивали с приемом Сумамигрэна (по сравнению с теми, кто принимал препарат спустя 1 час и более от начала приступа), рецидив ГБ в течение 24 часов наступал достоверно реже (у 7,8 и 20,5% пациентов соответственно).

Последующий анализ показал, что большинство пациентов из «неэффективной» группы поздно принимали исследуемый препарат и/или отмечали быстрое нарастание ГБ.

Таким образом, эффективность Сумамигрэна была гораздо выше при его раннем назначении и у пациентов с медленным нарастанием интенсивности ГБ [8, 9]. Важно отметить, что раннее купирование приступов М позволяет избежать не только рецидива ГБ, но и развития центральной сенситизации, лежащей в основе хронизации М [17, 19].

Начальная доза при первом использовании Сумамигрэна составляет 50 мг. Клинический эффект препарата проявляется достаточно быстро – уже через 30 мин. При недостаточной эффективности возможен повторный прием препарата не ранее чем через 2 часа после приема первой дозы. При недостаточной эффективности дозы Сумамигрэна 50 мг пациент может принять дозу 100 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг.

С целью повышения эффективности лечения и возможности раннего купирования мигренозного приступа была разработана и выведена на российский рынок удобная упаковка Сумамигрэна, содержащая 6 таблеток в двух дозировках 50 мг и 100 мг. Наличие комбинированной упаковки позволяет пациенту самостоятельно выбрать соответствующую дозу, что очень важно, поскольку многие больные с мигренью уже вначале приступа в состоянии предвидеть степень его тяжести. Таким образом, пациент может выбрать при легком приступе 50 мг, при тяжелом – 100 мг.

Для примера приводим описание клинического случая.

Клинический случай. Пациентка К. 32 лет, врач-терапевт, обратилась к цефалгологу в феврале 2016 г. с жалобами на повторяющиеся приступы интенсивной головной боли в правой (реже в левой) лобно-височной и орбитальной области. В начале приступа боль давящая, распирающая, затем пульсирующая, интенсивность от 6 до 8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); сопутствующие симптомы в виде тошноты, реже рвоты, свето- и звукобоязни, снижения аппетита, работоспособность полностью нарушена. Любой вид обычной физической нагрузки усиливает ГБ, поэтому во время приступа пациентка стремится прилечь в темном и тихом помещении. Описанные эпизоды

впервые появились в 12-летнем возрасте, купировались сном; аналогичные приступы ГБ в молодости отмечались у матери пациентки. Продолжительность приступов от 12 до 24 ч, частота болевых эпизодов в первые 5 лет заболевания составляла 1 раза в месяц или реже; в последние 2 года – 1–3 в месяц. Провокаторы приступов: голод, красное вино, менструация (не каждый месяц), расслабление после стресса и избыточный сон в выходные дни. Для купирования приступа раньше хорошо помогали ибупрофен, комбинированные анальгетики и аспирин в шипучей форме. В последние 3 года эффективность этих препаратов снизилась (приходится принимать до 2–3 доз на один приступ).

Объективно: органических неврологических нарушений не выявлено; ладонный гипергидроз; напряжение и болезненность при пальпации заднешейных мышц. Артериальная гипотония. Соматических заболеваний не отмечается. После осмотра пациентке был выставлен диагноз: «Мигрень без ауры. Шейный мышечно-тонический синдром».

Рекомендовано: 1. Фитнес, избегание провокаторов приступов, психологическая релаксация, водные процедуры, гимнастика на шейный отдел позвоночника и массаж воротниковой зоны. 2. В связи со снижением эффективности простых и комбинированных анальгетиков рекомендованы триптаны (Сумамигрен, 1 таблетка 50 мг при первых симптомах приступа). 3. Для профилактики приступов мигрени – метопролол в дозе 25 мг 2 р/сут в течение 4 месяцев.

Телефонный визит через 2 месяца после первичного осмотра: пациентка отметила эффективное лечение приступов мигрени: прием одной таблетки Сумамигрена 50 мг уже через 1 час после приема приводил к существенному уменьшению интенсивности головной боли и сопутствующих симптомов, а через 2–3 часа боль, как правило, полностью купировалась, восстанавливалось общее состояние пациентки. Два раза во время очень тяжелых приступов мигрени со рвотой через 4–5 ч после приема первой дозы пациентка вынуждена была принять повторную дозу Сумамигрена 50 мг. В связи с этим была дана рекомендация впредь при тяжелых приступах мигрени принимать Сумамигрен в дозе 100 мг.

Повторный осмотр через 4 месяца: в результате профилактического лечения метопрололом пациентка отметила снижение частоты приступов до 0–1 в месяц и эффективное купирование приступов Сумамигреном в дозе 50 или 100 мг.

Основные противопоказания для назначения Сумамигрена и других триптанов редко встречаются у больных М и связаны с их незначительным констрикторным действием на коронарные артерии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в том числе инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз), окклюзионные заболевания периферических сосудов, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Другие противопоказания: возраст до 18 лет и старше 65 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия, одновременный прием препаратов эрготамина, беременность и период лактации.

Сумамигр^{ен}

суматриптан 50 мг, 100 мг

Купирует приступы мигрени.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО!

- СКОРОСТЬ^{1,3}
- ДОСТУПНОСТЬ²
- УДОБСТВО³

**6 в упаковке
ТАБЛЕТОК**



Рег. Уд. № ЛС-001522

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сумамигрен - ЛС-001522
2. Данные IMS, май 2016, средняя розничная цена, рубли, в пересчете на 1 таблетку
3. Анализ стратегий фармакотерапии приступов мигрени, Г.Р. Табеева. Справочник поликлинического врача №2 2014, стр.12-13



На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

В заключение следует остановиться на общих принципах применения триптанов [1, 7, 18, 20, 27, 28]:

- 1) перед началом лечения следует предупредить пациента о возможности побочных эффектов; в числе наиболее частых – неприятное чувство сжатия в грудной клетке, обусловленное незначительным констрикторным действием триптанов на коронарные артерии;
- 2) ранний прием триптанов (в первые 30–40 мин) способствует более эффективному купированию приступа;
- 3) пациенты с М без ауры должны принимать триптан как можно раньше (при первых симптомах приступа М), а больные М с аурой – в конце фазы ауры или в начале болевой фазы;
- 4) при неэффективности одного триптана следует пробовать другие препараты этого класса;
- 5) сочетанное применение триптана и НПВС (например, суматриптан + напроксен) может быть более эффективным, чем монотерапия [1, 11];
- 6) триптаны показаны только для купирования мигренозной ГБ и неэффективны при других разновидно-

стях цефалгий, например при ГБН; поэтому при наличии у пациента нескольких форм ГБ важно, чтобы пациент отличал приступ М от других типов боли;

- 7) при назначении триптанов пациентам с частыми приступами М (6–8 и более в месяц) необходимо предупредить пациента о возможном риске лекарственного злоупотребления и развития лекарственно-индуцированной (триптановой) головной боли (ЛИГБ) и что лекарственный злоупотребление способствует учащению эпизодов ГБ, то есть хронизации М [3, 7, 15].

Таким образом, применение Сумамигрена позволяет не только купировать болевую фазу и сопутствующие симптомы приступа, но и быстро восстановить общее состояние пациента. Препарат наиболее эффективен у пациентов с медленным нарастанием интенсивности головной боли. Ранний прием Сумамигрена – в первые 30 мин приступа – позволяет предотвратить развитие сенситизации болевых структур, лежащих в основе хронизации мигрени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин А.В. НПВП и триптаны при мигрени: раздельно или вместе? *РМЖ. Неврология*, 2011, 19(2): 3-7.
2. Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Букт-Веди», 2016. 768 с.
3. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Т.Дж. Стайнер и соавт.: Практическое руководство для врачей; перевод с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: ООО «ОГИ. Рекламная продукция», 2010. 56 с.
4. Латышева Н.В. Современные правила лечения приступа мигрени – отказ от стереотипов. *Лечение заболеваний нервной системы*, 2011, 2(7): 21-27.
5. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1550н от 24 декабря 2012 г.
6. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения. В: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 424 с. (72-81 и 133-157 с.).
7. Осипова В.В. Противомигренозные средства. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (формуляр). Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 203-212.
8. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Эффективность Сумамигрена при его назначении в раннем и позднем периодах мигренозного приступа. *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2007, 8: 29-33.
9. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 622 с.
10. Филатова Е.Г. Терапия приступов мигрени. *РМЖ*, 2013, 21(16): 862-865.
11. Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*, 2005, 45: 983-991
12. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, Chernysh M, Osipova V, Tabeeva G, Yakhno N, Steiner TJ. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*, 2012, 32(5): 373-381.
13. Canadian Headache Society Guideline for Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2013, 40: 1-80.
14. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2009, 16: 968-981.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
16. Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol*, 2007, 20: 326-330.
17. Landy SH, McGinnis JE, McDonald SA. Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes. *Headache*, 2007, 47: 247-255.
18. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*, 2012, 13: S1–S29. DOI 10.1007/s10194-011-0402-9.
19. Scholpp J, Shellenberg R, Moeckesch B et al. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia*, 2004, 24: 918-924.
20. Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. British Association for the Study of Headache, 3rd edn. 2007: 1-52.
21. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Ес. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 1: 19-26.
22. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44: 1147-1157.
23. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
24. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2014. 336 с.
25. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дисс...докт. мед. наук, 2003, 250 с.
26. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*, 1994, 34: 319-328.
27. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). М.: МЕДпресс, 2011. 265 с.
28. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 622 с.
29. Halpern MT, Lipton RB, Cady RK et al. Costs and outcomes of early versus delayed migraine treatment with sumatriptan. *Headache*, 2002, 42: 984-999
30. Katsarava Z, Schneeweiss Kurth T, Kroener U et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 2004, 62: 788-790.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ

В статье представлены данные литературы о распространенности постинсультной депрессии, причинах возникновения, патогенезе, особенностях клинической картины и диагностики заболевания. Показано негативное влияние на процесс реабилитации после инсульта, качество жизни, соматическое здоровье больных, повышение риска смертности при возникновении депрессии у пациента, перенесшего инсульт.

Обоснованы преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС в лечении постинсультной депрессии, приведены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) о высокой безопасности, хорошей переносимости и эффективности сертралина. Обсуждаются возможности профилактики постинсультной депрессии.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, маскированная депрессия, антидепрессанты СИОЗС, сертралин, терапия постинсультной депрессии.

**E.G. FILATOVA, MD, Prof., First Moscow State Medical University named after Sechenov
POST-STROKE DEPRESSION**

The article is a review of literature on the prevalence of post-stroke depression, its causes, pathogenesis, clinical patterns and diagnosis of the disease. Depression has a negative effect on the process of post-stroke rehabilitation, quality of life, physical health of patients and increases the risk of death in patients after stroke.

The advantages of SSRI antidepressants in the treatment of post-stroke depression are demonstrated; there are results of randomized clinical trials (RCTs) of high safety, tolerability and efficacy of sertraline. Options for prevention of post-stroke depression are discussed.

Keywords: post-stroke depression, masked depression, SSRI antidepressants, sertraline, post-stroke depression therapy.

Среди причин смертности инсульт занимает третье место по частоте после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний. Инсульт также является наиболее частой причиной нарушения трудоспособности у людей среднего и пожилого возраста.

Важную роль в снижении смертности и инвалидизации от инсульта играют мероприятия, предотвращающие мозговую катастрофу: первичная и вторичная профилактика, а также эффективная реабилитация после инсульта. Профилактическая и реабилитационная терапия предполагают активное участие самого пациента в комплексе мероприятий по контролю факторов риска инсульта, изменению образа жизни, использованию мероприятий, направленных на уменьшение степени инвалидизации перенесших инсульт пациентов. Депрессия, возникающая и постинсультном периоде (постинсультная депрессия, ПД), оказывает негативное влияние на процесс реабилитации, качество жизни, соматическое здоровье больных, способствует манифестации сопутствующих психических заболеваний, прежде всего тревожных расстройств. ПД значительно ухудшает прогноз выживаемости: пациенты с ПД умирают в среднем в 3,5 раза чаще в течение 10 лет после инсульта, чем больные без симптомов депрессии. У пациентов с симптомами большой депрессии смертность в течение 15 мес. после инсульта в 8 раз выше, чем у больных без подобных симптомов [1, 8]. Таким образом, ПД является плохим прогностическим признаком и требует своевременной диагностики и лечения.

Взаимоотношения депрессии и инсульта обсуждались многими известными психиатрами и неврологами. Е. Kerpelin в 1921 г. писал, что депрессивное состояние возникает при атеросклеротическом поражении головного

мозга. По наблюдениям Е.Р. Bleuler, меланхолическое настроение после церебрального инфаркта может длиться месяцы, J. Babinski отмечал специфические эмоциональные нарушения при правополушарных поражениях. Термин ПД впервые предложен Labi в 1980 г. Широкое использование нейровизуализационных методов, объективизирующих аффективные и когнитивные нарушения методик у пациентов, перенесших инсульт, применение антидепрессантов в комплексной реабилитационной терапии подтвердили коморбидную связь депрессии с цереброваскулярной патологией.

Несмотря на всю важность своевременного выявления и лечения ПД, это состояние часто остается нераспознанным, и лишь в 10% случаев назначается адекватное лечение. По мнению ряда авторов, диагностика и лечение ПД остается одной из наименее исследованных тем [1].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПД

По обобщенной оценке Hackett et al. [2], распространенность ПД составляет примерно 33%. Это на практике означает, что каждый третий больной, перенесший инсульт, имеет депрессию.

ПД чаще возникает у женщин. К факторам риска ее развития относят психические нарушения (в анамнезе тревога и/или депрессия), когнитивные нарушения и высокий уровень образования. Факторами риска ПД у мужчин является степень инвалидизации и нарушения социальной адаптации [1, 6].

У пациентов, перенесших инсульт, чаще отмечается депрессия легкой степени выраженности (77%), реже (20%) – средней степени тяжести, что носит название

малой депрессии и только в отдельных наблюдениях (не более 3%) – тяжелая депрессия («большая депрессия») [3]. Слабая или умеренная степень депрессивных расстройств, субсиндромальные депрессивные состояния, атипичные или соматизированные виды ПД значительно затрудняют диагностику. В таких случаях больные не жалуются на сниженное настроение. Депрессивные жалобы могут быть слабо представлены или скрыты за многочисленными мотивационными (нарушения сна и/или аппетита), соматическими (хроническая боль) и вегетативными проявлениями, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией.

Примерно у половины больных депрессия длится более полугода [3], при этом ее длительность зависит от локализации инсульта. В течение 6 мес. депрессивная симптоматика сохранялась у 82% пациентов с инсультом в бассейне средней мозговой артерии и только у 20% с очагом в вертебробазиллярном бассейне. Через 1 год симптоматика полностью регрессировала у всех больных с инсультом в вертебробазиллярном бассейне, но сохранялась у 62% пациентов, перенесших инсульт в бассейне средней мозговой артерии [4].

Частота ПД несколько отличается в остром, раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. По данным A. Berg с соавторами, она максимальна в первые 3–6 мес. после инсульта, а затем уменьшается на 50% в год [5]. Из 100 больных, которых наблюдали в течение 18 месяцев с момента развития инсульта, в первые 2 месяца симптомы ПД обнаруживались у 46 человек, а через 1 год они впервые возникли лишь у 12 пациентов. ПД, развившаяся в первые 3 месяца после инсульта, называют ранней, она чаще наблюдается у женщин; поздней ПД в основном страдают мужчины [5]. В других исследованиях показано, что депрессия может появиться сразу после инсульта, но обычно возникает через несколько месяцев, пик заболеваемости приходится на 6–12-й месяцы с момента развития заболевания [1,6].

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПД

В течение многих лет ПД трактовалась как эмоциональная реакция больного на перенесенное заболевание (инсульт), т. е. носила нозогенный характер. В формировании такого рода депрессивной симптоматики принимают участие ряд психологических, социальных, личностных и биологических факторов. Среди психических факторов следует отметить преморбидные особенности личности, а также отношение пациента к собственному заболеванию. Определенную роль играет семантика диагноза «инсульт» и опасность для жизни, с которой он ассоциируется. С депрессией после инсульта также связаны такие факторы, как речевые проблемы, социальная изоляция, плохое функциональное состояние. Так, хорошо известно, что ПД чаще развивается у пациентов, перенесших инсульт и оказавшихся в одиночестве или социальной изоляции, лишенных привычных контактов с коллегами по работе, членами своей семьи. Цереброваскулярная патология обуславливает значительное ограничение физической

активности пациента, что во многом определяется двигательным дефектом. Во многих исследованиях были отмечены выраженные корреляции степени выраженности депрессивных проявлений с уровнем повседневной физической активности пациентов. При этом было показано, что у больных с инсультом частота депрессии составляет 45% против 10% у пациентов с ортопедической патологией, имеющих сходную степень физической дезадаптации [1].

ПД может иметь органическую природу и определяться локализацией мозгового поражения. Большинство авторов в настоящее время полагают, что частота и выраженность депрессии значительно выше при локализации инсульта в лобной доле и базальных ганглиях левого полушария, чем при поражении других областей левого или правого полушария. При повреждении левого полушария возможно более раннее развитие депрессии. Также известно, что характер инсульта (геморрагический или ишемический) не имеет значения с точки зрения выраженности и частоты ПД [1, 8].

После сосудистой катастрофы может усугубиться и предшествующая инсульту психическая патология. Таким образом, инсульт может выступать в качестве провоцирующего депрессию фактора. В этой связи обсуждаются генетические предпосылки к развитию депрессии после инсульта. Отмечено, что у больных с ПД часто обнаруживаются изменения гена, ответственного за транспорт серотонина. Взаимодействие генетических и анатомических (повреждение определенных зон мозга при инсульте) факторов может играть ведущую роль в развитии депрессивного расстройства [9].

Анализируя причины депрессии у пациента, перенесшего инсульт, не следует также забывать, что депрессия может быть ответом на лекарственную терапию [8]. Медикаментозные средства, влияя на нейромедиаторные процессы в ЦНС, могут вызывать депрессию. Перечень этих препаратов велик (рис. 1), и многие из них используются при лечении цереброваскулярных заболеваний. Отмена или замена лекарственного препарата приводит в этих случаях к обратному развитию депрессивной симптоматики. Поэтому анализ проводимой фармакотерапии и динамики возникновения депрессивной симптоматики должен быть проведен в каждом отдельном случае.

Итак, ПД носит сложный характер. Она может возникать как реакция на болезнь (инсульт), т. е. являться нозо-

Рисунок 1. Лекарственные препараты, провоцирующие развитие депрессии

- Гипотензивные средства (резерпин и его производные, клинидин, метилдоп, некоторые бета-блокаторы и антагонисты кальция)
- Кортикостероиды
- Препараты с антиконвульсантным действием (клоназепам, барбитураты)
- Сердечные гликозиды из группы наперстянки, прокаинамид
- Антибиотики (цикloserин, гризеофульвин)
- Бензодиазепины при длительном применении

генной. Сосудистая катастрофа также может носить вторичный органический характер в результате поражения определенных областей головного мозга либо быть реакцией на проводимую лекарственную терапию. Кроме того, сосудистая катастрофа может играть роль пускового фактора у лиц с наследственно обусловленными депрессивными проявлениями. У ряда пациентов может иметь значение сразу несколько причин (рис. 2).

Рисунок 2. Причины депрессии у больных, перенесших инсульт

- Нозогенная депрессия (реакция на болезнь)
- Органическое поражение головного мозга
- Инсульт усугубляет имевшуюся ранее психическую патологию
- Эффект лекарственных препаратов
- Смешанные причины

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПД

В клинической картине ПД преобладают апатия, агедония (неспособность к ощущению удовольствия), мотивационные и вегетативные нарушения. Редко отмечаются психотические расстройства и симптомы ажитации. Как было сказано выше, ПД может протекать как в виде большой, так и чаще малой депрессии. Кроме того, характерен переход большой депрессии в малую, что редко отмечается у пациентов психиатрических клиник.

Наиболее часто ПД имеет форму астенической депрессии, для которой наряду со сниженным фоном настроения характерны явления общей слабости, раздражительности, слезливости, быстрой истощаемости, слабодушия. Кроме того, могут отмечаться психомоторная заторможенность, нарушение концентрации внимания, рассеянность, забывчивость, неспособность сосредоточиться. Характерным является сочетание сниженного фона настроения с множеством психосоматических и психовегетативных симптомов. У ряда пациентов жалобы на сниженный фон настроения вовсе отсутствуют, а в клинической картине преобладают психовегетативные симптомы. В таких случаях можно предполагать наличие атипичной, или маскированной, депрессии. Чаще всего больные предъявляют жалобы на несистемные головокружения в виде неустойчивости, головные боли по типу головных болей напряжения, ощущение тяжести в голове, боли в области сердца, шум или звон в ушах, а также сердцебиение, гипервентиляционные расстройства в виде нехватки воздуха, инспираторной одышки и др. Клиническое неврологическое и параклиническое обследование, как правило, не подтверждает связи перечисленных жалоб с основным заболеванием – инсультом и сопутствующими соматическими страданиями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и др.). В таких случаях целесообразно проведение специального психологического тестирования пациента или превентивного лечения антидепрессантами. Наблюдение за динамикой перечисленных соматических

и вегетативных симптомов в течение суток (наличие выраженных суточных колебаний самочувствия с улучшением к вечеру), их связь с эмоциональным состоянием, усугубление в одиночестве и социальной изоляции, а также положительная динамика в результате психотерапевтического или психофармакологического лечения подтверждает наличие депрессии.

Депрессивной патологии после инсульта часто сопутствует тревога и фобические расстройства, в частности агорафобия. Пациенты боятся быть оставленными, часто появляется страх повторного инсульта, смерти. Известно, что в остром периоде инсульта преобладают тревожные нарушения, в то время как депрессия формируется позже. Женщины и более молодые пациенты особенно склонны к тревоге после инсульта.

После перенесенного инсульта депрессия и деменция часто отмечаются у одного и того же пациента. Отмечено, что при отсутствии депрессии в течение шести месяцев после инсульта у пациентов наблюдается улучшение показателей по краткой шкале оценки психического статуса, в то время как у пациентов с депрессией этого не происходит. Известно также влияние антидепрессантов на улучшение когнитивных функций у больных ПД. По-видимому, ПД и деменция имеют общие патогенетические механизмы и тесно связаны. Этот является важным фактором, который необходимо учитывать при разработке комплексных реабилитационных программ для больных с инсультом (рис. 3).

Рисунок 3. Клинические особенности постинсультной депрессии

- Астеническая депрессия
- Маскированная депрессия
- Тревожные и фобические расстройства в остром периоде
- Коморбидность депрессии и деменции

ДИАГНОСТИКА ПД

После инсульта особенно тяжело диагностировать депрессию при затруднении контакта с больным из-за афазии. Печальное выражение лица из-за слабости лицевой мускулатуры, насильственный плач при псевдобульбарном параличе, плач из-за эмоциональности или фрустрации, апатия при поражении правого полушария, а также утрата эмоционального звучания голоса при разговоре (апросодия) могут быть ошибочно приняты за депрессию.

Большие сложности могут также возникать и при психологическом тестировании пациентов, перенесших инсульт. Для диагностики ПД используются относительно простые диагностические тесты: шкалы Бека, Цунга, Гамильтона и др. Разработана специальная шкала для диагностики депрессивного расстройства у больного, перенесшего инсульт (Post stroke depression scale). К сожалению, ответы больных с проблемами общения и когнитивными нарушениями часто замедленны и неполны, поэтому ни один из методов не является достаточно чувствительным и специфичным, чтобы быть рекомендованным как

абсолютно достоверный для клинической практики. Зачастую врачу приходится ориентироваться на такие симптомы, как недостаточный эффект от реабилитационной терапии, снижение аппетита, снижение массы тела, плохой сон с ранними пробуждениями. Нередко требуется консультация психиатра или психолога, а также возможно назначение пробного курса терапии антидепрессантами.

ПАТОГЕНЕЗ ПД

Первой гипотезой, объясняющей возникновение депрессии после инсульта, была психогенная теория, согласно которой депрессия рассматривалась как психическая реакция на возникающий в результате заболевания физический недостаток. Так, было выявлено, что риск развития ПД коррелирует не столько с тяжестью инсульта, сколько с тяжестью функциональных ограничений (тяжестью психотравмирующей ситуации), которые он вызывает [10]. Кроме того, отмечено, что благоприятная обстановка вокруг больного в остром периоде инсульта (раннее начало реабилитационных мероприятий) снижает частоту депрессий [14].

В патогенезе ПД большое значение имеет снижение содержания моноаминов – серотонина и норадреналина. Поражение при инсульте серотонинергических путей, идущих от каудального и дорсального ядер шва к гипоталамусу, миндалевидному комплексу, полосатому телу, гиппокампу и коре больших полушарий, вызывает снижение уровня серотонина во многих отделах головного мозга. В определенной степени это подтверждается уменьшением содержания метаболитов моноаминов в цереброспинальной жидкости, а также изменением реактивности моноаминовых рецепторов в левой височной области. Наиболее распространена серотониновая гипотеза, и именно она подтверждена данными позитронной эмиссионной томографии [11]: у больных с поражением левого полушария в неповрежденном полушарии происходило повышенное связывание лиганда NMSP ([3-N-11 C]-метилспиперона) с серотониновыми рецепторами 2-го типа.

Наряду с моноаминовой теорией ПД, в последнее время все большее обоснование получает иммунно-биохимическая гипотеза, согласно которой инсульт вызывает повышенную выработку провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка и провоспалительные цитокины – интерлейкин 1; 6; 8 и 18, фактор некроза опухолей), которые ингибируют индоламин-2,3-диоксигеназу (участвующую преимущественно в синтезе серотонина), тем самым тормозя синтез нейромедиаторов, а также вызывают нейропластические изменения в областях мозга, ответственных за возникновение депрессии (фронтальная кора, миндалина, гиппокамп) [12, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ПД

В терапии ПД показали эффективность различные средства и методы: антидепрессанты, психостимуляторы, электросудорожная терапия (особенно при лекарственной непереносимости и тяжелой, рефрактерной к лече-

нию депрессии), транскраниальная магнитная стимуляция, когнитивно-поведенческая психотерапия.

Наиболее патогенетически оправданным является назначение антидепрессантов, что доказано во многих плацебо-контролируемых исследованиях [6, 7]. Использование антидепрессантов может улучшить не только эмоциональное состояние, но и когнитивные функции, привести к более быстрому и существенному восстановлению утраченных неврологических функций, улучшить качество жизни [7, 8].

Основным правилом при выборе антидепрессанта для пациента с неврологической патологией является хорошая переносимость и безопасность препарата. Назначение антидепрессантов пожилым больным, перенесшим инсульт, сопряжено с высокой вероятностью осложнений из-за имеющихся сочетанных заболеваний и приема других лекарственных средств [8]. Многим больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется назначать трициклические антидепрессанты из-за их возможных побочных эффектов, обусловленных альфа1-адренергическим блокирующим (ортостатическая гипотензия), антихолинергическим (задержка мочи, запор, аритмия), гистаминергическим (седативное действие, ухудшение когнитивных функций) действием. Поэтому в настоящее время при ПД чаще используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [8].

Метаанализ эффективности и переносимости 12 наиболее популярных антидепрессантов, проведенный в 2009 г., показал, что наилучшую переносимость имеют эсциталопрам и сертралин [15].

Сертралин – мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина. Сертралин избирательно угнетает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами. Подавление активности обратного захвата серотонина повышает серотонинергическую передачу. Хорошая переносимость препарата обусловлена очень слабым влиянием на обратный захват норадреналина и дофамина, он не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотониновым (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂), дофаминовым, гистаминовым, гамма-аминомасляным, бензодиазепиновым и адренергическим рецепторам; не ингибирует моноаминооксидазу. Сертралин обладает сбалансированным механизмом действия, не вызывая как стимулирующего, так и седативного воздействия. В отличие от трициклических антидепрессантов, характеризуется низким риском развития кардиотоксических реакций, что особенно важно у пациентов, перенесших инсульт; не увеличивает массу тела, а у некоторых пациентов она даже снижается. Начальный антидепрессивный эффект развивается в течение 7–14 дней регулярного приема препарата и достигает максимума через шесть недель.

Сертралин – наиболее хорошо изученный антидепрессант у пациентов с ИБС, а также у лиц пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Он является, согласно заключению недавно опубликованного метаанализа, одним из самых эффективных антидепрессантов у пожилых [17]. Кроме того, это – единствен-

ный антидепрессант, последствия лечения которым кардиологических пациентов были прослежены на протяжении 10 лет. Результаты 10-летнего наблюдения за участниками исследования SADHART показали, что у пациентов с ремиссией депрессии наблюдалось значительное улучшение физических функций, социального функционирования и качества жизни [18]. Благоприятное влияние сертралина на сердечно-сосудистую систему обусловлено его антитромбоцитарным и противовоспалительным действием, улучшением функции эндотелия и угнетением активности симпатической нервной системы [19].

Эффективность и безопасность сертралина показана при ПД. Murray V et al. опубликовали результаты исследования 123 пациентов с ПД из 4 шведских инсультных центров. Была показана высокая эффективность сертралина в отношении как большой, так и малой депрессии и хорошая переносимость препарата [20].

Недавно опубликованы результаты российского исследования, целью которого являлось изучение особенности депрессивных расстройств и нарушений сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и оценка эффективности комплексной реабилитационной программы, включающей применение сертралина. В исследовании 109 пациентов в раннем восстановительном периоде было убедительно показано, что включение в реабилитационную программу пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, адекватной фармакотерапии с назначением сертралина (50–150 мг/сут) в комплексе с немедикаментозными методами лечения приводит к значительному улучшению реабилитационного прогноза и качества жизни пациента [21].

Учитывая высокую частоту депрессии у пациентов, перенесших инсульт, проводятся исследования, посвященные профилактике ПД. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований по профилактике ПД показали неоднозначные результаты. Palomäki et al. [22] использовали миансерин (60 мг) против плацебо в течение 18 месяцев и не получили достоверной разницы по частоте и интенсивности ПД. Rasmussen с соавторами проводили профилактику с помощью сертралина против плацебо 137 пациентам после инсульта без депрессии. В группе пациентов, получавших сертралин 12 месяцев, депрессия возникала реже (10%), чем в группе плацебо (30%), однако эти данные были статистически не достоверны из-за малого числа пациентов, окончивших исследование [23]. Almeida et al. [24] также проводили профилактику ПД с помощью сертралина в течение 24 недель и не получили достоверной разницы по сравнению с группой плацебо. Однако в исследовании с эсциталопрамом Robinson, где участвовало 176 пациентов без депрессии, было показано достоверно меньшее возникновение ПД в группе пациентов, принимавших антидепрессант [25].

Таким образом, ПД возникает почти у каждого третьего пациента, перенесшего инсульт, она плохо диагностируется и редко правильно лечится. Однако предупреждение и лечение депрессии может существенно улучшить процесс реабилитации и повысить качество жизни больного и даже уменьшить смертность от этого заболевания. Одним из наиболее часто используемых препаратов, показавших клиническую эффективность при ПД и – что наиболее важно – хорошую переносимость и безопасность, является сертралин.



ЛИТЕРАТУРА

1. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. М.: Литтерра, 2007, 159 с.
2. Hackett ML, Yapa C, Parag V et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330-40.
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 593-615.
4. Starkstein SE, Robinson RG, Berther ML et al. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*, 1988, 11: 375-87.
5. Berg A, Palomäki H. Poststroke depression. An 18-month follow-up. *Stroke*, 2003, 34: 138-43.
6. Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
7. Lökk J, Delbar A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6: 539-49.
8. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврол. нейропсихиатр и психосом.*, 2009, 2: 9-13.
9. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18: 96-9.
10. Landreville P, Desrosiers J, Vincent C, Verreault R, Boudreau V. BRAD Group. The role of activity restriction in poststroke depressive symptoms. *Rehabil Psychol*, 2009, Aug, 54(3): 315-322.
11. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF. PET imaging of cortical 52 receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*, 1988, 145: 937-943.
12. Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Crewther DP. Inflammation and depression: why post-stroke depression may be the norm and not the exception. *International Journal of Stroke*, 2011, 6(2): 128-135.
13. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunology*, 2007, 184(1-2): 53-68.
14. Sorbello D, Dewey HM, Churilov L, Thrift AG, Collier JM, Donnan G, Bernhardt J. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(4): 378-383.
15. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Julian PT, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373: 746-758.
16. Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM et al. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52: 86-92.
17. Thorlund K, Druyts E, Wu P et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1002-1009.
18. Xiong GL, Fuzat M, Kuchibhatla M et al. Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported outcomes from the SADHART-CHF trial. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 688-692.
19. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circul*, 2003, 108: 939-944.
20. Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*, 2005 Jun, 66(6): 708-16.
21. Костенко Е.В., Энеева М.Е., Бобырева С.Н. Антидепрессанты в комплексной терапии депрессивных расстройств и нарушений сна в постинсультном периоде. *Медицинский алфавит*, 2015, 2(19): 19-24.
22. Palomäki H, Kaste M, Berg A, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(4): 490-494.
23. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*, 2003, 44(3): 216-221.
24. Almeida OP, Waterreus A, Hankey GJ. Preventing depression after stroke: results from a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(7): 1104-1109.
25. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299(20): 2391-2400.

ИНСОМНИЯ

В статье приведены современное определение и классификация инсомнии, диагностические критерии расстройства, рассмотрены представления о патофизиологии этого состояния. Обсуждается использование в лечении инсомнии препаратов разных фармакологических групп.

Ключевые слова: инсомния, патогенез, доксиламин, мелатонин.

K.N. STRYGIN, PhD in medicine, M.G. POLUEKTOV, PhD in Medicine
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
INSOMNIA

The article tells about the current understanding and classification of insomnia, the diagnostic criteria and pathophysiology of the disorder. Different pharmacological groups of drugs used in the treatment of insomnia are discussed.

Keywords: insomnia, pathogenesis, doxylamine, melatonin.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3), опубликованной в 2014 г. [1], инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности.

Для постановки диагноза инсомнии должны присутствовать все нижеприведенные критерии (табл. 1).

Согласно определению и диагностическим критериям можно выделить три основных признака, необходимых для постановки диагноза этого состояния.

Первый – наличие одного или нескольких нарушений сна (пресомнических, интрасомнических, постсомнических) (рис. 1).

Пресомнические расстройства включают нарушение засыпания, формирование патологических ритуалов отхода ко сну, «боязнь постели», «страх не заснуть» и т. д. В норме время засыпания у детей и подростков не превышает 20 мин, у взрослых – 30 мин. У больных инсомнией оно может увеличиваться до 2 ч и более, при этом часто регистрируются многочисленные короткие эпизоды 1-й и 2-й стадий сна с последующими пробуждениями.

Интрасомнические расстройства – частые ночные пробуждения, после которых больному трудно заснуть, что приводит к увеличению времени бодрствования внутри сна, увеличению представленности поверхностных стадий сна и редукции глубоких (дельта сна). Показателем наличия интрасомнического расстройства может служить время бодрствования внутри сна, превышающее 30 мин.

Постсомнические расстройства – ранние утренние пробуждения, приводящие к сокращению времени сна (как минимум на 30 минут от желаемого). При этом необходимо учитывать время отхода ко сну и общее время сна – менее 6,5 ч.

Больные инсомнией могут предъявлять жалобы как на одно из перечисленных расстройств, так и на несколько, причем преобладающий симптом может со временем меняться.

Необходимо учитывать, что для пациентов с инсомнией, в отличие от здоровых людей, характерно субъективно переоценивать длительность засыпания и количество пробуждений и недооценивать продолжительность своего сна по отношению к объективным показателям полисомнографии. Это несоответствие может быть связано с физиологическим гипервозбуждением и быть одним из основных признаков инсомнии.

Второй необходимый признак для постановки диагноза инсомнии – достаточное время и соответствующие условия для полноценного сна. Этот неприменимо к людям, которые сознательно ограничивают себя во сне или же в силу различных обстоятельств не имеют возможности спать в комфортных условиях нужное время.

Необходимо учитывать, что для пациентов с инсомнией, в отличие от здоровых людей, характерно субъективно переоценивать длительность засыпания и количество пробуждений и недооценивать продолжительность своего сна по отношению к объективным показателям полисомнографии

Третий признак – нарушения ночного сна должны отражаться на качестве последующего бодрствования человека: эмоциональном состоянии, физической активности, когнитивных функциях и т. д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСОМНИИ

Распространенность хронической инсомнии в общей популяции составляет примерно 10%, а преходящие симптомы нарушений сна выявляются намного чаще (у 30–35% людей в общей популяции). Хроническая

инсомния в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Более подвержены этому расстройству лица с низким социально-экономическим статусом, не работающие или работающие по сменному графику. Инсомния может дебютировать в любом возрасте, но чаще диагностируется у пожилых людей, чаще в связи и наличием сопутствующих заболеваний и возрастных изменений сна.

В настоящее время получены убедительные доказательства, что инсомния может иметь наследственный характер [2]. Так, распространенность инсомнии выше среди монозиготных близнецов по сравнению с dizиготными. У лиц, находящихся в первой степени родства, инсомния развивается от 35% до 55% случаев, что гораздо больше, чем в общей популяции. Эти ассоциации оказываются более сильными при наследовании по материнской линии.

Предполагается, что уязвимость для развития стрессиндуцированных нарушений сна может быть генетически обусловленной и наследуется у 29% женщин и 43% мужчин. Жизненные события у таких людей могут повышать активность стресс-регуляторных систем (т. е. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси). Эти изменения, в свою очередь, способны вызвать долговременные изменения в структурах головного мозга, таких как гиппокамп. Гиппокамп является особенно пластичной областью мозга, уязвимой для стресса и связанных с ним медиаторов. Повторное воздействие стресса способно изменять нейрогенез в этом образовании, что является провоцирующим фактором для развития хронической инсомнии.

Однако стоит отметить, что в развитии инсомнии у родственников, помимо генетической предрасположенности, также необходимо учитывать влияние среды обитания, наличие усвоенного поведения (например, наблюдения за поведением родителей), психопатологических черт личности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСОМНИИ

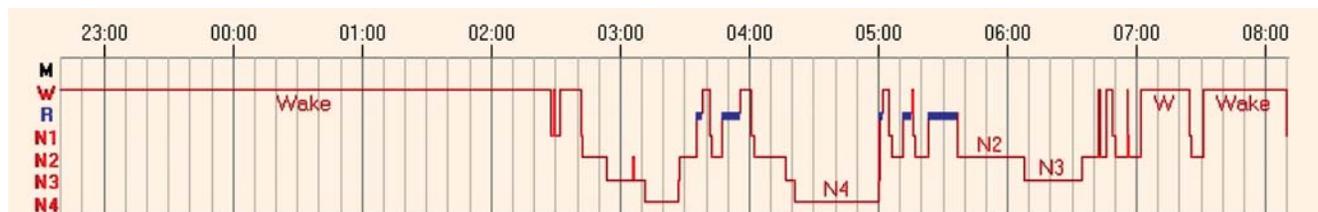
Показано, что, что при инсомнии выявляются признаки повышенного возбуждения в когнитивно-эмоциональной, поведенческой сферах, а также на вегетативном или центральном уровнях нервной системы [2]. Это проявляется увеличением частоты сердечных сокращений и

Таблица 1. Диагностические критерии инсомнии по МКРС-3

А. Пациент или его близкие отмечают одно или более из следующего	
1	Трудности при засыпании (инициации сна)
2	Трудности поддержания сна (частые пробуждения)
3	Окончательное пробуждение ранее желаемого времени
4	Нежелание (сопротивление) спать по соответствующему графику
5	Нарушения сна без участия родителей или другого человека
В. Наличие одной или нескольких из следующих проблем в течение дня, связанных с нарушением ночного сна	
1	Усталость, общее недомогание
2	Нарушение внимания, концентрации, или ухудшение памяти
3	Нарушения в социальных, семейных отношениях, появление трудностей в работе или обучении
4	Нарушение настроения, раздражительность
5	Дневная сонливость
6	Поведенческие проблемы (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия)
7	Снижение мотивации, энергичности, инициативности
8	Подверженность ошибкам, несчастным случаям
9	Неудовлетворенность и беспокойство по поводу своего сна
С. Вышеперечисленные жалобы не могут быть объяснены недостаточным временем или некомфортными условиями места, отведенными для сна	
D. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы наблюдаются не менее трех раз в неделю	
E. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы присутствуют в течение более трех месяцев (для хронической инсомнии)	
F. Проблемы сна и бодрствования нельзя объяснить наличием другого расстройства сна	

вариабельности сердечного ритма, усилением метаболизма в течение суток, увеличением температуры тела, повышением уровня секреции адренокортикотропного гормона и кортизола (основных медиаторов реакции на стресс), особенно в вечернее время, увеличением высокочастотной электроэнцефалографической активности во

Рисунок 1. Пример гипнограммы больного инсомнией



На рисунке представлена гипнограмма больного инсомнией. Общее время сна составило 4 часа 14 минут. Время засыпания – 228 мин. Количество пробуждений – 11. Время бодрствования внутри сна 55,5 мин.

время медленного сна и свидетельствует о повышенной активности симпатической нервной системы и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси во время сна и бодрствования. Предполагается, что физиологическая дисрегуляция этих систем и является основной причиной развития инсомнии.

С помощью методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография и др.) было выявлено, что у больных инсомнией, по сравнению со здоровыми, во 2-й стадии сна повышена активность в следующих областях мозга (рис. 2): восходящей ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе, мозжечковой миндалине, гиппокампе, островковой и передней части поясной извилины и префронтальной коре головного мозга. Этот факт позволяет предположить, что гиперактивность и возбуждение этих структур (так называемого «эмоционального мозга»), ответственных за регуляцию эмоциональных и когнитивных функций, являются одними из патофизиологических факторов в развитии инсомнии. На рисунке показано расположение структур мозга и изменения в них, которые могут быть вовлечены в патогенез развития инсомнии; заметим, что изменения выявлены с помощью различных методов нейровизуализации: гиппокамп (желтый), миндалина (красный), таламус (светло-зеленый), голова хвостатого тела (темно-зеленый), передняя поясная извилина (светло-голубой), лобная кора головного мозга (темно-синий).

МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА ИНСОМНИИ

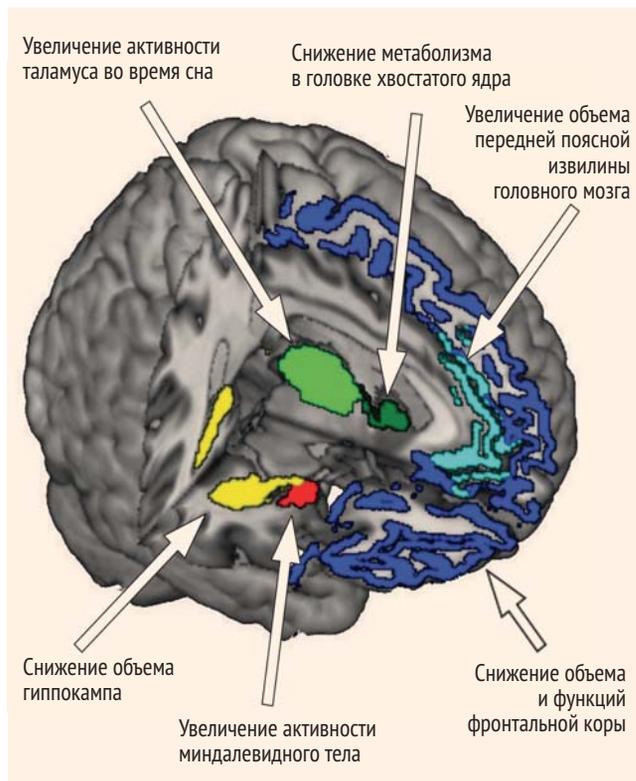
Существует около десяти различных моделей патогенеза инсомнии [3]. Наиболее известной и признанной является модель, предложенная в 1987 г. А. Шпильманом, – модель ЗП. Она основана на взаимодействии трех факторов, участвующих в развитии и хронификации инсомнии: предрасполагающих (predisposing), провоцирующих (precipitating) и поддерживающих (perpetuating). В дальнейшем к этим факторам был добавлен четвертый – условный, или павловский, рефлекс (павловское кондиционирование), возникающий на обстоятельства, предшествующие укладыванию, – модель 4П (рис. 3).

Модель ЗП основана на взаимодействии трех факторов, участвующих в развитии и хронификации инсомнии: предрасполагающих (predisposing), провоцирующих (precipitating) и поддерживающих (perpetuating)

Предрасполагающие факторы включают в себя биологические (генетическую предрасположенность, этиологические факторы, повышение скорости метаболизма, тонуса симпатической нервной системы и т. д.), психологические (особенности личности, повышенная тревожность и т. д.), социальные и поведенческие.

Основным провоцирующим фактором является стрессовое воздействие. К поддерживающим факторам относятся эмоциональную и соматическую гиперактивацию, возникающую вследствие хронификации стресса, форми-

Рисунок 2. Структуры, участвующие в развитии инсомнии, по результатам нейровизуализационных методов исследования



рование дисфункциональных представлений о сне и поведенческих реакций (увеличения времени в постели), нарушение ассоциаций между постелью и сном. Вследствие взаимодействия этих факторов приводит к развитию хронической инсомнии.

ДИАГНОСТИКА ИНСОМНИИ

Инсомния – это клинический диагноз, основывающийся на жалобах, данных опроса и осмотра больного. Дополнительно можно использовать различные анкеты и опросники, позволяющие оценить выраженность нарушений сна, сопутствующие инсомнии синдромы, дневную сонливость, например Питсбургский индекс качества сна, индекс тяжести инсомнии, Эпвортскую шкалу сонливости и др. Однако необходимо учитывать, что результаты этих тестов являются субъективными и могут значительно отличаться от реальности.

Показаниями для проведения объективных методов исследования (полисомнографии, множественный тест латентности сна) при инсомнии являются:

- Подозрение на наличие нарушений дыхания или периодических движений конечностей во время сна.
- Наличие нарушений сна, сопровождающихся чрезмерной дневной сонливостью для исключения нарколепсии.
- Резистентность симптомов инсомнии при длительном адекватном лечении для исключения сопутствующих расстройств сна.

■ Подозрение на наличие нарушения восприятия сна (парадоксальной инсомнии), когда пациент жалуется на длительное полное отсутствие сна или очень короткий сон, неэффективность снотворных средств при отсутствии дневной сонливости.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНСОМНИИ

По сравнению с предыдущей Международной классификацией расстройств сна (МКРС-2) в последней редакции (МКРС-3) произошли значительные изменения в классификации инсомнии с точки зрения ее концептуальной основы.

Многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов

В предыдущей версии МКРС инсомния рассматривалась с позиции первичного и вторичного расстройства, связанного с лежащим в его основе психическим, соматическим заболеванием, а также злоупотреблением психоактивными веществами.

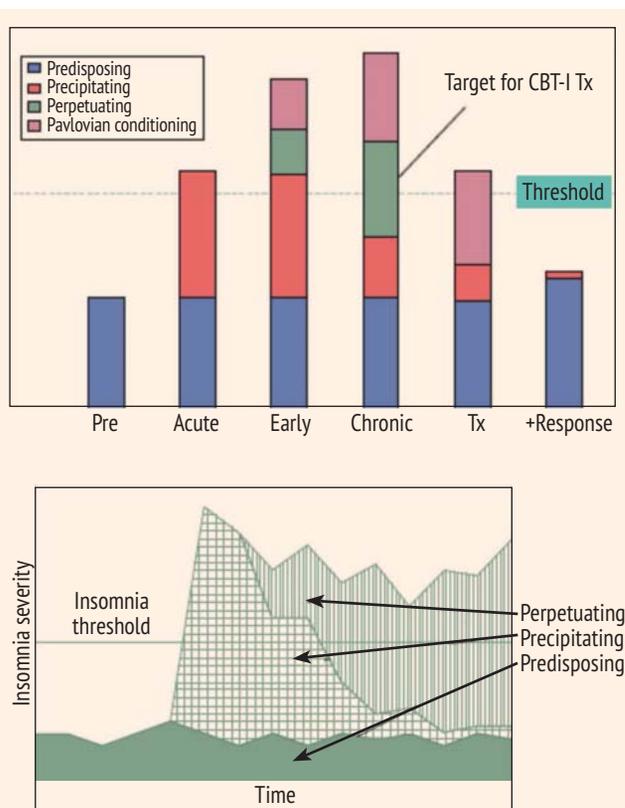
Выделяли следующие клинические формы первичной инсомнии:

1. **Психофизиологическая инсомния.** Характеризуется повышенным возбуждением перед сном, психологическими нарушениями, наиболее характерным из которых является формирование «боязни сна». При этом соматизированное напряжение нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается заставить себя скорее уснуть, что приводит к усугублению нарушений сна и усилению беспокойства на следующий вечер.
2. **Идиопатическая инсомния.** Нарушения сна при этой форме инсомнии отмечаются с детского возраста без длительных ремиссий. Учитывая раннее начало, стабильность в течение всей жизни, это расстройство, как полагают, возникает из-за генетически детерминированных или врожденных aberrаций в сомногенных системах мозга.
3. **Парадоксальная инсомния.** При этой форме инсомнии пациент утверждает, что «спит очень мало» или «не спит совершенно», однако при проведении объективного исследования выявляется наличие сна в количестве, превышающем субъективно ощущаемое. В этом случае основным симптомообразующим фактором является нарушение восприятия собственного сна, связанное, прежде всего, с особенностями ощущения времени в ночное время. Периоды бодрствования ночью хорошо запоминаются, а периоды сна, наоборот, амнезируются.
4. **Инсомния вследствие нарушения гигиены сна.** При этой форме инсомнии проблемы со сном возникают на фоне деятельности, приводящей к повышению активации в периоды, предшествующие укладыванию. Это

может быть употребление кофе, курение, физическая и психическая нагрузка в вечернее время или же другая активность, препятствующая инициации и поддержанию сна (укладывание в различное время суток, использование яркого света в спальне, неудобная для сна обстановка).

5. **Поведенческая инсомния детского возраста.** Возникает, когда у детей формируются неправильные ассоциации или установки, связанные со сном (например, потребность засыпать только при укачивании, нежелание спать в своей кровати), а при попытке их убрать или скорректировать проявляется активное сопротивление ребенка, приводящее к сокращению времени сна. Вторичные формы инсомнии включали следующие:
 1. **Инсомния при психических расстройствах.** 70% больных расстройствами невротического ряда имеют проблемы инициации и поддержания сна. Нередко нарушение сна выступает главным симптомообразующим радикалом, из-за которого, по мнению пациента, и развиваются многочисленные проблемы (головная

Рисунок 3. 3П- и 4П-модели патогенеза инсомнии



В нижней части рисунка показано схематическое представление динамики развития инсомнии. В верхней части представлен вклад каждого фактора и его влияние на клиническое течение инсомнии (Pre – наличие предрасполагающих факторов, Acute – реакция на острый стресс, Early – острая инсомния, Chronic – хроническая инсомния, Tx – ответ на лечение, +Response – ремиссия инсомнии, target for CBT-I Tx – мишень для КПТ). Пунктирной линией обозначено пороговое значение воздействия совокупности факторов, при превышении которого возникают нарушения сна.

Таблица 2. Некоторые наиболее часто употребляемые препараты разных химических групп, используемые в терапии инсомнии

Международное название	Доза, мг	Химическая группа	Период полувыведения, часы
Zolpidem	10	Имидазопиридин	2,4
Zopiclon	7,5	Циклопирролон	3,5–6
Zaleplon	10	Пиразолопиримидин	1
Clonazepam	2	Бензодиазепин	8–50
Phenazepam	1	Бензодиазепин	6–18
Lorazepam	2,5	Бензодиазепин	8–15
Nitrazepam	10	Бензодиазепин	26
Reladorm (Cyclobarbital + Diazepam)		Комбинированный препарат: барбитурат + бензодиазепин	
Melatonin	2–6	Индол	1
Doxylamin	15	Этаноламин	10–12
Diphenhydramine	2–50	Этаноламин	5–11
Amitriptylinum	12,5–25	Трициклический антидепрессант	10–26
Trazodon	25–150	Тиазолопиридин	7–15
Mirtazapin	7,5–30	Тетрациклический антидепрессант	20–40
Mianserin	7,5–30	Тетрациклический антидепрессант	21–61
Quetiapine	25–250	Атипичный нейролептик	7
Gabapentin	100–900	Производное гамма-аминомасляной кислоты	5–9
Pregabalin	150–300	Производное гамма-аминомасляной кислоты	5–7

- боль, усталость, сердцебиение, ухудшение зрения и т. д.) и ограничивается социальная активность.
2. *Инсомния при соматических заболеваниях.* Проявления многих болезней внутренних органов или нервной системы сопровождаются нарушением ночного сна, особенно при наличии сопутствующих болевых и дискомфортных симптомов, возникающих в вечернее и ночное время.
 3. *Инсомния, связанная с приемом лекарственных препаратов или других субстанций.* Наиболее частой причиной этой инсомнии является злоупотребление снотворными препаратами и алкоголем. При этом отмечается развитие синдрома привыкания – потребность в увеличении дозы препарата для получения того же клинического эффекта и зависимости – развитие синдрома отмены при прекращении приема препарата или уменьшении его дозы.

Однако многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов. Учитывая общность патогенетических механизмов и методов терапии, в настоящее время инсомнию предложено рассматривать как самостоятельное заболевание, коморбидное другим.

В МКРС-3 сейчас выделяют три клинические формы инсомнии:

1. Хроническая инсомния (длительность более 3 месяцев).
2. Острая инсомния (длительность менее 3 месяцев).
3. Инсомния неуточненная (временный диагноз).

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Несмотря на значительные достижения в понимании нейробиологии сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой [2]. 40% пациентов с хронической инсомнией не достигают стойкой ремиссии симптомов.

В настоящее время, вне зависимости от формы инсомнии, методом выбора в лечении является применение методик когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики. Механизм действия КПТ согласуется с нейробиологическими моделями развития инсомнии. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КПТ, особенно при хронической инсомнии, равна по эффекту фармакотерапии.

Из лекарственных средств в терапии инсомнии наиболее часто используют препараты бензодиазепинового ряда и агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, они являются безопасными и эффективными при краткосрочном применении и показаны для лечения острой инсомнии. Однако их применение существенно ограничено возможностью развития толерантности и повышенным риском зависимости при длительном использовании. Альтернативный подход заключается в применении препаратов других фармакологических групп [5]. В *таблице 2* представлены препараты разных химических групп, используемые в терапии инсомнии.

В настоящее время, вне зависимости от формы инсомнии, методом выбора в лечении является применение методик когнитивно-поведенческой терапии, включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики

Спектр представленных препаратов, применяемых в терапии инсомнии, достаточно широк: антидепрессанты, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, нейролептики,

антиконвульсанты, препараты мелатонина. Каждый препарат имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при его назначении в зависимости от клинической картины и сопутствующих инсомнии симптомов.

Действие снотворных средств, не связанных напрямую с воздействием на ГАМК-рецепторный комплекс, хотелось бы рассмотреть более подробно.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гистаминергическая система – одна из наиболее мощных мозговых систем, обеспечивающих поддержание бодрствования. Мозговой гистамин содержится в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, проекции от которого широко расходятся в корковые отделы и ядра ствола. Блокада этой системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [6]. Доксиламин представляет собой блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, антигистаминное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Количество клинических испытаний доксиламина в терапии инсомнии ограничено. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был продемонстрирован значительный терапевтический эффект в отношении нарушений сна у 2 931 послеоперационного больного [5]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании в 3 парал-

лельных группах пациентов сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина при лечении инсомнии в дозе 15 мг с золпидемом (10 мг) и плацебо (с изучением синдрома отмены) [7]. Доксиламин оказался эффективнее плацебо в отношении практически всех симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений, состояние утром) и не отличался от золпидема в отношении отдельных вопросов и общего балла опросника Шпигеля. Улучшение качества сна после приема доксиламина и золпидема сохранялось после замены этих препаратов на плацебо.

Доксиламин оказался эффективнее плацебо в отношении практически всех симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений, состояние утром) и не отличался от золпидема в отношении отдельных вопросов и общего балла опросника Шпигеля

Наиболее перспективным представляется клиническое применение доксиламина у пациентов с инсомнией, ассоциированной с симптомами аллергии или инфекции верхних дыхательных путей, учитывая его противоаллергический эффект. Кроме этого, возможно применение препарата на протяжении всего периода беременности.

**240 ЧАСОВ СНА
В ОДНОЙ УПАКОВКЕ**

- Сокращает время засыпания^{1,2}
- Повышает длительность и качество сна^{1,2}
- Легкое пробуждение^{3,4}
- Не изменяет фазы сна^{1,2}
- Без признаков «синдрома отмены»^{3,4}
- Разрешен при беременности¹

Применять за 15-30 минут до сна¹

1. Инструкция препарата Реслип®.
2. Шакирова Н.И. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте. Consilium Medicum/Справочник поликлинического врача. – 2007, т.5, №3.
3. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // Sep. Hop., Paris, 1996, Vol 72, № 13–14, P. 428–439.
4. Левин Я.И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum, 2006, Том 8, №8, С.114–115.

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Информация для специалистов
здравоохранения

GMP
PC
obc pharm

Противопоказания к назначению доксиламина при инсомнии связаны с его м-холиноблокирующим действием – это закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, а также период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст. Одним из препаратов доксиламина, зарегистрированных в Российской Федерации, является Реслип (ФП «Оболенское», АО). Показанием к применению этого препарата является симптоматическая терапия преходящих нарушений сна.

ПРЕПАРАТЫ МЕЛАТОНИНА

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой индольное соединение, которое является гормоном, большей частью вырабатывается эпифизом, а также сетчаткой и кишечником. Повышение концентрации мелатонина в крови с наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон, а также незначительно угнетает функцию половых желез.

Мелатонин участвует в гормональном обеспечении околосуточного и сезонного периодизма поведенческой активности [8]. После приема максимальная концентрация (T_{max}) достигается через 0,5 часа, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 1 часа. В мозге мелатонин связывается с MT_1 - и MT_2 -рецепторами, а также с ядерным рецептором внутри клетки. В ряде исследований было выявлено, что, несмотря на достижение максимальной концентрации в сыворотке приблизительно через 30 мин, максимальный эффект наступает через три часа после приема препарата [5]. Эффективность мелатонина подтверждена плацебо-контролируемыми исследованиями, в том числе у людей без нарушений сна, детей, взрослых и пожилых пациентов с инсомнией, пациентов с болезнью Альцгеймера; больных инсомнией с коморбидными с соматическими и психическими заболеваниями. В большинстве исследований применялись дозы от 2 до 6 мг. Время приема препарата варьировало от 30 минут до 3 часов до сна. Было показано, что мелатонин наиболее эффективен при нарушении засыпания и в меньшей степени влияет на продолжительность сна.

Мелатонин представляет собой индольное соединение, которое является гормоном, большей частью вырабатывается эпифизом, а также сетчаткой и кишечником. Участвует в гормональном обеспечении околосуточного и сезонного периодизма поведенческой активности

Наиболее частыми побочными эффектами приема мелатонина является головная боль. Учитывая, что этот гормон принимает участие в регуляции репродуктивной функции у мужчин и женщин, предполагается, что высокие уровни мелатонина могут приводить к обратимому ингибированию сперматогенеза и овуляции, поэтому при планировании зачатия препарат принимать не стоит.

Помимо снотворного, доказаны другие многообразные биологические эффекты мелатонина: гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий. Исходя из перечисленных биологических эффектов препарата, следует предположить его важную роль в терапии многих неврологических заболеваний.

Помимо снотворного, доказаны другие многообразные биологические эффекты мелатонина: гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий

Во многих странах Европа и США мелатонин доступен в качестве безрецептурного лекарства. В России одним из безрецептурных препаратов мелатонина является Меларитм (ФП «Оболенское», АО), содержащий 3 мг активного вещества. Показаниями для приема препарата служат расстройства сна, в т. ч. обусловленные таким нарушением ритма «сон – бодрствование», как десинхроноз (например, при смене часовых поясов).

В заключение следует подчеркнуть, что инсомния – это распространенное в общей медицинской практике заболевание. Адекватная оценка и лечение этого расстройства возможны только с учетом представлений о патогенезе и всех разнообразных факторов, вызывающих заболевание. Использование препаратов различных фармакологических групп позволяет значительно облегчить эту задачу.



ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 547-58.
3. Michael ML. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 769-784.
4. Krystal AD. Pharmacologic Treatment of Insomnia: Other Medications. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 842-846.
5. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*, 2013, 12: 8-15.
6. Schadeck SB, Chelly M et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*, 1996, 72(13-14): 428-439.
7. Левин Я.И. Мелатонин в неврологической практике. *Consilium Medicum*, 2012, 2: 111-115.



IX Научно-практическая конференция
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»**
Тематическая выставочная экспозиция

**20 – 21 МАРТА
2017 ГОДА**

Здание
Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IX Научно-практической конференции **«Актуальные вопросы респираторной медицины»** проводится **20-21 марта 2017 года** в Здании Правительства Москвы. Данная конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

Цель конференции:

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей пульмонологов;
- повышение качества оказываемых услуг ЛПУ;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами;
- эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- улучшение качества жизни пациента.

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

- Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»;
- Кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Основные направления:

1. Инфекция в пульмонологии. Диагностика и резистентность. Принципы выбора антибактериальных препаратов при лечении инфекционного поражения различных отделов респираторного тракта. Патогенетическая и адьювантная терапия пневмоний.
2. Бронхиальная астма. Фенотипы бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и атопический синдром. Тяжелая для лечения бронхиальная астма. Современные фармакологические методы лечения бронхиальной астмы. Реабилитация.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Фенотипы ХОБЛ. Диагностические алгоритмы. Выбор лечения в зависимости от фенотипа. Осложнения ХОБЛ. Реабилитация больных ХОБЛ.
4. Дыхательная недостаточность. Диагностика дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность в терапевтической и специализированной пульмонологической клинике. Виды дыхательной недостаточности. Лечение дыхательной недостаточности.
5. Редкие, врожденные и наследственно детерминированные заболевания.
6. Клинические разборы больных с различными формами заболеваний органов дыхания.
7. Диагностические методы при заболеваниях легких.
8. Дыхательные расстройства во сне.
9. Реабилитация в пульмонологии.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи – специалисты больниц, клиник Москвы, Московской области, а также других регионов РФ (по статистике, в 2015 г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие около 500 человек, on-line – около 400 человек).

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- лекарственных средств, для лечения заболеваний дыхательной системы (антибиотики, индукторы интерферона, противомикробные, противовирусные средства, противотуберкулезные средства и др.);
- противоаллергических средств;
- средств диагностики и профилактики;
- аппаратов, для оптимизации функции дыхательной системы при ее нарушениях;
- оборудования для диагностики и лечения нарушений дыхания;
- респираторов для инвазивной и неинвазивной вентиляции легких;
- кислородных концентраторов, кислородных коктейлеров;
- компрессорных ингаляторов (небулайзеров);
- аппаратов компрессорных для вакуумного массажа и ингаляции;
- оборудование для медицины сна;
- медицинских изделий, медицинского и лабораторного оборудования, расходных материалов.

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Время проведения:

20 и 21 марта 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Тревожные расстройства, наряду с астеническими, депрессивными и ипохондрическими, часто наблюдаются у больных пожилого возраста в общемедицинской практике. В среднем считается, что примерно треть неврологических пациентов страдают тревогой. Тревожное расстройство выявляется более чем у 65% больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. У этих больных часто отмечается преобладание соматических симптомов над психическими, что может приводить к трудностям дифференциальной диагностики тревоги и соматической патологии. Тревога приводит к дополнительному снижению качества жизни пациента, нарушению социальной активности. У этой категории пациентов повышается риск развития ряда соматических заболеваний, осложняется течение и ухудшается прогноз существующей патологии. Депрессия и тревога являются весьма часто коморбидными состояниями. Буспирон является одним из препаратов выбора для лечения тревожных расстройств у пожилых пациентов и больных с сопутствующей соматической патологией.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, депрессия, агонисты 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов, буспирон.

A.N. BOGOLEPOVA, MD, Prof., E.A. KOVALENKO, E.V. MAKHNOVICH

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS

Anxiety disorders, along with asthenic, depressive and hypochondriac ones are often observed in elderly patients in general practice. It is believed that about a third of neurological patients suffer from anxiety. Anxiety disorder is revealed in more than 65% of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. In these patients a predominance of somatic symptoms over the mental ones is observed, which may lead to difficulties of differential diagnosis of anxiety and somatic pathology. Anxiety leads to a further reduction of patient's quality of life, disruption of social activity. In this category of patients the risk of development of some somatic diseases, complicated course and worse prognosis of the existing disease are developed. Depression and anxiety are very often comorbid conditions. Buspirone is one of the drugs of choice for treatment of anxiety disorders in the elderly and patients with concomitant somatic pathology.

Keywords: generalized anxiety disorder, depression, agonists 5-HT_{1A}-serotonin receptors, buspirone.

Тревога является достаточно частой проблемой. Распространенность тревожного расстройства за год составляет 1,7–3,4%, в течение жизни – 4–8% [1]. Частота встречаемости тревоги увеличивается с возрастом, неуклонно повышаясь после 40 лет. Наибольшая распространенность отмечается в возрасте от 45 до 59 лет (7,7%) [1]. Чаще тревожные расстройства выявляются у женщин, в соотношении примерно 4:1.

Тревога представляет собой расплывчатый, длительный и смутный страх по поводу будущих событий. Она возникает в ситуациях, когда еще нет (и может не быть) реальной опасности для человека, но он ждет ее, беспокоится, боится с ней не справиться. Это ожидание неопределенной опасности, неблагоприятного развития событий. Тревога, как правило, протекает на фоне одного или нескольких соматических ощущений, например, чувства стеснения в груди, потливости, затрудненного дыхания, головокружения или дискомфорта в эпигастрии.

Психические симптомы тревоги включают в себя раздражительность, нетерпеливость, беспокойство по мелочам, ощущение взвинченности, пребывание на грани срыва, невозможность сконцентрироваться, ухудшение

памяти, страхи. У пациентов с тревогой часто присутствуют чувство внутреннего напряжения, невозможность расслабиться, скованность, бессонница и, соответственно, пониженная работоспособность. Характерными являются симптомы хронического мышечного напряжения: головные боли и миалгии, боли в спине (часто трактуемые как остеохондроз), разнообразные мышечные боли, суетливость, дрожание рук. Обязательным проявлением тревожного расстройства является наличие симптомов вегетативной дисфункции в виде повышенной потливости, покраснения лица, ощущения сердцебиения и повышения артериального давления, сухости во рту и ощущение кома в горле или нехватки воздуха, диспепсии, нарушения стула и т. д.

У больных с тревожным синдромом всегда присутствуют собственно эмоциональные проявления, изменения поведения, связанные с тревожным расстройством, и вегетативная дисфункция. При этом важно помнить, что соотношение и выраженность этих симптомов могут быть индивидуальными.

Тревожные расстройства, наряду с астеническими, депрессивными и ипохондрическими, часто наблюдаются

у больных пожилого возраста в общемедицинской практике. У пожилых людей чаще возникают опасения по поводу своего состояния здоровья, беспокойство в связи с развивающейся психической и физической несостоятельностью, изменением внешнего вида, возникает страх одиночества или смерти. Страх и беспокойство вызывают даже те события, которые реально не представляют серьезной угрозы.

У больных с соматической патологией частота тревожных расстройств гораздо выше, чем в популяции в целом. Исследования пациентов общей медицинской практики выявили, что распространенность генерализованного тревожного расстройства в течение года составляет от 2,8 до 8,5% [2].

Однако при целом ряде соматических заболеваний вероятность возникновения тревоги еще более значительно увеличивается, особенно у пациентов с неврологической патологией. В среднем считается, что примерно треть неврологических пациентов страдают тревогой. Было показано, что распространенность генерализованного тревожного расстройства у больных, перенесших инсульт, достигала 43,4% [3].

Проведенные на нашей кафедре исследования показали наличие тревожного расстройства более чем у 65% больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [4]. При использовании в качестве скринингового теста у 108 больных Госпитальной шкалы тревоги и депрессии клинически значимые расстройства были выявлены у 70 (64,81%) больных из 108 обследованных пациентов. Применение шкалы самооценки тревоги Шихана показало наличие клинически значимой тревоги у 73 (67,6%) больных. Достоверно чаще выявлялись тревожные расстройства у пациентов старшего возраста, у лиц женского пола, одиноких. Частота и тяжесть тревожного расстройства определялась степенью церебрального сосудистого поражения. Риск развития тревоги и ее выраженность были достоверно выше при наличии атрофии головного мозга, лейкоареоза и лакунарных инфарктов, выявленных по данным нейровизуализации.

Психические симптомы тревоги включают в себя раздражительность, нетерпеливость, беспокойство по мелочам, ощущение взвинченности, пребывание на грани срыва, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, страхи

Наиболее частыми проявлениями тревоги у больных с цереброваскулярной недостаточностью являлись ощущение внутреннего напряжения, невозможность расслабиться, раздражительность и нетерпеливость, беспокойство по мелочам, трудности засыпания, ухудшение памяти и концентрации внимания. На соматическом уровне тревога проявлялась в сердечно-сосудистой системе лабильностью артериального давления, тахикардией, экстрасистолией, болями в области сердца, возникаю-

щими при эмоциональном напряжении и не поддающимися традиционной терапии; в респираторной системе – ощущением нехватки воздуха, одышкой; в гастроинтестинальной системе – ощущением практически постоянной тошноты, сухостью во рту и ощущением вздутия живота; в терморегуляторной системе – ознобом, гипергидрозом.

При использовании в качестве скринингового теста у 108 больных Госпитальной шкалы тревоги и депрессии клинически значимые расстройства были выявлены у 70 (64,81%) больных из 108 обследованных пациентов

Проведенный анализ показал преобладание у обследованных нами больных жалоб соматического характера (от 90 до 100%): за грудинные боли, чувство сдавления в груди, слабость, дурнота, головокружение, головные боли, неустойчивость, покалывание в разных частях тела, неспособность расслабиться, нарушение сна, приступы тревоги, чрезмерное беспокойство о своем здоровье, усталость, слабость, быстрая истощаемость, частые перепады настроения. Частота таких жалоб, как чувство нереальности, отстраненности, ощущения «нахождения вне тела», страх смерти, предчувствие «свершения чего-то ужасного», страх помешательства, навязчивые мысли, образы, навязчивые действия относительно невелика (от 10 до 20%) [4].

Полученные данные показали преобладание соматических симптомов над психическими в рамках тревожных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, что может приводить к трудностям дифференциальной диагностики тревоги и соматической патологии.

Большинство больных могут относить появление у них необычных телесных ощущений, измененного самочувствия, пониженного настроения, тревоги, раздражительности, нарушения сна, когнитивных расстройств к проявлениям основного соматического заболевания [5]. Это в значительной мере затрудняет диагностику тревожных симптомов.

Тревога, возникающая на фоне любого неврологического заболевания, неизбежно приводит к дополнительному снижению качества жизни пациента, нарушению социальной активности. У этой категории пациентов повышается риск развития ряда соматических заболеваний, осложняется течение и ухудшается прогноз существующей патологии. По данным социологического опроса 1600 респондентов, проведенного в 42 регионах РФ Всероссийским центром изучения общественного мнения, на тему «Национальный диагноз – 2009», 33% жителей России считают, что главная причина болезней россиян – беспокойства и тревоги [6]. В связи с наличием и высокой частотой соматических симптомов больные считают, что у них развилось какое-то соматическое заболевание, и обращаются за помощью к врачам общемедицинской сети. Взрослые лица, имеющие симптомы тревоги, в 6 раз чаще посещают кардиолога, в 2,5 раза – рев-

матолога, в 2 раза – невролога, уролога и оториноларинголога, в 1,5 раза чаще – гастроэнтеролога и в 1,5 раза чаще обращаются за помощью в стационар [7]. Но не следует забывать о том, что тревожные расстройства являются факторами риска различных соматических заболеваний, повышая вероятность болезней сердца (в том числе ишемической болезни сердца) в 5,9 раза, желудочно-кишечного тракта – в 3,1 раза, болезней органов дыхания и мигрени – в 2,1 раза, артериальной гипертензии, инфекций и кожных болезней – в 1,7 раза, болезней суставов – в 1,6 раза, почек – в 1,5 раза, обмена веществ – в 1,25 раза, аллергических заболеваний – в 1,2 раза [8]. Больные, страдающие тревогой, как правило, имеют низкую комплаентность, что в значительной мере затрудняет реабилитацию и вторичную профилактику.

По данным социологического опроса 1600 респондентов, проведенного в 42 регионах РФ Всероссийским центром изучения общественного мнения, на тему «Национальный диагноз – 2009», 33% жителей России считают, что главная причина болезней россиян – беспокойства и тревоги

Развитие тревожных расстройств у пожилых пациентов может вызывать значительные трудности в связи с существующим стереотипом о «возрастных характерологических» изменениях, наличием у них когнитивного дефицита (нарушение концентрации внимания, снижение скорости протекания психических процессов и т.д.), нарушения процессов психологической адаптации [9]. Определенный вклад в формирование тревожных расстройств может вносить изменение гормонального фона, связанное с развитием климактерического периода.

Депрессия и тревога являются весьма часто коморбидными состояниями. Так, у больных с эндогенной депрессией частота тревожной симптоматики достигает 96%, в то же время при тревожных состояниях частота депрессии составляет 83%.

Следует отметить, что коморбидные тревожно-депрессивные состояния характеризуются некоторыми отличительными особенностями, включающими более глубокую и тяжелую симптоматику, затяжное и хроническое течение, плохой прогноз, высокий риск суицидов, плохой эффект терапии. Наличие первичного генерализованного тревожного расстройства повышает риск развития первого депрессивного эпизода в 4,5–9 раз, почти в 2 раза увеличивает продолжительность депрессии [7].

Депрессия и тревожные расстройства влекут за собой огромные социально-экономические потери и обходятся мировой экономике в 1 трлн долл. ежегодно. Причем количество распространенных психических расстройств ежегодно растет во всем мире. Между 1990 и 2013 гг. количество людей, страдающих от депрессии и/или тревоги, увеличилось почти на 50%. По оценкам ВОЗ, во время чрезвычайных ситуаций по крайней мере 1 из 5 человек страдает от депрессии и тревоги [10].

Тревожное расстройство рассматривается как патологический процесс, имеющий хроническое течение с высокой частотой рецидивности [2]. Наблюдение за больными на протяжении длительного времени (максимально до 12 лет) продемонстрировало сохранение основных появлений заболевания [11]. Это свидетельствует о необходимости проведения целенаправленной терапии.

Наиболее часто в лечении тревожных расстройств используются транквилизаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В течение длительного времени основным подходом в лечении тревожных расстройств было назначение бензодиазепинов. Эти препараты имеют в большинстве случаев выраженный анксиолитический эффект, который наступает достаточно быстро. Они также эффективны в отношении вегетативных нарушений, сопровождающих тревожное расстройство. В то же время их назначение на срок более 1 мес. является нежелательным. При их применении часто отмечается выраженный седативный эффект, миорелаксация, увеличение времени реакции, что крайне нежелательно. При длительном приеме бензодиазепинов могут возникнуть когнитивные нарушения, связанные с трудностями концентрации внимания, снижением реакции, замедлением мыслительных процессов, и синдром отмены, заключающийся в усилении психических и соматических проявлений тревоги.

Использование современных групп антидепрессантов хорошо себя зарекомендовало, они продемонстрировали свою высокую эффективность. Недавно проведенный метаанализ результатов исследования различных психофармакологических препаратов подтвердил преимущества антидепрессантов (сертралин, флуоксетин, дулоксетин и эсциталопрам) в лечении и профилактике обострений генерализованного тревожного расстройства [12].

Однако действие всех этих антидепрессантов наступает через 10–14 дней после начала терапии, что не всегда приемлемо для этих пациентов.

Необходим препарат, действующий комплексно как на психические, так и на соматические симптомы тревожных расстройств, высокоэффективный, оказывающий быстрое действие, с минимальным количеством побочных эффектов и риском лекарственных взаимодействий. Препарат не должен оказывать негативное воздействие на когнитивные функции пациента и восстанавливать качество его жизни.

Одним из таких препаратов является буспирон (Спитомин), который оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя работу серотонинергической и дофаминергической систем. Препарат является частичным агонистом 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов, также селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга.

В отличие от классических анксиолитиков, буспирон не обладает отрицательным влиянием на психомоторные

функции, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектами. Не потенцирует действие алкоголя. При его использовании не отмечается развитие толерантности, лекарственной зависимости и синдрома «отмены». Среди преимуществ использования бупириона следует указать быстрое наступление эффекта, возможность сочетания с другими психотропными препаратами, отсутствие негативного влияния на сексуальные функции и массу тела [13]. Препарат имеет линейную фармакокинетику, которая не претерпевает возрастных изменений, что очень облегчает подбор дозы препарата пожилому больному.

По анксиолитической активности бупирион может быть сопоставлен с бензодиазепинами. В частности, было показано, что он эквивалентен диазепаму по эффективности при меньшей частоте развития нежелательных явлений [14].

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 367 женщин по сравнению эффективности бупириона и диазепам в лечении генерализованного тревожного расстройства наблюдало пациентов в течение 4-недельного периода. Среднесуточные дозировки составили для бупириона 24,5 мг и для диазепам 20,8 мг. Результаты показали, что оба препарата были примерно одинаковы по эффективности и превосходили плацебо. Менструации и возникновение предменструального синдрома не изменяли анксиолитической активности. Пациенты, принимавшие диазепам, отмечали значительно больше количество побочных эффектов, таких как сонливость, слабость, усталость, дискоординация и депрессия [15].

Бупирион в равной степени воздействует и на психические, и на соматические симптомы тревоги. Ретроспективный анализ результатов 6 двойных слепых исследований продемонстрировал более ранний регресс психической симптоматики уже в конце первой недели терапии [16].

Время наступления клинического эффекта примерно сопоставимо у бензодиазепинов (диазепам, оксазепам, бромазепам) и бупириона [13].

Следует особо отметить хорошую переносимость препарата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании отмечено, что бупирион вызывал меньше побочных эффектов, чем лоразепам, и не отличался от плацебо в этом отношении [17].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании отмечено, что бупирион вызывал меньше побочных эффектов, чем лоразепам, и не отличался от плацебо в этом отношении

Анксиолитическая эффективность бупириона была подтверждена Кохрановской библиотекой, где выполнили метаанализ 36 исследований, включавших 5 908 участников, по оценке эффективности препаратов, которые влияют на 5-HT_{1A}-рецепторы (включая бупирион). Результаты продемонстрировали превосходство бупириона по сравнению с плацебо в лечении генерализо-

СПИТОМИН®

БУСПИРОН таблетки 10 мг № 60

свобода от тревог



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СПИТОМИН® (бупирион)

Форма выпуска. Таблетки 10 мг, по 60 таблеток в пачке.

Показания к применению. Генерализованное тревожное расстройство; паническое расстройство; синдром вегетативной дисфункции; вспомогательная терапия депрессивных расстройств и алкогольного абстинентного синдрома.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая начальная доза – 15 мг/сут в 2-3 приема; ее можно повышать по 5 мг/сут каждые 2-3 дня. Максимальная однократная доза – 30 мг. Обычная доза 20-30 мг/сут, максимальная – 60 мг/сут.

Противопоказания. Тяжелая почечная недостаточность (СКФ ниже 10 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (протромбиновое время более 18 секунд); одновременное (недавнее) применение ингибиторов МАО, глаукома; миастения; детский возраст до 18 лет; лактация; беременность.

Меры предосторожности. Пациентам с циррозом печени, при легкой и умеренной почечной недостаточности следует назначать сниженные дозы. Пациентам пожилого возраста следует назначать низшие возможные эффективные дозы, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом. Требуется осторожность при одновременной глаукоме и миастении. После длительной бензодиазепиновой терапии Спитомин следует давать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов. Спитомин не вызывает привыкания, однако его введение пациентам с предрасположенностью к лекарственной зависимости требует тщательного контроля. Пациенты с сильной тревогой нуждаются в тщательном наблюдении в начальном периоде терапии. Во время лечения Спитомином следует избегать употребления алкогольных напитков.

Побочные эффекты. Спитомин хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы. Наиболее часто отмечаются боль в груди, головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна, шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа. Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу грейпфруты и не пить грейпфрутовый сок в значительных количествах, т.к. эти продукты могут повысить уровень бупириона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ПРОДАМА

РУ П N013159/01 от 27.12.2007

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России.
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ванного тревожного расстройства. Особо была отмечена хорошая переносимость препарата, что способствовало большей приверженности терапии [18].

Существует целый ряд дополнительных возможностей применения препарата. Исследование пациентов с развившейся сексуальной дисфункцией на фоне приема СИОЗС показало дополнительную целесообразность использования буспилона у этой категории пациентов [19, 20].

Анксиолитическая эффективность буспилона была подтверждена Кохрановской библиотекой, где выполнили метаанализ 36 исследований, включавших 5 908 участников, по оценке эффективности препаратов, которые влияют на 5-HT1A-рецепторы (включая буспирон)

Буспирон может быть также использован как средство аугментации, то есть препарата, способного усилить ответ пациента на принимаемый антидепрессант. В настоящее время буспирон разрешен к применению в качестве дополнения к антидепрессантам при терапии депрессии. В исследованиях продемонстрирована способность буспилона усиливать действие СИОЗС при их одновременном применении, а также собственный антидепресс-

сивный эффект буспилона, особенно в клинических случаях, резистентных к терапии СИОЗС [21].

Особый интерес представляет оценка эффективности буспилона у пожилых. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании провели сравнение терапии генерализованного тревожного расстройства сертралином и буспином у лиц старше 60 лет. Оба препарата (сертралин и буспирон) показали значительную анксиолитическую эффективность, однако через 2 и 4 недели терапии буспирон значительно превосходил сертралин ($p < 0,001$), что свидетельствовало о более быстром наступлении клинического эффекта. В конце периода исследования (8 недель) эти различия не достигали статистической значимости между препаратами. Была отмечена хорошая переносимость обоих препаратов лицами пожилого возраста. Таким образом, проведенное исследование доказало эффективность и безопасность терапии буспином генерализованного тревожного расстройства у пожилых [21]. Это исследование еще раз подтвердило полученные ранее данные о возможности применения буспилона у лиц полого и старческого возраста [22, 23].

Таким образом, буспирон является одним из препаратов выбора для лечения тревожных расстройств у пожилых пациентов и больных с сопутствующей соматической патологией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiat*, 2005, 62: 593-602.
2. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии. *Современная терапия психических расстройств*, 2013, 1: 29-35.
3. Петрова Е.А., Савина М.А., Концевой В.А., Скворцова В.И. Клинические особенности постинсультных тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 112(9): 12-16.
4. Смирнова М.Ю. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Канд. дисс. М., 2012.
5. Подрезова Л.А., Маркина Т.Р., Сейку Ю.В. Психические нарушения у пожилых терапевтических больных. *Альманах клинической медицины*, 2014, 35: 89-93.
6. Пресс-выпуск ВЦИОМ №1346, <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=12642>.
7. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике. *РМЖ*, 2004, 12(22): 2-7.
8. Harter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and medical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003, 253: 313-320.
9. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. *Практическая медицина*, 2010, 1: 1-56.
10. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/en/>
11. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw MG, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalized anxiety disorder. *Brit J Psychiatr*, 2000, 176: 544-549.
12. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011, 342: 433-437.
13. Fulton B, Brogden RN. Buspiron: an updated review of its clinical pharmacology and therapeutic applications. *CNS Drugs*, 1997, 7(1): 68-88.
14. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of Buspiron and Diazepam in Generalized Anxiety Disorder. *Pharmacotherapy*, 1985, 5(5): 290-296.
15. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspiron, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1989, 11: 304-320.
16. Feighner JP, Cohn JB. Analysis of individual symptoms in generalized anxiety – a pooled, multistudy, double-blind evaluation of buspiron. *Neuropsychobiology*, 1990, 21: 124-130.
17. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspiron in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspiron from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1995, 15(1): 12-19.
18. Chessick CA, AllenMH, ThaseME, Batista Miralha da Cunha AABC, Kapczinski FFK, Silva de LimaM, dos Santos Souza JJSS. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 3. Art. No.: CD006115. DOI: 10.1002/14651858.CD006115.
19. Norden MJ. Buspiron treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression*, 1994, 2: 109-112.
20. Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T. Effect of buspiron on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999, 19(3): 268-271.
21. Дамулин И.В., Суворова И.А. Современная концепция повышения эффективности терапии антидепрессантами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 3: 106-112.
22. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaluae M, Velayati A, Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspiron for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2010, 64: 128-133.
23. Ritchie LD, Cox J. A multicentre study of buspiron in the treatment of anxiety disorders in the elderly. *Br J Clin Res*, 1993, 4: 131-9.
24. Robinson D, Napoliello MJ, Schenk J. The safety and usefulness of buspiron as an anxiolytic drug in elderly versus young patients. *Clin Ther*, 1988, 10(6): 740-6.

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

В статье анализируются возможности терапии и профилактики нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: нарушения сна, алкогольная болезнь, доксиламин.

Y.E. AZIMOVA, PhD in Medicine, K.A. ISCHENKO
Headache University Clinic, Moscow

SLEEP DISTURBANCES IN ALCOHOLIC DISEASE. DIAGNOSTICS AND THERAPY

The article deals with possibilities of therapy and prevention of sleep disturbances in patients with alcoholic addiction.

Keywords: sleep disturbances, alcoholic disease, Doxilamine.

Сон – базовая физиологическая потребность человека. Выделяется две основные фазы ночного сна – фаза быстрого сна или фаза быстрых движений глаз (REM-фаза) и фаза медленного сна (NREM-фаза), которым эквивалентны различные паттерны нейрофизиологической активации и выделение различных нейротрансмиттеров. Обмен большинства нейротрансмиттеров, участвующих в организации цикла *сон – бодрствование*, нарушается при хроническом приеме алкоголя.

Злоупотребление алкоголем и нарушение циркадных ритмов и сна имеют двустороннюю взаимосвязь. Так, в эксперименте было показано, что животные, находящиеся в полной темноте, выпивали больше алкоголя, чем находящиеся при естественном освещении [23]. В крупных популяционных исследованиях выявлено, что наличие инсомнии повышает риск алкогольной зависимости в 2,4 раза [5]. С другой стороны, прием алкоголя нарушает циркадные ритмы и выработку мелатонина как у здоровых лиц, так и у пациентов с алкогольной зависимостью [32]. Выраженность нарушений сна имеет прямую корреляцию со степенью тяжести злоупотребления алкоголем, оцененной при помощи шкалы АУДИТ. Чем выше суммарный балл по шкале АУДИТ, тем хуже субъективное качество сна, меньше продолжительность ночного сна, чаще возникают ночные пробуждения [21]. Чем больше потребляется алкоголя, тем больше представленность симптомов диссомнии [13].

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

Динамика физиологического состояния от активного бодрствования до глубокого сна имеет электрофизиологические корреляты. Так, активное бодрствование характеризуется гамма-волнами очень высокой частоты (40 Гц и выше) и десинхронизированной бета-активностью (20–30 Гц), спокойное бодрствование – синхронизированной альфа-активностью (10 Гц). В начальной стадии медленного сна (NREM 1) отмечается тета-активность (4–7 Гц), во второй стадии медленного сна (NREM 2) –

фатические сонные веретена (синхронизированная сигма-активность частотой 12–16 Гц) и К-комплексы (высокоамплитудные дельта-волны). Для стадии 3 и 4 медленного сна (NREM 3 и 4) характерна медленная дельта-активность (0,3–2 Гц). Фаза быстрого сна (REM-сон) характеризуется десинхронизированным тета- и бета-ритмом, что отражает частичную активацию стволовых структур, которые полностью активированы в период бодрствования и не активны в фазу медленного сна. Фазы медленного и быстрого сна сменяют друг друга на протяжении ночи с продолжительностью цикла около 90 мин [28]. Цикличность, глубина и продолжительность сна регулируется как циркадными ритмами, так и механизмом гомеостаза. Механизм гомеостаза обеспечивает поведение, связанное со сном, а циркадные ритмы регулируют продолжительность и время сна.

Нарушения сна являются факторами риска развития алкогольной зависимости, а при наличии алкогольной зависимости диссомния – один из ведущих факторов риска развития рецидива

Физиологическая функция сна на сегодняшний день не до конца изучена. Предполагается, что сон необходим для сохранения энергетического баланса в клетках мозга, участия в процессах обучения и запоминания, когнитивной деятельности, а именно созданию новых синаптических связей между нейронами [18]. Недостаточный сон и инсомния (трудности засыпания, отсутствие удовлетворенности сном) приводят к снижению иммунитета, развитию сердечно-сосудистой патологии, когнитивной дисфункции, эмоциональным нарушениям, головной боли [7]. Нарушения сна являются факторами риска развития алкогольной зависимости, а при наличии алкогольной зависимости диссомния – один из ведущих факторов риска развития рецидива [16].

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ НА СОН

Продолжительность ночного сна в среднем составляет 8 ч. Концентрация алкоголя, принятого перед сном, не может быть одинаковой в течение всего периода времени: в начале сна концентрация может возрасти, а затем она постепенно начинает падать. Накопление метаболитов этанола (например, альдегида) также влияет на физиологию сна. Алкоголь, принятый непосредственно перед сном, действует как транквилизатор: характерна меньшая продолжительность периода засыпания и усиление медленно-волновой активности в первой половине ночного сна [30]. Фаза быстрого REM сна подавлена и укорочена [6]. Во второй половине ночного сна сон прерывается, представленность REM-сна увеличивается.

Физиологическая функция сна на сегодняшний день не до конца изучена. Предполагается, что сон необходим для сохранения энергетического баланса в клетках мозга, участия в процессах обучения и запоминания, когнитивной деятельности, а именно созданию новых синаптических связей между нейронами

Такой паттерн в виде глубокого сна в первой половине и нарастающего ухудшения сна во второй половине ночи приводит к потреблению и последующему злоупотреблению алкоголем с целью улучшить ночной сон. В дальнейшем плохое качество ночного сна приводит к развитию дневной сонливости, в связи с чем пациент начинает принимать кофеин-содержащие напитки, что еще больше замедляет засыпание и нарушает структуру сна: вечером пациент вновь принимает алкоголь для того, чтобы уснуть. Было показано, что около 10–15% популяции периодически принимают алкоголь в качестве снотворного средства [2].

В меньшей степени изучено влияние на сон повторного приема алкоголя в течение нескольких ночей при отсутствии алкогольной зависимости. В одном из исследований показан паттерн в виде нарастающего увеличения медленно-волновой активности и укорочения REM-сна [34]. В последующем медленно-волновая активность восстанавливается на 9-е сутки, а продолжительность REM-сна – еще на более поздних сроках [11].

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Алкогольная болезнь согласно классификации DSM-5 включает в себя злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость [1]. Злоупотребление алкоголем (пагубное потребление алкоголя) – регулярное употребление алкоголя в дозах, повышающих риск вреда здоровью. Алкогольная зависимость (алкоголизм) – психическое расстройство, характеризующееся патологическим пристрастием к употреблению алкоголя (тягой, крейвингом) и чувством психического и/или физического дискомфорта, возникающим при воздержании от его приема. Зло-

употребление алкоголем и алкогольная зависимость представляют континуум, и грань между этими состояниями весьма тонкая. В Российской Федерации для диагностики алкогольной зависимости используются критерии МКБ-10 (табл. 1) [33].

Нарушения сна и алкогольная болезнь – высококоморбидные заболевания. В крупных исследованиях было показано, что инсомния встречается у 36–91% пациентов в период злоупотребления алкоголем и в течение нескольких недель после его отмены, а полисомнографические изменения могут сохраняться до 2 лет [4]. У многих пациентов с алкогольной зависимостью нарушается режим сна, что связано как со временем потребления алкоголя, так и более поверхностным сном и частыми пробуждениями [8]. Клинические проявления нарушений сна у пациентов с алкогольной болезнью могут быть весьма полиморфны, включать не только трудности засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями и дневную сонливость, но и апноэ во сне и периодические движения конечностями во сне [7]. Для оценки ночного сна у пациентов с алкогольной зависимостью используется индекс эффективности ночного сна – процент времени, приходящегося непосредственно на сон и на его фазы. В норме индекс эффективности ночного сна составляет 87–88% для мужчин и 90% – для женщин. На фазу 1 приходится 5% времени, на фазу 2 – 55% у женщин и 53% у мужчин, фаза медленно-волнового сна (3,4 фазы) занимает 6% времени у женщин и 5% времени у мужчин, стадия REM-сна занимает 19% у здоровых обоих полов (рис. 1).

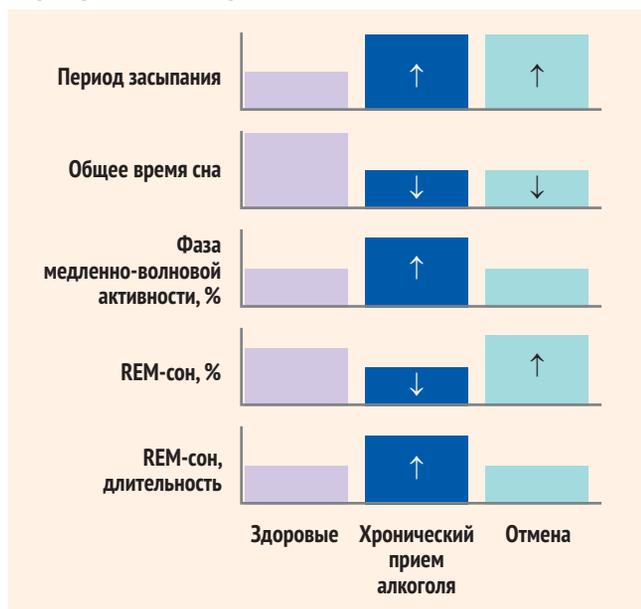
При продолжающемся приеме алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью нарушения сна имеют следующий паттерн: увеличение времени засыпания, снижение общей продолжительности сна, увеличение про-

Таблица 1. Диагностические критерии алкогольной зависимости (МКБ-10)

Наличие трех или более нижеперечисленных признаков, проявляемых одновременно на протяжении определенного отрезка времени/когда-либо в течение предшествующего года:

1. Сильное желание или чувство непреодолимой тяги к алкоголю.
2. Трудности в контроле поведения, связанного с приемом алкоголя: его начала, окончания или уровня потребления.
3. Физиологическое абстинентное состояние, возникающее, когда прием алкоголя прекращается или уменьшается, о чем свидетельствуют следующие расстройства: характерный для алкоголя синдром отмены или употребление алкоголя с целью облегчения или предупреждения симптомов отмены.
4. Признаки толерантности, проявляющиеся в необходимости повышения доз алкоголя для достижения эффектов, первоначально достигаемых при употреблении меньших доз.
5. Прогрессирующее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами из-за употребления алкоголя, увеличение времени, необходимого для приобретения или приема алкоголя и для восстановления от его эффектов.
6. Продолжающееся употребление алкоголя вопреки явным признакам очевидных вредных последствий, таких как вред для печени в результате употребления алкоголя в чрезмерных количествах

Рисунок 1. Паттерны изменения архитектуры сна при хроническом приеме алкоголя и его отмене



должительности фазы медленного NREM-сна, подавление быстрого REM-сна [22]. У пациентов с алкогольной зависимостью в период абстиненции (воздержания от приема алкоголя) стадия засыпания укорачивается до 3–4% времени, происходит значимое удлинение фазы REM-сна и укорочение фазы медленного сна (рис. 1) [7]. Феномен удлинения фазы REM-сна и представленность его в первой половине ночного сна – ключевой электрофизиологический маркер отмены алкоголя. Предполагается, что удлинение периода быстрого сна в течение первых 20–30 дней после отмены алкоголя обусловлено ребаунд-эффектом [17]. При выраженном абстинентном синдроме REM-сон настолько выражен, что возможно его вторжение в период бодрствования, клинически проявляющееся делирием с галлюцинациями [35]. При длительном воздержании/безопасном потреблении алкоголя паттерн полисомнографии у пациентов с алкогольной зависимостью не отличается от показателей здоровых.

Таким образом, взаимоотношения нарушений сна и приема алкоголя являются комплексными (рис. 2) – повторное злоупотребление алкоголем нарушает циркадные ритмы, и алкоголь зачастую начинает использоваться в качестве снотворного. При хроническом злоупотреблении алкоголем и алкогольной зависимости увеличивается продолжительность медленного сна и укорачивается REM-сон. При отмене алкоголя возникает ребаунд-эффект: продолжительность медленно-волнового сна уменьшается, а REM-сна – увеличивается, что является одной из причин рецидива.

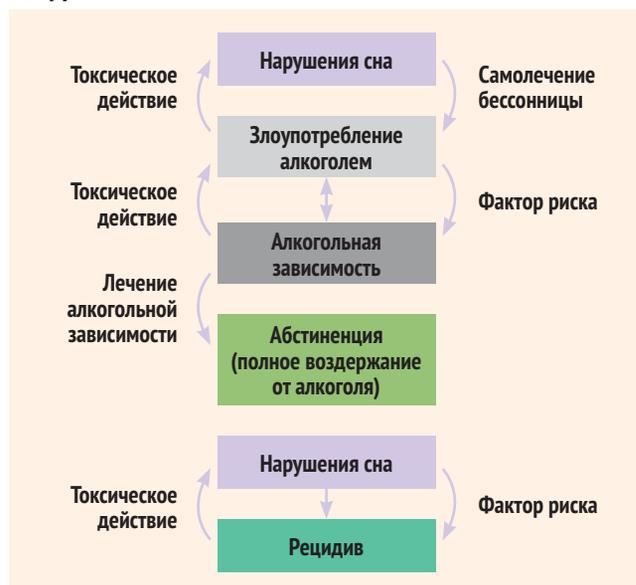
Важно отметить, что при алкогольной зависимости происходит «смещение» механизма регуляции гомеостаза сна относительно механизма циркадных ритмов, что еще в большей степени усугубляет диссомнические расстройства [25].

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА И ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ

Сон обеспечивается взаимодействием нескольких нейротрансмиттерных систем. Смена фазы медленного сна фазой быстрого сна определяется активацией групп нейронов ствола мозга. Так, включение фазы быстрого сна (REM-on) происходит при активации холинергических нейронов заднелатеральной области покрышки (ножкомостовое ядро), а ее выключение (REM-off) – при активации серотонинергических нейронов ядра шва и норадренергических нейронов голубоватого пятна. Эти системы взаимодействуют по принципу обратной связи, вовремя обеспечивая смену одной фазы сна другой [19]. Однократный прием высокой дозы алкоголя у здоровых лиц потенцирует процесс выключения фазы быстрого сна через ГАМКергические нейроны. Так, стимуляция выделения ГАМК алкоголем в преоптико-гипоталамической области активирует ГАМК_A-рецепторы ножкомостового ядра, что по механизму обратной связи включает фазу медленно-волновой активности [29]. С другой стороны, активация ГАМК_B-рецепторов холинергических нейронов ингибирует нейрональную активность, что в свою очередь подавляет как процесс бодрствования, так и фазу быстрого сна [10]. Наконец, алкоголь ингибирует NMDA- и каинатные рецепторы холинергических нейронов покрышки мозга, что усугубляет подавление бодрствования и REM-сна [9].

Хроническое потребление алкоголя вызывает нарушение функций нейрональных кругов, влияя на процессы нейроадаптации и вызывая такие феномены, как сенситизация и толерантность. Алкоголь изменяет метаболизм многих нейротрансмиттеров и нейромодуляторов – дофамина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК, глутамата, аденозина, опиоидов, орексинов, кортикотро-

Рисунок 2. Комплексные взаимоотношения нарушений сна и алкоголизма



пин-релизинг-фактора, нейропептидов. Нейроадаптация или нейропластичность в контексте хронического приема алкоголя подразумевает компенсаторное изменение нейромедиаторных систем, направленное на поддержание функционирования, близкое к нормальному. Так, при хроническом потреблении алкоголя происходит снижение чувствительности ГАМК_A-рецепторов, ингибирование глутаматных NMDA-, каинатных и AMPA-рецепторов [24]. Ингибирование холинергических нейронов ножкомостового ядра посредством снижения активности NMDA-рецепторов подавляет бодрствование и фазу быстрого сна и активирует фазу медленного сна, а низкая чувствительность ГАМК-рецепторов не обеспечивает компенсаторное включение фазы быстрого сна [15].

Доксиламин сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна, что чрезвычайно важно для пациентов, злоупотреблявших алкоголем

Еще один механизм, через который могут реализовываться диссомнические расстройства при алкоголизме и наоборот, – система аденозина. С одной стороны, аденозин обеспечивает гомеостатические механизмы сна, с другой – является ключевым медиатором нейронального ответа на этанол. Изменение уровня аденозина имеет важное значение в симптомообразовании синдрома отмены алкоголя, в частности тревоги, тремора, судорожных приступов отмены [31]. Повышение уровня аденозина вызывает сонливость, наступление фазы медленно-волновой активности и подавление REM-сна, а также алкоголь-индуцированной атаксии [24]. Однократный прием большой дозы алкоголя ингибирует обратный захват аденозина и увеличивает его уровень. Хронический прием алкоголя стойко инактивирует транспортер ENT1, обеспечивающий обратный захват аденозина, что может также быть объяснением паттернов нарушений сна при алкоголизме [23, 26].

Доказано, что нарушения сна являются фактором риска развития рецидива злоупотребления алкоголем [16]. Исследования показали, что в основе рецидива лежит активация глутаматергических нейронов префронтальной коры, которые в свою очередь активируют дофаминергические проекции вентральной области покрышки и прилежащее ядро, обеспечивающие положительное эмоциональное подкрепление [14]. Вентральная область покрышки и ножкомостовое ядро имеют тесную анатомическую связь и, возможно, участвуют в формировании тяги к приему алкоголя [15]. Интересным представляется участие орексиновой/гипокретиновой системы, а также норадреналина и кортикотропин-релизинг-фактора, медиаторов миндалевидного тела – структуры, обеспечивающей отрицательное эмоциональное подкрепление, во включении фазы бодрствования при алкогольной зависимости [17].

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ СНА – ПРОФИЛАКТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

При наличии нарушений сна у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или страдающих алкогольной зависимостью, необходим тщательный сбор анамнеза, выявление сопутствующих соматических и психических заболеваний (прежде всего тревоги и депрессии), наличия препаратов, влияющих на сон, выполнение требований гигиены сна. Для оценки качества сна используются опросники качества ночного сна и дневник. Полисомнография показана при подозрении на другие расстройства сна, не связанные с приемом алкоголя (апноэ во сне, периодические движения конечностей во сне) [4].

Учитывая столь тесную взаимосвязь нарушений сна и алкоголизма при лечении диссомнии, необходимо проводить скрининговую диагностику злоупотребления алкоголем, а при лечении пациентов с алкогольной зависимостью уделять особое внимание лечению инсомнии как профилактике рецидива. Всемирной организацией здравоохранения для скрининговой диагностики и предварительной оценки алкогольной болезни рекомендован тест АУДИТ (AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 2) [3].

При пагубном потреблении алкоголя (суммарный балл по шкале АУДИТ меньше 8) пациенту проводится краткосрочное вмешательство (brief intervention) [20]. Метод занимает не более 10 мин, но позволяет значительно сократить опасный уровень приема алкоголя. Принципы краткосрочного вмешательства представлены в таблице 3.

При суммарном балле по шкале АУДИТ более 15 и/или симптомах алкогольной зависимости возможно назначение специфической противоалкогольной терапии, подавляющей тягу к алкоголю и в то же время позволяющей постепенно снижать дозу потребляемого алкоголя, не провоцируя диссомнические нарушения периода отмены (налмефен 20 мг/сут) [12].

Хроническое потребление алкоголя вызывает нарушение функций нейрональных кругов, влияя на процессы нейроадаптации и вызывая такие феномены, как сенситизация и толерантность

Контролируемые исследования подтвердили гипотезу, что лечение инсомнии снижает риск развития и рецидива алкоголизма [5]. Обсуждалось использование препаратов, содержащих мелатонин, для профилактики нарушений сна и алкогольной зависимости, но контролируемых исследований проведено не было [27]. Использование бензодиазепинов в качестве снотворных средств у пациентов с алкогольной зависимостью нежелательно прежде всего в силу проаддиктивных свойств самих бензодиазепинов, а также их влияния на архитектуру сна. При стойких нарушениях сна, сохраняющихся после снижения дозы алкоголя до безопасной/отмены алкоголя, возможно назначение антидепрессантов с

Таблица 2. Шкала АУДИТ

	Вопрос	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто вы выпиваете алкогольные напитки?	Никогда	Ежемесячно или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 или более раза в неделю
2	Сколько доз алкоголя вы выпиваете в обычный день, когда потребляете алкогольные напитки?	1–2	3–4	5–6	7–9	>10
3	Как часто вы выпивали 6 доз алкоголя или больше (для женщин) или 8 доз алкоголя или больше (для мужчин) однократно за последний год?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто в течение последнего года вы обнаруживали, что не могли остановиться, когда начинали пить?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года в связи с потреблением алкоголя вы не могли выполнить повседневные дела?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года вам нужно было выпить утром, чтобы прийти в себя после неумеренного потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто в течение последнего года у вас возникало чувство вины или угрызения совести после потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто в течение последнего года вы не могли вспомнить, что случилось накануне вечером, потому что вы выпивали?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Получили ли вы или кто-то еще травмы в результате потребления вами алкоголя?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
10	Был ли родственник, друг, врач или другой медработник обеспокоен тем, что вы потребляете алкоголь, и предложил уменьшить его количество?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
Общий балл						

Интерпретация шкалы АУДИТ:

Сумма баллов	Уровень риска	Вид помощи
0–7	Беспроблемное употребление	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя
8–15	Зона риска	Совет по ограничению приема алкоголя
16–19	Зона употребления алкоголя с вредными последствиями	Совет по ограничению приема алкоголя + краткая психологическая помощь + решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг
20–40	Зона алкогольной зависимости	Совет по ограничению приема алкоголя + краткая психологическая помощь + решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг + при необходимости (сложные клинические случаи) направление к специалисту для постановки диагноза и лечения

седативным действием [4]. Для кратковременного лечения нарушений сна и профилактики алкогольной зависимости могут использоваться блокаторы гистаминовых рецепторов. Доксиламин – блокатор гистаминовых H1-рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Доксиламин сокращает время засыпания,

повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна, что чрезвычайно важно для пациентов, злоупотреблявших алкоголем. Рекомендуемая доза составляет 25 мг в день за 15 мин до сна. При исследовании эффективности доксиламина у 50 пациентов с инсомнией, проведенном Я.И. Левиным с соавт., получена положительная динамика субъективных харак-

Таблица 3. Принципы краткосрочного вмешательства

Шаг 1 – однозначный совет. Прямой, непосредственный посыл, свидетельствующий о том, что врач обеспокоен употреблением пациентом алкоголя, порой имеет сильное воздействие, мотивирующее пациента изменить модель потребления алкоголя (Забота: «Я весьма обеспокоен тем, что Вы употребляете алкоголь!») Индивидуальная обратная связь: «Я весьма обеспокоен влиянием алкоголя на состояние Вашего здоровья (например, проблемы со сном, проблемы в семье, головные боли, недавняя травма, несчастный случай)». Совет изменить привычки, связанные с приемом алкоголя: «Я хотел бы, чтобы Вы уменьшили количество потребляемого алкоголя»).

Шаг 2 – оценка уровня мотивации для перемен. Многие пациенты не готовы к изменению потребления алкоголя и к обозначению предела потребления. План лечения, который необходимо разработать в этой ситуации, будет совершенно иным (Оценка готовности к переменам: «Заинтересованы ли Вы в снижении количества потребляемого алкоголя после того, что Вы только что услышали?», «Были ли бы Вы склонны изменить свою модель потребления алкоголя в течение ближайших 30 дней?»).

Шаг 3 – обозначение цели (предел потребления алкоголя). На основании социальных норм пациента и его склонности к перемене привычек, связанных с потреблением алкоголя, необходимо установить разумную цель потребления алкоголя. Постановка слишком сложных задач может привести к результатам, обратным ожидаемым (Договоренность о конкретной цели: «Давайте назначим точную дату, когда Вы уменьшите количество потребляемого алкоголя наполовину!», «Как Вы думаете, насколько Вы в состоянии уменьшить потребление алкоголя?») Письменное обязательство или контракт: «Я хотел бы, чтобы Вы подписали эту договоренность, согласно которой в течение следующих 30 дней Вы уменьшите потребление алкоголя до...» Информационные материалы для пациентов: «Я хотел бы, чтобы Вы прочли это руководство и вели дневник. Принесите, пожалуйста, его на нашу следующую встречу через две недели».

Шаг 4 – динамическое наблюдение. Предложите долгосрочную поддержку и поощряйте положительные изменения в поведении пациента

теристик сна (14,4 балла до лечения vs 19,7 балла после лечения), результатов анкеты скрининга «апноэ во сне» (3,0 балла до лечения vs 2,9 балла после лечения). Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждаются исследованиями структуры сна: увеличение длительности сна (305,3 мин до лечения vs 341,6 мин после лечения), снижение длительности засыпания (49,3 мин до лечения vs 21,1 мин после лечения), увеличение фазы быстрого сна (43,1 мин до лечения vs 56,7 мин после лечения). Доксиламин можно использовать как при острой, так и при хронической инсомнии; его применение способствует сохранению естественной структуры сна, при этом отсутствует привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены); применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций, что особенно актуально для пациентов с алкогольной болезнью. Одним из препаратов доксиламина, доступных в России в настоящее время, является Валокордин-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия). Препарат выпускается в жидкой форме, что позволяет обеспечивать более гибкую дозировку. Валокордин-Доксиламин применяют у взрослых в рекомендуемой дозе 25 мг (22 капли) короткими курсами (от однократного, «по потребности», приема до двух недель с постепенным уменьшением). Прием препарата противопоказан при наличии закрытоугольной глаукомы или доброкачественной гиперплазии предстательной железы из-за наличия холинолитического эффекта.



ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Arnedt JT, Conroy DA, Brower KJ. Treatment options for sleep disturbances during alcohol recovery. *J Addict Dis*, 2007, 26: 41-54.
- Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*, 1995, 56(4): 423-32.
- Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*, 2001, 25: 110-125.
- Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *Am J Addict*, 2010, 19: 238-44.
- Chan JK, Trinder J, Andrewes HE et al. The acute effects of alcohol on sleep architecture in late adolescence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37: 1720-8.
- Colrain IM, Nicholas CL, Baker FC. Alcohol and the sleeping brain. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125: 415-31.
- Currie SR, Clark S, Rimac S, Malhotra S. Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 1262-9.
- Datta S, Patterson EH, Spoley EE. Excitation of the pedunculopontine tegmental NMDA receptors induces wakefulness and cortical activation in the rat. *J Neurosci Res*, 2001, 66: 109-116.
- Datta S. Activation of pedunculopontine tegmental PKA prevents GABAB receptor activation-mediated rapid eye movement sleep suppression in the freely moving rat. *J Neurophysiol*, 2007, 97: 3841-3850.
- Feige B, Scaal S, Hornyak M, et al. Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 19-27.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(11): 1432-42.
- Hartwell EE, Bujarski S, Glasner-Edwards S, Ray LA. The association of alcohol severity and sleep quality in problem drinkers. *Alcohol Alcohol*, 2015, 50: 536-41.
- Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 2005, 45: 647-650.
- Knapp CM, Ciraulo DA, Datta S. Mechanisms underlying sleep-wake disturbances in alcoholism: focus on the cholinergic pedunculopontine tegmentum. *Behav Brain Res*, 2014, 274: 291-301.
- Kolla BP, Schneekloth T, Mansukhani MP et al. The association between sleep disturbances and alcohol relapse: a 12-month observational cohort study. *Am J Addict*, 2015, 24: 362-7.
- Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 2008, 59: 11-34.
- Langheim FJ, Murphy M, Riedner BA, Tononi G. Functional connectivity in slow-wave sleep: identification of synchronous cortical activity during wakefulness and sleep using time series analysis of electroencephalographic data. *J Sleep Res*, 2011, 20: 496-505.
- McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 1975, 189(4196): 58-60.
- McDevitt-Murphy ME, Murphy JG, Williams JL et al. Randomized controlled trial of two brief alcohol interventions for OEF/OIF veterans. *J Consult Clin Psychol*, 2014, 82(4): 562-8.
- Park S-Y, Oh M, Lee B-S et al. The effects of alcohol on quality of sleep. *Korean J Fam Med*, 2015, 36: 294-299.
- Prinz PN, Roehrs TA, Vitaliano PP, Linnoila M, Weitzman ED. Effect of alcohol on sleep and night-time plasma growth hormone and cortisol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 51: 759-764.
- Rhodes JS, Best K, Belknap JK, Finn DA, Crabbe JC. Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice. *Physiol Behav*, 2005, 84: 53-65.
- Roehrs T1, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev*, 2001, 5: 287-297.
- Rosenwasser A. Chronobiology of ethanol: animal models. *Alcohol*, 2015, 49: 311-9.
- Ruby CL, Adams CA, Knight EJ et al. An essential role for adenosine signaling in alcohol abuse. *Curr Drug Abuse Rev*, 2010, 3: 163-74.
- Schmitz M, Sepandi A, Pichler P, Rudas S. Disrupted melatonin-secretion during alcohol withdrawal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1996, 20: 983-995.
- Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 121-31.
- Steriade M. Cholinergic blockage of network- and intrinsically generated slow oscillations promotes waking and REM sleep activity patterns in thalamic and cortical neurons. *Prog Brain Res*, 1993, 98: 345-55.
- Stone BM. Sleep and low doses of alcohol. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1980, 48: 706-9.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*, 2015, 49: 299-310.
- Vengeliene V, Noori HR, Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(13): 2897-906.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.
- Yules RB, Lippman ME, Freedman DX. Alcohol administration prior to sleep. The effect on EEG sleep stages. *Arch Gen Psychiatry*, 1967, 16: 94-7.
- Zarcone V. Alcoholism and sleep. *Adv Biosci*, 1978, 21: 29-38.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ С ПОМОЩЬЮ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

Введение. Ведущее значение в ведении пациентов с диабетической полиневропатией (ДПН) имеет междисциплинарный подход, включающий фармакотерапию, образовательную терапию, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ). Отсутствует отечественный опыт междисциплинарного лечения пациентов с ДПН.

Цель исследования – изучение эффективности лечения пациентов с ДПН с использованием междисциплинарного подхода. **Пациенты и методы.** В исследование было включено 50 пациентов (29 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст $57,6 \pm 10,2$ года) с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов и ДПН. Все пациенты получали междисциплинарное лечение, состоящее из фармакотерапии, образовательной программы, КПТ. Всем пациентам проводилась лекарственная коррекция уровня гликемии (постоянно) и терапия Кокарнитом (в течение 9 дней). Период наблюдения за пациентами составил 12 недель. У всех пациентов проводилась оценка невропатических и астенических симптомов.

Результаты. У многих пациентов были впервые диагностированы сочетанные неврологические (люмбоишиалгия, цервикалгия, туннельные синдромы, головные боли, инсомния) и эмоциональные (тревога, депрессия) расстройства. Достоверно значимые снижения средних показателей позитивных невропатических и астенических симптомов, улучшение среднего показателя болевой чувствительности наблюдалось с 10-го дня и сохранялось до 12-й недели наблюдения. Наилучшие показатели эффективности междисциплинарного лечения отмечены у пациентов с 2а-стадией ДПН.

Заключение. Наблюдается низкий уровень диагностики сочетанных неврологических и эмоциональных расстройств у пациентов с СД и ДПН. Междисциплинарное лечение позволяет относительно быстро и стойко снизить выраженность невропатических и астенических симптомов у пациентов с ДПН, наиболее эффективно – на 2а-стадии ДПН. Применение Кокарнита эффективно и безопасно в комплексной терапии пациентов с ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, лечение, междисциплинарный подход, поведенческая терапия, когнитивно-поведенческая терапия, витамины группы В, Кокарнит.

V.A. PARFENOV, MD, Prof., V.A. GOLOVACHEVA, PhD in medicine, V.V. FADEEV, MD, Prof., Corresponding Member of RAS, A.Y. VOLOVIK, A.A. GOLOVACHEVA,

Moscow First Moscow State Medical University

OPTIMIZATION DIABETIC POLYNEUROPATHY PATIENTS MANAGEMENT USING A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Introduction. The multidisciplinary approach, including pharmacological therapy, educational therapy, cognitive-behavioral therapy (CBT) has the leading role in management of patients with diabetic polyneuropathy (DPN). There is no domestic experience in the multidisciplinary treatment of DPN patients.

Study purpose – study of efficiency of DPN patients management using a multidisciplinary approach.

Patients and methods. The study included 50 patients (29 women and 21 men) aged 20 to 78 years (mean age = 57.6 ± 10.2 years) with diabetes mellitus (DM) of type 1 and 2 and DPN. All patients received multidisciplinary treatment consisting of pharmacotherapy, educational programs, KPT. All patients by Cocarnit (for 9 days). The observation period for the patients was 12 weeks. All the patients underwent assessment of neuropathic and asthenic symptoms.

Results. Many patients were newly diagnosed with concomitant neurological (lumboischalgia, cervicgia, tunnel syndromes, headaches, insomnia) and emotional (anxiety, depression) disorders. Authentically significant reduction in the average positive neuropathic and asthenic symptoms, improvement in average pain sensitivity was observed from Day 10 and persisted until 12 weeks of observation. Best value of effectiveness of interdisciplinary treatment was observed in patients with Stage 2 DPN.

Conclusion. There is a low level of diagnostics of combined neurological and emotional disorders in patients with diabetes and DPN. The multidisciplinary treatment allows relatively quickly and firmly to reduce the severity of neuropathic and asthenic symptoms in DPN patients, most effectively – at the Stage 2A of DPN. The use of Cocarnit is effective and safe in complex therapy of DPN patients.

Keywords: diabetic polyneuropathy, treatment, multidisciplinary approach, behavioral therapy, cognitive-behavioral therapy, Group B vitamins, Cocarnit.

Эффективные способы оптимизации ведения пациентов с сахарным диабетом (СД) и диабетической полиневропатией (ДПН) – достижение оптимального уровня гликемии, образовательная программа, образ жизни (диета, поддержание или достижение нормального веса, лечебная гимнастика,

поддержание повседневной активности) и, при наличии показаний, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [1]. В симптоматической терапии невропатической боли при ДПН достигнуты значимые успехи, однако данная терапия не замедляет процесс повреждения периферических нервов [2]. В настоящее время продолжается

поиск патогенетической фармакотерапии ДПН, эффективно воздействующий на невропатические симптомы [1]. В России обсуждается эффективность препаратов группы В [3]. Ряд авторов указывает на целесообразность назначения пациентам с ДПН не одного из витаминов группы В, а их комплекса. Полагают, что нейротропные витамины дополняют действия друг друга в биохимических процессах, происходящих в нервной ткани [4]. Для лечения ДПН разработаны препараты, представляющие собой комплекс витаминов и метаболически активных веществ. К данной категории лекарственных средств относится Кокарнит [5–7].

Один из ключевых компонентов лечения ДПН – коррекция и адекватный контроль уровня гликемии с помощью диеты, снижения массы тела и сахароснижающей терапии

В мировой практике разработаны и эффективно применяются междисциплинарные программы лечения пациентов с СД, ДПН, сочетанными болевыми синдромами и эмоциональными расстройствами [1, 2, 8, 9]. Междисциплинарное лечение состоит из фармакотерапии (СД, невропатической боли, сочетанных расстройств), образовательной программы, КПТ, физиотерапии (лечебной гимнастики). В нашей стране не проводились исследования по применению КПТ в лечении СД и ДПН, отсутствует опыт междисциплинарного лечения данной категории пациентов.

В Клинику нервных болезней, клинику эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова обращаются большое количество пациентов, страдающих ДПН, что и послужило основанием для проведения исследования с целью анализа типичной врачебной практики и ее оптимизации.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с ДПН с использованием междисциплинарного подхода.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты, которые соответствовали всем следующим критериям: 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 лет; 2) наличие СД1 или СД2; 3) наличие ДПН.

Исключались пациенты, у которых выявлялся хотя бы один из следующих критериев: 1) тяжелое соматическое заболевание; 2) онкологическое заболевание; 3) тяжелое психическое заболевание, требующее лечения в психиатрическом стационаре; 4) хроническое или тяжелое инфекционное заболевание; 5) патология печени; 6) нарушение ритма сердца; 7) беременность.

Диагноз СД устанавливался эндокринологом, диагноз ДПН – неврологом. У всех пациентов была определена стадия ДПН в соответствии с классификацией P. Dyck и P. Thomas [10]. Стадия 2а ДПН устанавливалась при наличии жалоб пациентов на типичные позитивные невропатические симптомы (боль, жжение, онемение, парестезии) и негативные невропатические симптомы (снижение чувствительности и рефлексов), но при отсутствии слабости в стопах. Стадия 2б ДПН ставилась при наличии указанных невропатических симптомов в сочетании со слабостью в стопах, а стадия 3 ДПН устанавливалась пациентам, имеющим социальную дезадаптацию и сниженную трудоспособность. У всех пациентов, включенных в исследование, оценивались кожные покровы стоп и голеней на наличие трофических нарушений. Для определения степени язвенных дефектов кожи стоп и голеней использовалась классификация Техасского университета [11].

В исследование было включено 50 пациентов (29 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст $57,6 \pm 10,2$ года) с СД и ДПН. Все пациенты наблюдались эндокринологом, неврологом в течение 12 недель. СД2 страдали 45 пациентов, СД1 – 5 пациентов. Средняя продолжительность СД у пациентов составила $9,7 \pm 5,23$ года, средняя продолжительность клинически выраженной ДПН – $4,6 \pm 3,51$ года. Средний индекс массы тела пациентов равнялся $30,2 \pm 4,32$ кг/м² (ожирение I степени). По заключению эндокринологов, у большинства пациентов (N = 36, 72%) наблюдалась суб- и декомпенсация СД и требовалась коррекция сахароснижающей терапии. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до лечения составлял $7,92 \pm 1,74\%$. В соответствии с классификацией P. Dyck и P. Thomas пациенты, включенные в исследование, распределялись следующим образом: 2а – N = 35, 70% пациентов, 2б – N = 10, 20% пациентов, 3 – N = 5, 10%. Характеристика трофических нарушений у пациентов с тремя указанными стадиями ДПН представлена в *таблице 1*.

Для оценки выраженности позитивных невропатических симптомов у всех пациентов, включенных в иссле-

Таблица 1. Наличие трофических нарушений голеней и стоп у пациентов с 2а-, 2б- и 3-й стадиями ДПН

Симптом/количество пациентов	2а-стадия ДПН N = 35	2б-стадия ДПН N = 10	3-я стадия ДПН N = 5	Общее количество пациентов
Гиперкератоз	N = 10 (20%)	N = 8 (16%)	N = 5 (10%)	N = 23 (46%)
Ониходистрофия	N = 10 (20%)	N = 8 (16%)	N = 5 (10%)	N = 23 (46%)
Гиперпигментация кожи стоп и голеней	N = 10 (20%)	N = 8 (16%)	N = 5 (10%)	N = 23 (46%)
Язвенный дефект стопы 1А-степени	N = 0	N = 4 (8%)	N = 0	N = 4 (8%)
Язвенный дефект стопы 2А-степени	N = 0	N = 0	N = 2 (4%)	N = 2 (4%)
Язвенный дефект стопы 2В	N = 0	N = 0	N = 3 (6%)	N = 3 (6%)
Ампутация одного пальца стопы	N = 0	N = 0	N = 3 (6%)	N = 3 (6%)
Ампутация двух пальцев стопы	N = 0	N = 0	N = 2 (4%)	N = 2 (4%)

дование, использовалась шкала TSS (Total Symptom Score – Общий Счет Симптомов). Данная шкала была разработана немецким ученым D. Ziegler [12]; на сегодняшний день широко применяется в клинических исследованиях для количественной оценки динамики невропатических симптомов у пациентов с ДПН [13]. По шкале TSS оценивается выраженность основных симптомов ДПН – боль, жжение, парестезии, онемение. Для оценки выраженности негативных невропатических симптомов у всех пациентов, включенных в исследование, применялась модифицированная шкала NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limbs – Шкала невропатических нарушений в ногах). По данной шкале оценивают мышечную силу, сухожильные рефлексы, чувствительность [14]. У всех пациентов оценивалась выраженность астении по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory – Субъективная Шкала Оценки Астении). Данная шкала позволяет оценить несколько составляющих астенического синдрома: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению [15]. Для определения клинического впечатления об эффективности и переносимости проведенного лечения использовалась шкала CGIC (Clinical Global Impression Scale – Шкала оценки общего клинического впечатления). Данная шкала позволяет оценить наличие и выраженность терапевтического эффекта (минимальный, умеренный, выраженный) и побочных эффектов (незначительные, значительные, превышающие терапевтический эффект) [16].

Все пациенты были клинически обследованы неврологом на предмет наличия сочетанных неврологических и эмоциональных расстройств. Оценивалось наличие болевого синдрома другой локализации. Эндокринолог, терапевт диагностировали сочетанные соматические заболевания.

Пациентам, предъявляющим жалобы на нарушения памяти, проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской когнитивной шкале (МКШ – Montreal cognitive assessment). Пациенты, которые предъявляли жалобы на головокружение, ощущение неустойчивости и шаткости при ходьбе, отмечали эпизоды системного головокружения в анамнезе и/или за период наблюдения, проходили нейровестибулярное исследование.

В течение 9 дней все пациенты получали стационарное междисциплинарное лечение, состоящее из оптимальной фармакотерапии, образовательной программы, КПТ. До начала лечения (на 1-м визите) всем пациентам проводилось тестирование по шкалам TSS, NIS LL, MFI-20.

Все пациенты получали сахароснижающую терапию в виде таблетированных сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина. У всех пациентов проводилась стационарная коррекция указанной фармакотерапии. Все пациенты получали Кокарнит (2,0 мл в/м № 9). Пациентам, страдающим выраженной формой болевой ДПН, назначались антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин или прегабалин).

Образовательная программа проводилась в форме 4 бесед продолжительностью по 30 мин. Две образователь-

ные беседы были посвящены СД, навыкам коррекции уровня гликемии, уходу за кожей ног. Другие 2 образовательные беседы были посвящены ДПН.

КПТ проводилась в форме 2 индивидуальных сессий продолжительностью по 60 мин в соответствии с последними рекомендациями Американского руководства КПТ Бостонского университета [9].

Проводилось лечение сочетанных расстройств, выявленных неврологом, эндокринологом, терапевтом.

При наличии сочетанной соматической патологии – артериальной гипертензии, атеросклероза артерий, гиперлипидемии – пациенты получали соответствующую терапию: антигипертензивную, антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота) и гиполипидемическую (статины).

Кокарнит содержит ряд активных веществ – производных витаминов В: трифосаденин, кокарбоксилаза, цианкобаламин и никотинамид, каждое из которых выполняет определенную функцию в процессах метаболизма

Всем пациентам, страдающим неспецифической люмбоишалгией и цервикалгией, была показана техника выполнения упражнений по лечебной гимнастике и рекомендованы ежедневные занятия по 15-20 мин, а также назначен препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств в течение 5 дней.

Консервативное лечение синдромов карпального и кубитального канала у пациентов с СД заключалось в снижении отеков и массы тела: коррекция антигипертензивной терапии, уровня гликемии, соблюдение диеты. Рекомендовалось ношение ортеза на области запястья и локтевого сустава (особенно в ночное время), при пользовании компьютером – эргономическая клавиатура. В дальнейшем, при неэффективности или недостаточной эффективности предложенного лечения через 12 недель, рекомендовалось нейрохирургическое лечение в виде невролиза.

Всем пациентам, страдающим инсомнией, были разъяснены правила гигиены сна, назначены мелатонин-содержащие препараты.

При наличии депрессивного и тревожного расстройства со всеми пациентами была проведена образовательная беседа по поводу текущего эмоционального состояния и нелекарственных методов лечения данных расстройств, показана техника прогрессирующей мышечной релаксации. Также данной категории пациентов назначалась фармакотерапия в виде одного из препаратов: пароксетин, тофизопам или миансерин, которые не обладают противоболевым эффектом.

При наличии лекарственно-индуцированной головной боли была проведена образовательная беседа по поводу данного состояния, рекомендована отмена обезболивающих препаратов, предложены эффективные средства для купирования мигрени или головной боли напряжения. Пациентам с хронической мигренью назначался метопролол, вазобрал. При наличии эпизодической

мигрени, головной боли напряжения также была проведена образовательная беседа, рекомендованы эффективные средства для купирования головной боли.

Когнитивный тренинг был рекомендован пациентам, имеющим легкие и умеренные когнитивные нарушения.

Для оценки эффективности и переносимости лечения проводились повторные встречи с пациентами: на 10-й день наблюдения, стационарно (2-й визит), на 4-й неделе наблюдения, амбулаторно (3-й визит), на 12-й неделе наблюдения, амбулаторно (4-й визит). На всех перечисленных визитах проводилось тестирование пациентов по шкалам TSS, NIS LL, MFI-20. На заключительном (4-й визит) проводилось дополнительное тестирование по шкале CGIC.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали снижение выраженности позитивных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии), улучшение показателей проведения по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов по результатам стимуляционной электромиографии

Полученные данные до лечения, а также через 10 дней, 4 и 12 недель от начала лечения обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных вычислялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, среднеквадратичное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных – частота и доля (в %) от общего числа. Ряд полученных данных был представлен в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, которое описывает характерный разброс величины. Статистический анализ осуществлялся с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t-теста Стьюдента для количественных показателей с нормальным распределением и критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна – Уитни для количественных показателей с распределением, отличным от нормального. Для всех пациентов разность значений средних показателей между визитами рассчитывали с помощью вычитания из значения показателя при предыдущем визите значения показателя при следующем визите. Статистическую обработку проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 11,5 для Windows. Также с помощью SPSS рассчитывались точные величины соответствующей доверительной вероятности (p), достоверные различия средних арифметических.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов ДПН страдали сопутствующими и сочетанными заболеваниями: ожирением ($N = 35$, 70%), артериальной гипертензией ($N = 38$, 76%), ишемиче-

ской болезнью сердца ($N = 18$, 36%), хроническим холециститом и панкреатитом. У многих пациентов впервые были диагностированы неврологические заболевания, эмоциональные расстройства: неспецифическая люмбаго (N = 31,62%) и цервикалгия (N = 29,58%), инсомния (N = 10,20%), паническое расстройство (N = 4,8%), депрессивное расстройство (N = 6,12%), синдром карпального канала (N = 8,16%), синдром кубитального канала (N = 5,10%), головная боль напряжения (N = 9,18%), мигрень без ауры (N = 4,8%), лекарственно-индуцированная головная боль (N = 2,4%), синдром легких когнитивных нарушений (N = 5,10%), синдром умеренных когнитивных нарушений (N = 2,4%). Ранее наблюдалась ошибочная интерпретация предъявляемых жалоб и симптомов, связанных вышеперечисленными расстройствами. Так, невропатические симптомы, связанные с указанными туннельными синдромами, ранее у всех пациентов расценивались как клинические проявления заболевания суставов, остеохондроза и межпозвоночных грыж шейного отдела позвоночника. Головные боли ошибочно расценивались как проявления синдрома вегетативной дистонии, хронической ишемии головного мозга, а также остеохондроза шейного отдела позвоночника. Схожая ситуация наблюдалась с интерпретацией болей в спине, которые ошибочно расценивались как клинические проявления остеохондроза и грыж межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. У 8% ($N = 4$) пациентов определялся эпизод или эпизоды доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, которые ранее ошибочно расценивались как проявления хронической ишемии головного мозга и остеохондроза шейного отдела позвоночника (у 3 пациентов) или ишемического инсульта в вертебро-базилярном бассейне (у 1 пациента).

В ходе лечения у всех пациентов был скорректирован уровень гликемии.

10 (20%) пациентам с выраженной невропатической болью (7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале – ВАШ) назначены антиконвульсанты (карбамазепин или прегабалин). 6 из 10 пациентов хорошо переносили терапию антиконвульсантами. У 3 пациентов наблюдалось легкое несистемное головокружение, не оказывающее значимого влияния на повседневную активность, у 1 пациента выраженность побочного эффекта антиконвульсанта (ощущения неустойчивости при ходьбе, несистемного головокружения) была выраженной, превышала терапевтический эффект, в связи с чем антиконвульсант был отменен через 7 дней от начала приема.

Все пациенты хорошо переносили терапию Кокарнитом, побочных эффектов не наблюдалось.

До лечения средняя общая оценка симптомов по шкале TSS составляла $9,24 \pm 1,56$ балла, что соответствует выраженному уровню позитивных невропатических симптомов. Через 10 дней от начала лечения наблюдалось достоверно значимое снижение средних значений по показателям «общая оценка симптомов», «стреляющая боль», «жжение», «парестезии», «онемение» ($p < 0,001$). Ко 2-й и 4-й неделям наблюдения отмечалось сохранение

терапевтического эффекта и тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности невропатических симптомов (табл. 2, рис. 1).

Средний показатель «болевая чувствительность» по шкале NIS LL составлял $2,68 \pm 0,81$ до лечения. На 10-й день от начала лечения наблюдалось достоверно значимое улучшение данного показателя ($p < 0,001$), при этом на 4-й и 12-й неделях наблюдения отмечалась тенденция к его дальнейшему улучшению. Также в результате лечения к 10-му дню наблюдалось улучшение других средних

показателей по шкале NIS LL – «общая оценка», «мышечная сила», «рефлексы», с тенденцией к их дальнейшему улучшению к 4-й и 12-й неделям, однако данные изменения не были достоверно значимыми (табл. 3, рис. 2).

На фоне предложенного междисциплинарного лечения, наряду с уменьшением выраженности позитивных и негативных невропатических симптомов, установлено снижение выраженности астенического синдрома. Так, к 10-му дню наблюдалось достоверно значимое снижение средних значений всех показателей по шкале MFI-20:

«общая астения», «пониженная активность», «снижение мотивации», «физическая астения», «психическая астения» ($p < 0,001$). К 4-й и 12-й неделям наблюдения отмечалась дальнейшая тенденция к улучшению перечисленных показателей (табл. 4).

К 10-му дню наблюдения средний индекс эффективности предлагаемого лечения по шкале CGIC был достаточно высоким и составлял 2,7. При последующем наблюдении средний индекс эффективности лечения имел тенденцию к повышению (рис. 3).

При анализе эффективности лечения пациентов с тремя различными стадиями ДПН было получено следующее. В группе пациентов с 2а-стадией ДПН наблюдалось достоверно значимое улучшение всех средних показателей по шкале TSS ($p < 0,001$), среднего показателя болевой чувствительности по шкале NIS LL ($p < 0,001$), всех средних показателей по шкале MFI-20 ($p < 0,001$). В группе пациентов с 2б-стадией ДПН отмечалось достоверно значимое улучшение средних показателей «стреляющая боль», «жжение» по шкале TSS ($p < 0,001$), достоверно значимое улучшение показателей всех средних показателей по шкале MFI-20 ($p < 0,001$). У пациентов с 3-й стадией ДПН не выявлено достоверно значимых улучшений по предложенным шкалам.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось уменьшение выраженности симптомов вышеперечисленных сочетанных и сопутствующих расстройств.

19 пациентов с ДПН (38%), страдавших люмбоишалгией, отметили существенное (на 30–40%) снижение выраженности боли в течение первых дней применения препарата Кокарнит. Данный эффект позволил пациентам начать лечебную гимна-

Таблица 2. Динамика позитивных невропатических симптомов по шкале TSS на фоне лечения (баллы, $M \pm SD$, 95% ДИ)

Показатель	10-й день наблюдения	4-я неделя наблюдения	12-я неделя наблюдения	P
Общая оценка симптомов	$-3,08 \pm 1,87$ (-3,18; -1,71)	$-3,61 \pm 1,92$ (-3,92; -3,08)	$-3,64 \pm 1,97$ (-3,98; -3,10)	<0,001
Оценка «стреляющей» боли	$-0,93 \pm 0,69$ (-0,98; -0,68)	$-1,29 \pm 0,74$ (-1,49; -0,92)	$-1,45 \pm 0,65$ (-1,59; -0,97)	<0,001
Оценка жжения	$-0,89 \pm 0,68$ (-0,97; -0,54)	$-1,15 \pm 0,75$ (-1,31; -0,85)	$-1,42 \pm 0,76$ (-1,58; -0,91)	<0,001
Оценка парестезии	$-0,64 \pm 0,59$ (-0,72; -0,52)	$-0,89 \pm 0,76$ (-0,97; -0,62)	$-0,96 \pm 0,74$ (-1,12; -0,85)	<0,001
Оценка онемения	$-0,61 \pm 0,67$ (-0,68; -0,54)	$-0,86 \pm 0,72$ (-1,02; -0,83)	$-0,91 \pm 0,76$ (-1,12; -0,85)	<0,001

Таблица 3. Динамика негативных невропатических симптомов по шкале NIS LL (баллы, $M \pm SD$, 95% ДИ)

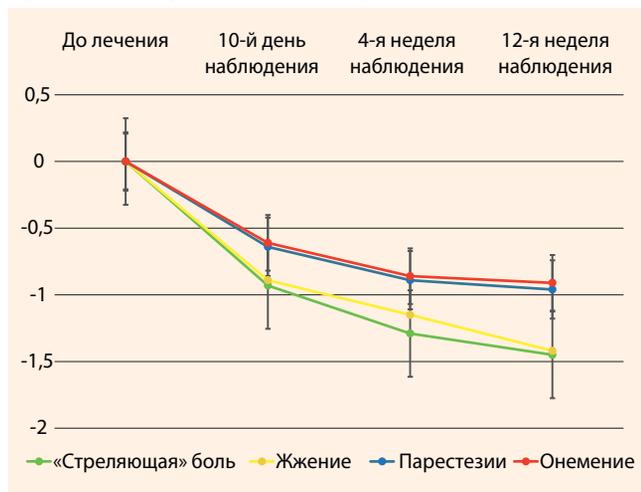
Показатель	10-й день наблюдения	4-я неделя наблюдения	12-я неделя наблюдения	p
Общая оценка симптомов	$-0,58 \pm 4,22$ (-1,45; -0,32)	$-0,93 \pm 4,47$ (-2,12; -0,28)	$-1,01 \pm 4,53$ (-2,23; -0,14)	>0,05
Мышечная сила	$-0,45 \pm 5,01$ (-1,42; -0,51)	$-0,58 \pm 5,21$ (-1,57; -0,41)	$-0,61 \pm 5,18$ (-0,63; -0,38)	>0,05
Рефлексы	$-0,11 \pm 1,12$ (-0,36; -0,15)	$-0,16 \pm 1,17$ (-0,41; -0,12)	$-0,17 \pm 1,16$ (-0,42; -0,12)	>0,05
Болевая чувствительность	$-0,82 \pm 0,75$ (-0,64; -0,48)	$-0,98 \pm 0,92$ (-1,08; -0,71)	$1,08 \pm 0,97$ (-1,14; -0,82)	<0,001

Таблица 4. Динамика показателей астении по шкале MFI (баллы, $M \pm SD$, 95% ДИ)

Показатель	До лечения	10-й день наблюдения	4-я неделя наблюдения	12-я неделя наблюдения
Общая астения	$18,51 \pm 7,3$	$14,03 \pm 6,62$	$9,02 \pm 4,21^*$	$8,62 \pm 4,03^*$
«Пониженная активность»	$14,56 \pm 5,1$	$12,23 \pm 4,36$	$9,82 \pm 4,03^*$	$9,32 \pm 3,15$
«Снижение мотивации»	$14,15 \pm 5,6$	$10,25 \pm 3,7$	$8,21 \pm 4,24^*$	$7,25 \pm 3,61^*$
«Физическая астения»	$16,24 \pm 4,81$	$12,54 \pm 4,09$	$8,56 \pm 3,15^*$	$7,82 \pm 2,78^*$
«Психическая астения»	$17,16 \pm 6,78$	$12,63 \pm 5,13$	$9,89 \pm 5,06^*$	$8,45 \pm 4,56^*$

* $p < 0,001$ – при сравнении с соответствующим исходным показателем.

Рисунок 1. Уменьшение позитивных невропатических симптомов по шкале TSS в результате лечения (динамика разницы между исходным значением и значением в указанный период наблюдения)



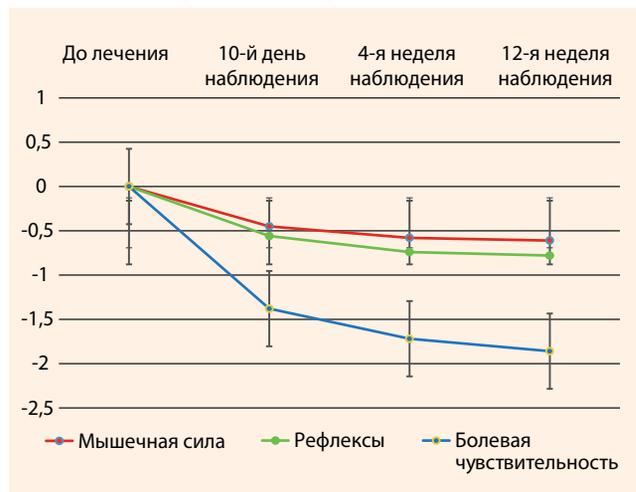
стику, составляющую основу лечения подострых и хронических болей в спине.

Несомненно, что один из ключевых компонентов лечения ДПН – коррекция и адекватный контроль уровня гликемии с помощью диеты, снижения массы тела и сахароснижающей терапии. По результатам ранее проведенных исследований поддержание нормального уровня гликемии у пациентов с СД1 предупреждает развитие ДПН [17], но в отношении пациентов с СД2 и прогнозом развития ДПН выводы неоднозначны [2, 18, 19]. Данные одних исследований поддерживают гипотезу о том, что контроль уровня гликемии предупреждает развитие ДСПН, но большинство других свидетельствуют о несостоятельности этой гипотезы. У многих пациентов недостаточный контроль уровня гликемии связан с трудностями соблюдения рекомендаций по образу жизни, активности в течение дня и питанию [2, 18, 19]. В связи с этим организуются междисциплинарные центры ведения пациентов с СД и ДПН, разрабатываются междисциплинарные программы лечения, включающие оптимальную фармакотерапию и нелекарственные методы лечения – образовательную программу, КПТ, физиотерапию [2]. В России необходима разработка и активное внедрение в практическую деятельность подобных междисциплинарных программ.

Результаты проведенного исследования представляют первый российский опыт междисциплинарного (эндокринологи и неврологи) ведения пациентов с СД и ДПН. Рациональное сочетание фармакотерапии, образовательной программы, КПТ и физиотерапии легло в основу предлагаемого междисциплинарного лечения. Рассмотрим практическое значение каждого терапевтического метода, который применялся в данном исследовании для лечения пациентов с ДПН.

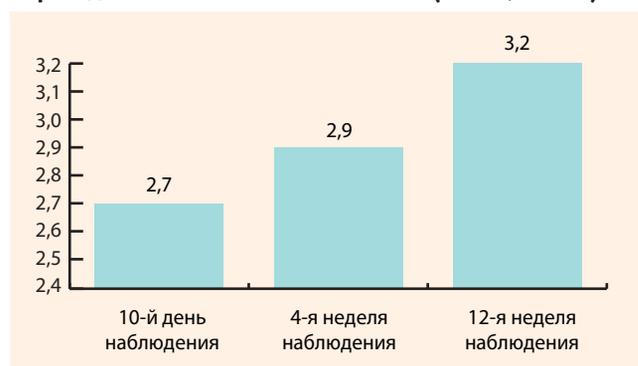
Поиск патогенетической фармакотерапии ДПН – актуальная медицинская задача [1]. На сегодняшний день

Рисунок 2. Уменьшение негативных невропатических симптомов по шкале NIS LL в результате лечения (динамика разницы между исходным значением и значением в указанный период наблюдения)



одни из самых обсуждаемых кандидатов патогенетической терапии ДПН в России – альфа-липоевая кислота и витамины группы В [3, 4]. При этом современный фармакологический рынок содержит несколько вариантов препаратов, содержащих витамины группы В, и перед врачом стоит непростая задача – выбрать наиболее эффективный, безопасный и экономически выгодный препарат для пациента с ДПН. Безусловно, эффективность и хорошая переносимость препарата в лечении ДПН должна быть подтверждена данными его клинических исследований [3, 13]. Распространена практика суждений об эффективности и переносимости препаратов, являющихся дженериками, на основании результатов исследований по оригинальному препарату. Однако эффективность и переносимость дженериков и оригинальных препаратов может отличаться ввиду различий в фармакодинамике и фармакокинетики [3]. Необходимо проведение собственных постмаркетинговых исследований эффективности и переносимости препаратов, в частности препаратов группы В. Только часть препаратов с витаминами группы В

Рисунок 3. Показатели терапевтической эффективности проведенного лечения по шкале CGIC (баллы, М ± SD)



имеет клинические данные, полученные в результате проведения собственных исследований.

Наибольшая эффективность терапии Кокарнитом достигается у пациентов с непродолжительным течением клинически выраженной ДПН (в среднем 2,3 года)

На сегодняшний день особый интерес представляет новый оригинальный препарат витаминов группы В Кокарнит [5]. Препарат Кокарнит отличается от других лекарственных средств с витаминами группы В тем, что содержит ряд активных веществ – производных витаминов В: трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид [6]. Каждый из указанных компонентов Кокарнита выполняет определенную функцию в процессах метаболизма. Трифосаденин – производное аденозина, один из ключевых компонентов физиологического процесса энергообеспечения клеток. Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамина В1). Кокарбоксилаза входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование альфа-кетокислот, участвует в синтезе нуклеиновых кислот, белков и липидов, в процессах усвоения глюкозы. Цианокобаламин (витамин В12) при введении в организм превращается в метилкобаламин и 5-дезоксадезилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевых реакций метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований. 5-дезоксадезилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина В12 приводит к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов. Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, тканевом дыхании.

Эффективность и хорошая переносимость Кокарнита при ДПН отмечены в ряде клиниче-

ских исследований. Авторы ранее проведенных исследований продемонстрировали снижение выраженности позитивных невропатических симптомов (боль, жжение, парестезии) [5–7, 22–24, 26], улучшение показателей проведения по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов по результатам стимуляционной электромиографии [7, 22]. Также было показано улучшение функции проведения симпатических волокон периферических нервов (по данным исследования вызванных кожных симпатических потенциалов) [22], повышение variability сердечного ритма (по результатам кардиоваскулярных тестов), свидетельствующее об улучшении функции проведения кардинальных автономных волокон [25]. Влияние препарата Кокарнит на функцию проведения соматических и вегетативных волокон продолжает активно изучаться [27]. Отмечено,

КОКАРНИТ

www.cocarnit.ru



В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ КОКАРНИТОМ:

На 44,3% улучшаются показатели по шкале Pain Detect	На 41,9% улучшаются показатели по шкале NSS (Neurological Symptoms Score)	На 103,9% улучшаются показатели по шкале TSS (Total Symptom Score)	Достоверно улучшается качество жизни (опросник EuroQoL-5D-5L)
--	--	---	--

ПОЧЕМУ ИМЕННО КОКАРНИТ:

ОПТИМАЛЬНЫЙ СОСТАВ	1 ИНЪЕКЦИЯ ВМЕСТО 4
СИНЕРГИЗМ КОМПОНЕНТОВ	БЫСТРАЯ И СИЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ
ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ + БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ
ФОРМА ВЫПУСКА (ЛИОФИЛИЗАТ)	ВЫСОКАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

СКОРОСТЬ И СОХРАННОСТЬ

Реклама

что наибольшая эффективность терапии Кокарнитом достигается у пациентов с непродолжительным течением клинически выраженной ДПН (в среднем 2,3 года) [23]. Установлено, добавление Кокарнита к стандартной терапии СД и ДПН повышает эффективность проводимого лечения [5]. Авторы предшествующих работ наблюдали улучшение эмоционального состояния, повышение повседневной активности, улучшение качества жизни при уменьшении выраженности невропатических симптомов у пациентов с ДПН на фоне лечения Кокарнитом [22, 24, 26]. В связи с вышеперечисленными данными, наряду с тщательным подбором сахароснижающей терапии, всем пациентам, включенным в наше исследование, был назначен препарат Кокарнит. У всех пациентов отмечены хорошая переносимость Кокарнита и отсутствие существенных побочных эффектов. Только у 4 пациентов, включенных в исследование, наблюдались побочные эффекты, связанные с приемом антиконвульсантов.

Только 10 (20%) пациентов с ДПН, включенных в настоящее исследование, имели выраженную (7–8 баллов по ВАШ) невропатическую боль, поэтому стали получать терапию антиконвульсантами. Остальные 40 (80%) пациентов с ДПН не получали какой-либо специфической противоболевой фармакотерапии, и препарат Кокарнит был единственным лекарственным препаратом, направленным на уменьшение невропатических симптомов ДПН.

Проведение сессий КПТ в настоящем исследовании позволило изменить неправильные представления пациентов о «вреде инсулинотерапии», «невозможности предупредить осложнения СД», «неизбежности инвалидности», «ограниченности в личной и социальной жизни» и обучить пациентов адаптивному поведению, направленному на повышение приверженности к соблюдению медицинских рекомендаций

Авторы ранее проведенных исследований указывают на важность своевременной диагностики сочетанных эмоциональных расстройств и болевых синдромов другой локализации, что повышает эффективность лечения болевой ДПН [2]. Результаты проведенного нами исследования показывают недостаточный уровень диагностики сочетанных неврологических и эмоциональных расстройств у пациентов с СД и ДПН. Ошибочная интерпретация сочетанных расстройств, отсутствие своевременного лечения болевых расстройств другой локализации и эмоциональных расстройств способствуют повышению выраженности невропатических симптомов ДПН. У многих пациентов мы впервые диагностировали головные боли, туннельные синдромы, люмбоишиалгию, цервикалгию, тревожные и депрессивные расстройства. Назначение оптимального лечения сочетанных заболеваний уменьшило их проявления, что повысило эффективность терапии ДПН.

Образовательные беседы с пациентами включали рассмотрение широкого круга проблем – СД, ДПН, соче-

танных расстройств, что имеет большое практическое значение и также повышает эффективность лечения ДПН.

В соответствии с последними рекомендациями национального руководства США по лечению СД, КПТ – эффективный поведенческий метод лечения пациентов с СД, который помогает им принять болезнь без формирования психологических и психических проблем и следовать рекомендациям врача в отношении образа жизни (уровень рекомендаций А) [20]. С помощью метода КПТ врач мотивирует пациентов на лечение и поддержание повседневной активности, что улучшает течение СД. Проведение сессий КПТ в настоящем исследовании позволило изменить неправильные представления пациентов о «вреде инсулинотерапии», «невозможности предупредить осложнения СД», «неизбежности инвалидности», «ограниченности в личной и социальной жизни» и обучить пациентов адаптивному поведению, направленному на повышение приверженности к соблюдению медицинских рекомендаций.

Известно, что КПТ эффективна в лечении ряда болевых расстройств [9]. Интересен тот факт, что в последние годы обсуждается эффективность КПТ в лечении невропатической боли при ДПН. По результатам американского пилотного рандомизированного контролируемого исследования, проводимого под руководством известного когнитивно-поведенческого терапевта J.D. Otis, добавление КПТ к стандартной терапии ДПН повышает эффективность проводимого лечения: у пациентов, получающих комбинированное лечение, в достоверно большей степени уменьшается интенсивность боли и ее влияние на повседневную активность. [8]. Всем пациентам, включенным в наше исследование, проводились сессии КПТ, направленные на изменение ошибочных представлений пациентов о ДПН и обучение навыкам преодоления боли, негативных эмоций. Нам не известно о публикации подобного практического опыта применения КПТ у пациентов с ДПН в нашей стране.

В соответствии с данными шкалы TSS предлагаемое междисциплинарное лечение привело к быстрому (на 10-й день лечения) и устойчивому (к 12-й неделе наблюдения), достоверно значимому уменьшению средних показателей выраженности позитивных невропатических симптомов. Тенденция к улучшению мышечной силы и сухожильных рефлексов, достоверно значимое улучшение болевой чувствительности по шкале NIS LL свидетельствует об улучшении функции проведения по двигательным и чувствительным волокнам в течение всего периода наблюдения за пациентами. Благодаря комбинации фармакотерапии с образовательной программой и КПТ, у пациентов повышалась мотивация к изменению образа жизни и приверженность к медицинским рекомендациям, что способствовало достоверно значимому снижению всех показателей астении по шкале MFI-20.

Предлагаемое междисциплинарное лечение наиболее эффективно при ранней стадии ДПН – 2а, что согласуется с данными предшествующих работ [1, 21]. Вовлечение двигательных волокон в патологический

процесс свидетельствует о более тяжелом повреждении периферических нервов и ухудшает терапевтический прогноз [21]. Практически значимо, что применение междисциплинарного лечения, включающего терапию Кокарнитом, позволило достоверно уменьшить интенсивность невропатического боли и выраженность симптомов астении у пациентов с 2б-стадией ДПН, в большинстве случаев – без применения антиконвульсантов и антидепрессантов. Данное наблюдение позволяет обсуждать

Применение междисциплинарного лечения, включающее терапию Кокарнитом, позволило достоверно уменьшить интенсивность невропатического боли и выраженность симптомов астении у пациентов с 2б стадией ДПН, в большинстве случаев – без применения антиконвульсантов и антидепрессантов

междисциплинарное лечение, включающее Кокарнит, как альтернативную терапию невропатических симптомов при 2а- и 2б-стадии ДПН. У части пациентов терапия антиконвульсантами приводила к развитию побочных эффектов в виде ощущения несистемного головокружения и неустойчивости при ходьбе. Терапия Кокарнитом ни в одном случае не сопровождалась побочными эффектами.

ми. Указанное положение имеет большое практическое значение в ведении пожилых пациентов с СД и ДПН, среди которых исходно распространены жалобы на ощущения головокружения и неустойчивости при ходьбе.

Таким образом, отмечен неудовлетворительный уровень диагностики сочетанных неврологических и эмоциональных расстройств у пациентов с СД и ДПН. Диагностика и рациональное лечение указанных расстройств позволяют улучшить состояние пациентов и повышают эффективность лечения ДПН. Междисциплинарное лечение пациентов с СД и ДПН позволяет относительно быстро и устойчиво уменьшить выраженность невропатических и астенических симптомов. Для ведения пациентов с СД и ДПН в отечественной практической деятельности продемонстрирована эффективность междисциплинарного лечения, включающего: 1) фармакологическую коррекцию уровня гликемии, 2) патогенетическую фармакотерапию ДПН (Кокарнит), 3) специфическую противоболевую терапию (антиконвульсанты, у пациентов с выраженной болевой ДПН), 4) образовательную программу, 5) КПТ. Продемонстрирована хорошая переносимость и терапевтическая эффективность препарата Кокарнит. Предложенная междисциплинарная программа эффективна в лечении пациентов с 2а- и 2б-стадией ДПН, при этом наибольший терапевтический эффект наблюдается при 2а-стадии ДПН.



ЛИТЕРАТУРА

- Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 2: 7-19.
- Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 629-638.
- Строков И.А. Место нейротропных комплексов в терапии неврологических осложнений сахарного диабета. *РМЖ*, 2013, 30: 1535-1539.
- Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии. *Трудный пациент*, 2009, 10: 17-22.
- Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В. и др. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2015, 5(43) Available at: (Accessed 27 December 2015). (in Russian)
- Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии. *Медицинские новости*, 2009, 3: 67-68.
- Романов И.П., Казаков А.В., Олейникова С.П. и др. Современный подход к лечению диабетической полинейропатии. *Проблемы эндокринной патологии*, 2012, 3: 56-59.
- Otis JD, Sanderson K, Hardway C et al. A randomized controlled pilot study of a cognitive-behavioral therapy approach for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain*, 2013, 14(5): 475-482.
- Otis JD. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide, 1st ed. New York, Oxford University Press, 2007. 114 p.
- Dyck PJ, Thomas PK. Diabetic neuropathy, 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, 720.
- Оболонский В.Н., Семенова Т.В., Леваль П.Ш., Плотинов А.А. Синдром диабетической стопы в клинической практике. *РМЖ*, 2010, 18(2): 45-54.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-1433.
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116: 1-6.
- Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Эффективность тиопенты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА). *Журнал неврологии и психиатрии*, 2013, 113(5): 36-41.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*, 1995, 39(3): 315-325.
- Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007, 4(7): 28-37.
- Martin CL, Albers J, Herman WH et al.; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*, 2006, 29: 340-344.
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2285-2295.
- Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*, 2014, 10(2): 345-354.
- Management of diabetes. A national clinical guideline. U.S. Department of Health & Human Services. Available at: <http://guideline.gov>.
- Строков И.А., Фокина А.С., Строков К.И. и др. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*, 2014, 5: 38-42.
- Девликамова Ф.И. Применение препарата кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(11): 64-68.
- Ховасова Н.О., Наумов А.В., Магомедова А.Ю. и др. Диабетическая нейропатия: что должен знать терапевт поликлиники. *Амбулаторный прием*, 2016, 2(2): 67-71.
- Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии. *Manage pain*, 2016, 4: 46-49.
- Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2. *Consilium medicum*, 2016, 18(9): 98-102.
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*, 2016, 4: 6-10.
- Радоуцкая Е.Ю., Кругликова Н.В. Кокарнит в лечении профессиональных полиневропатий. *Нервные болезни*, 2016, 2: 32-36.

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., **М.В. МЕЛЬНИКОВ**^{2,3}, к.м.н., **А.Н. БОЙКО**^{1,2}, д.м.н., профессор, **М.В. ПАЩЕНКОВ**³, д.м.н.

¹Межкрупное отделение рассеянного склероза (Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы)

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Лаборатория клинической иммунологии ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПЕРЕВОДА С НАТАЛИЗУМАБА НА ФИНГОЛИМОД

В данной статье представлены результаты исследования CD4⁺ Т-клеток и Th17-клеток, а также продукции интерлейкина-17 (ИЛ-17) в группах пациентов, получающих терапию препаратами натализумаб и финголимод. Полученные результаты могут рассматриваться как один из критериев предпочтительного перевода пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом после завершения терапии препаратом натализумаб на терапию препаратом финголимод.

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, натализумаб, финголимод, CD4⁺ Т-клетки, Th17-клетки, интерлейкин-17.

E.V. POPOVA^{1,2}, PhD in medicine, **M.V. MELNIKOV**³, PhD in medicine, **A.N. BOYKO**², MD, Prof., **M.B. PASCHENKOV**³, MD

¹ Interregional Department of Disseminated Sclerosis (Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Healthcare Department)

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Clinical Immunology Laboratory of State National Center Immunology Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

IMMUNOLOGICAL PRECONDITIONS OF CONVERSION FROM NATALIZUMAB TO FINGOLIMOD

This article presents the results of the immunological profile of CD4⁺ T cells and Th17 cells and production of interleukin-17 (IL-17) in two groups of patients receiving treatment natalizumab and fingolimod. The results can underpin the justification for the preferred transfer of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after treatment by natalizumab to fingolimod.

Keywords: relapsing-remitting multiple sclerosis, natalizumab, fingolimod, CD4⁺ T-cells, Th17-cells, interleukin-17.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием, на самых ранних стадиях которого отмечаются как воспалительные, так и нейродегенеративные процессы. В течение длительного периода времени постановка диагноза являлась сильным психотравмирующим фактором и для пациента, и для его семьи, так как патогенетическое лечение отсутствовало. Однако начиная с 1993 г. стали активно регистрироваться препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). К настоящему времени в качестве ПИТРС широко применяются бета-интерфероны и глатирамера ацетат, эффективность и безопасность которых доказаны при длительном, многолетнем использовании, в связи с чем они рассматриваются как препараты первого ряда терапии. Согласно проведенным исследованиям бета-интерфероны и глатирамера ацетат снижают частоту обострений ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) в среднем лишь на 30%, а у части пациентов их введение оказывается неэффективным. Таким образом, существует определенная группа пациентов, нуждающихся в более агрессивной терапии. Для этого применяются препараты второй линии ПИТРС, к которым относятся натализумаб и финголимод. В настоящее время разработаны критерии неэффективности терапии первой линии: возникновение как минимум 1 обострения в течение года лечения или появление как минимум 9 гиперинтенсивных очагов в режиме T2 или как минимум 1 очага в режиме T1, накапливающего контрастное вещество при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Данное изменение тактики лечения называется эскалацией терапии [1]. Помимо этого, у 20–25% пациентов с РРС с самого начала отмечается агрессивное течение заболевания (2 обострения

в год с неполными ремиссиями или нарастание по шкале EDSS на 2 балла за один год и наличие 1 контрастируемого очага на МРТ за последние 3 мес.) [2]. В данной ситуации пациенту сразу назначается индукционная терапия для подавления активности заболевания. Одним из наиболее эффективных препаратов второго ряда является натализумаб, который достаточно успешно применяется на территории Российской Федерации с 2010 г.

В настоящее время разработаны критерии неэффективности терапии первой линии: возникновение как минимум 1 обострения в течение года лечения или появление как минимум 9 гиперинтенсивных очагов в режиме T2 или как минимум 1 очага в режиме T1, накапливающего контрастное вещество при магнитно-резонансной томографии головного мозга

По завершении курса индукции возникает вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов в связи с тем, что существуют опасения по поводу реактивации заболевания после прекращения курса терапии препаратом натализумаб и перевода на ПИТРС первой линии. В связи с этим на базе Межкрупного отделения рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» было проведено наблюдение за 29 пациентами с РРС, получавших терапию препаратом натализумаб и переведенных по завершении лечения на терапию инъекционными ПИТРС первой линии (8 пациентов) и финголимод (21 пациент). Из первой линии инъекционных ПИТРС 2 пациента были переведены на глатирамера ацетат и 6 пациентов на бета-интерфероны.

Всем пациентам была проведена терапия препаратом натализумаб в количестве 26 инфузий (2 года), на фоне которой обострений не отмечалось. По завершении терапии пациенты через 4 недели после последней инфузии препарата натализумаб начали получать терапию первой линии инъекционными ПИТРС (8 пациентов) и препаратом финголимод (21 пациент).

В период терапии препаратом натализумаб у 6 пациентов было проведено комплексное иммунологическое обследование (3 женщин и 3 мужчин). Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 3 до 7 лет. На момент забора крови все больные получали терапию препаратом натализумаб от 3 до 6 месяцев и на момент обследования находились в стадии клинической ремиссии. Все исследуемые больные более 3 месяцев не получали лечение кортикостероидной терапией. Также было проведено исследование 9 пациентов, получающих терапию препаратом финголимод (4 мужчины и 5 женщин). Контрольную группу составили 20 условно здоровых человек (11 женщин и 9 мужчин). Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинико-демографические характеристики больных РС и группы здоровых доноров представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики больных РС и контрольной группы

Показатель	Больные РС, получающие натализумаб, n = 6	Больные РС, получающие финголимод, n = 9	Здоровые доноры, n = 20
Возраст, годы	29 (26; 36)	27 (25; 29)	26,5 (25; 28,3)
Мужчины/женщины (% женщин)	3/3 (50)	4/5 (55,5)	9/11 (55)
Длительность РС, годы	3 (3; 3,8)	2 (2; 3)	-
EDSS, баллы	1 (1; 1,5)	1 (1; 1,5)	-

Примечание: Представлено значение медианы, в скобках – 25-й и 75-й процентиля.

Все больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Процент субпопуляций Т-хелперов определяли методом многоцветной проточной цитофлуорометрии. Для этого образцы цельной крови (объем 100 мкл) окрашивали ECD-мечеными моноклональными антителами (MAT) к CD4 (Beckman Coulter, США) в сочетании с флуоресцеин-изотиоцианат-мечеными (FITC) MAT к CD26 (Beckman Coulter), PE-Cy7-мечеными MAT к CD161 (eBioscience, США) и фикоэритрин-мечеными (PE) MAT к CD196 (eBioscience). Далее проводили лизирование образцов раствором OptiLyse C (Beckman Coulter), после чего образцы ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ, pH7,3) и анализировали на 5-канальном



Несклер®

ООО «БиоИнтегратор»



Капсулы

МНН: финголимод



1 капсула Несклер содержит

финголимода гидрохлорид 0,56 мг (соответствует 0,50 мг финголимода основания)

Фармакологическая группа

Иммунодепрессивное средство. Средство для лечения рассеянного склероза

Применение

Ремитирующий рассеянный склероз (PPC) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата – одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи. В случае пропуска приема, на следующий день препарат применяют в обычное время. Препарат предназначен для длительного лечения.

Rx отпускается по рецепту

**ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН
И ПРОИЗВОДИТСЯ В СООТВЕТСТВИИ
СО СТАНДАРТАМИ GMP**

www.biointegrator.com
+7 495 995 49 41

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

проточном цитометре Beckman Coulter FC500 с использованием программы CXP (Beckman Coulter). Оценивали процент CD4⁺, а также Th17-клеток. Th17-клетки идентифицировали как CD4CD26CD161CD196-позитивные события [3, 4]. В контрольные пробы добавляли антитела тех же меток и изотипа, но не имеющие антигенных мишеней в клетках человека (изотип-контроль). Для поправки на неспецифическое окрашивание из полученного значения вычитали процент клеток, позитивных при окраске изотип-контролем (как правило, <1%).

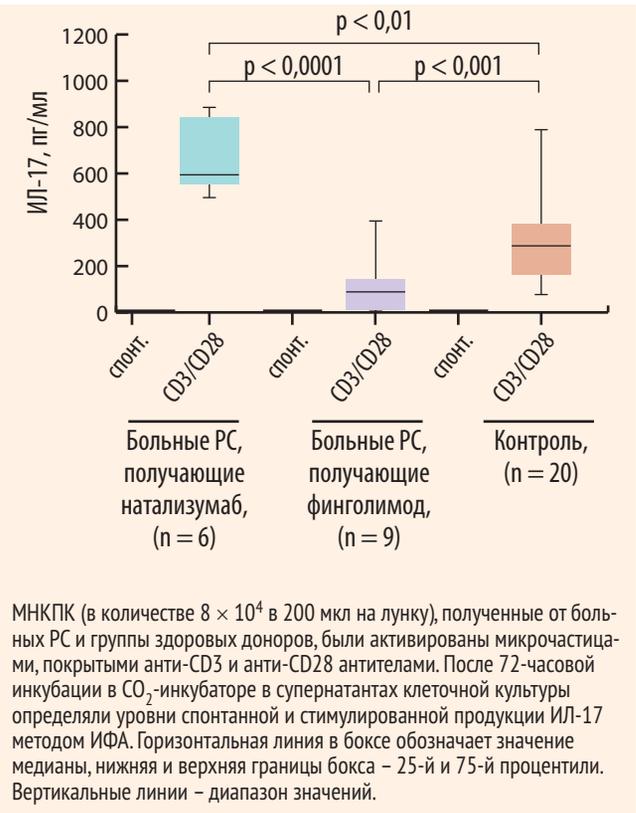
На фоне терапии препаратом финголимод происходит блокировка S1P-рецепторов, препятствующая выходу Т-клеток из лимфатических узлов, существенно снижая количество циркулирующих Т-лимфоцитов, включая аутоагрессивные Th17-клетки

Для оценки функциональной активности Th17-клеток из венозной крови (взятой в утренние часы в пластиковую пробирку с EDTA) выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (МНКПК) путем центрифугирования на градиенте плотности фиколл-урографина (ПанЭко, Россия), трижды отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ, pH 7,3) и ресуспендировали в культуральной среде RPMI 1640 (ПанЭко) с добавлением 2 mM L-глутамин (ПанЭко) и 10% фетальной телячьей сыворотки (ПанЭко). Затем МНКПК в количестве 8x10⁴ в 200 мкл на лунку вносили в 96-луночный круглодонный планшет и стимулировали магнитными микрочастицами, покрытыми анти-CD3/анти-CD28-антителами (Life Technologies, Норвегия). Далее образцы инкубировали 72 ч в CO₂-инкубаторе, после чего отбирали супернатант и замораживали при -70 °C.

Уровни спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-17 в супернатантах клеточной культуры определяли методом иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы eBioscience (США). Уровень ИЛ-17 выражали в пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Prism 6. Для оценки разли-

Рисунок. Продукция ИЛ-17 МНКПК больных РС, получающих натализумаб, финголимод, и здоровых доноров *in vitro*



МНКПК (в количестве 8 × 10⁴ в 200 мкл на лунку), полученные от больных РС и группы здоровых доноров, были активированы микрочастицами, покрытыми анти-CD3 и анти-CD28 антителами. После 72-часовой инкубации в CO₂-инкубаторе в супернатантах клеточной культуры определяли уровни спонтанной и стимулированной продукции ИЛ-17 методом ИФА. Горизонтальная линия в боксе обозначает значение медианы, нижняя и верхняя границы бокса – 25-й и 75-й перцентили. Вертикальные линии – диапазон значений.

чий между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считались при p < 0,05.

В ходе исследования было отмечено отсутствие обострений на фоне терапии препаратом натализумаб. В группе пациентов, переведенных на терапию препаратом финголимод, обострения в течение первых 3 месяцев отмечены были в 9,52% случаев (2 пациента). В группе больных, переведенных на терапию первой линии инъекционных ПИТРС, в 75% случаев (6 пациентов) данные различия между двумя исследуемыми группами оказались значимыми – $\chi^2 = 5,99$, p = 0,0144.

Согласно данным многоцветной проточной цитофлуориметрии, у больных РС, получающих натализумаб, процент CD4⁺ Т-клеток и Th17-клеток оказался существенно выше, чем в группе больных РС, получающих финголимод, при этом был сопоставим с таковым в группе здоровых доноров (табл. 2). В то же время, по данным ИФА, продукция ИЛ-17 стимулированными МНКПК у больных РС, получающих натализумаб, была достоверно выше, чем у больных, получающих финголимод или в контрольной группе (рис. 1).

Полученная значимая разница в проценте обострений в первые три месяца после последней инфузии препарата натализумаб между пациентами на препарате финголимод и первой линии инъекционных ПИТРС (глутирамера ацетат и бета-интерферон) заставляет обра-

Таблица 2. Распределение субпопуляций Т-хелперов (процент позитивных клеток), по данным проточной цитометрии, у больных РС, получающих финголимод, натализумаб, и в группе здоровых доноров

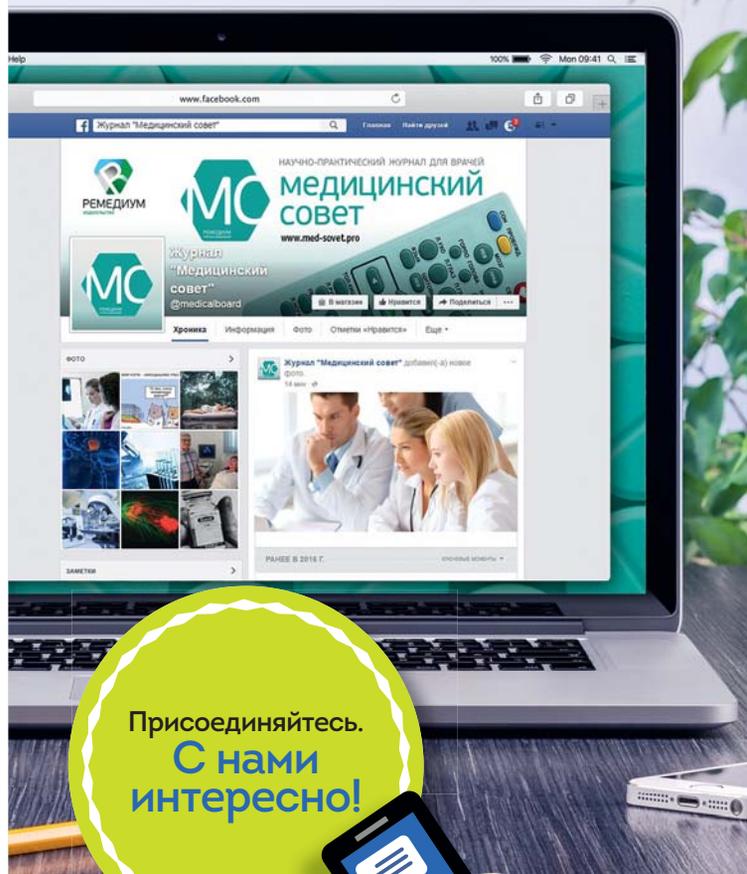
Т-клетки, %	Больные РС, получающие натализумаб, n = 6	Больные РС, получающие финголимод, n = 9	Здоровые доноры, n = 20
CD4 ⁺ , % от лимфоцитов	32,5 (30,8; 35,5)	10,9* (5,6; 13,1)	39,33 (32,9; 41,7)
CD4 ⁺ CD26 ⁺ CD161 ⁺ CD196 ⁺ , % от CD4 ⁺ Т-клеток	3,3 (2; 4)	0,5* (0,3; 0,9)	3,39 (2,1; 3,8)

* отличие от больных РС, получающих натализумаб, и группы здоровых доноров статистически достоверно с p < 0,001

таться к механизму действия препаратов. Натализумаб является антагонистом интегрин- $\alpha 4$, селективным ингибитором молекул адгезии [5]. Он связывается с интегрином- $\alpha 4$ на поверхности активированных Т-клеток, предотвращая адгезию между Т-клетками и эндотелиальными клетками и прерывая, таким образом, аутоиммунный воспалительный каскад. В результате этого в периферической крови отмечается относительный лимфоцитоз, в т. ч. отмечено увеличение процента CD4⁺ Т-клеток и Th17-клеток, а также повышенная продукция ИЛ-17 [6]. Все это при выведении препарата натализумаб из организма будет приводить к повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). На фоне же терапии препаратом финголимод происходит блокировка S1P-рецепторов, препятствующая выходу Т-клеток из лимфатических узлов, существенно снижая количество циркулирующих Т-лимфоцитов, включая аутоагрессивные Th17-клетки [7,8]. В связи с этим мы отмечаем незначительное увеличение частоты обострений при переводе пациента с препарата натализумаб на препарат финголимод и выраженное увеличение обострений при переводе на инъекционные ПИТРС первой линии, так как эта группа препаратов не обладает данным механизмом действия. Вполне логичным является заключение, что именно препарат финголимод является одним из первых препаратов выбора после отмены терапии препаратом натализумаб, и своевременный перевод на него может обеспечить снижение риска возможных обострений. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Kappos L, Kuhle J, Gass A, Achtnichts L and Radue E. Alternatives to current disease-modifying treatment in MS: what do we need and what can we expect in the future? *Journal of Neurology*, 2004, 251(S5): v57-v64. doi: 10.1007/s00415-004-1509-6.
2. Freedman M, Rush C. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2016, 22: 761-784. doi:10.1212/con.0000000000000331.
3. Приложение. Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(8): 44-44. doi: 10.17116/jnevro20151158244.
4. Bengsch B, Seigel B, Flecken T, Wolanski J, Blum H and Thimme R. Human Th17 Cells Express High Levels of Enzymatically Active Dipeptidylpeptidase IV (CD26). *The Journal of Immunology*, 2012, 188(11): 5438-5447. doi: 10.4049/jimmunol.1103801.
5. Bossowski A, Moniuszko M, Idźkowska E, Dąbrowska M, Jeznach M, Sawicka B, Borysewicz-Sańczyk H, Bossowska A, Rusak M, Bodzenta-Łukaszyk A. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.*, 2012, 18(3):9-95.
6. Попова Е.В., Мельников М.В., Бойко А.Н., Муругин В.В., Пашенков М.В. Вопросы тактики ведения больных с труднокурабельным ремиттирующим рассеянным склерозом. *Медицинский совет*. 2015, 10: 63-65. doi: http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2015-10-63-65.
7. Sormani MP, Stefano N. Natalizumab discontinuation in the increasing complexity of multiple sclerosis therapy. *J Neurol*, 2014, 82: 1-2.
8. Попова Е.В., Ялымов А.А., Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Коляк Е.В., Трактирская О.В., Хачанова Н.В., Щур С.Г. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в Московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет*, 2014, 5: 60-63. doi: http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2014-5-60-63.
9. Brinkmann V, Davis M, Heise C et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol. Chem.*, 2002. 277: 21453-21457.



Присоединяйтесь.
С нами
интересно!



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДИАЦЕРЕИНА

У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель исследования. Оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата диацереин (Артрокер) у пациентов с остеоартрозом (ОА) тазобедренных суставов при непрерывном приеме в течение 4 месяцев и длительность последствия препарата в течение 2 месяцев.

Материалы и методы. В исследование включены 30 больных с достоверным (по критериям АРА) ОА тазобедренных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence. Средний возраст больных составил $63,6 \pm 5,8$ года. Пациенты получали Артрокер первые 2 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы).

Оценка эффективности лечения проводилась по индексу WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), динамике индекса в процентах относительно исходного визита; вопроснику по здоровью EQ-5D; тесту «Встань и иди», оценке эффективности терапии врачом и пациентом и общей оценке переносимости препарата.

Результаты. Уменьшение интенсивности боли и скованности по WOMAC отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения ($245,6 \pm 64,3$ и $142,5 \pm 67,3$ и $97,8 \pm 35,6$ и $64,3 \pm 30,1$; $p = 0,000$ соответственно). Достоверное улучшение функционального состояния суставов было достигнуто в конце лечебного периода, которое сохранялось до конца наблюдения ($854,6 \pm 306,8$ и $637,2 \pm 253,7$, $p = 0,000$). Уменьшение суммарного индекса WOMAC было зафиксировано на 3-м визите ($1182,6 \pm 358,6$ и $834,2 \pm 322,1$, $p = 0,000$). Статистически значимое улучшение показателей теста «Встань и иди», оценки общего состояния здоровья и качества жизни по EQ-5D наблюдалось с третьего визита и до конца наблюдения. Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 27,5% больных, хорошую – 65,5% и удовлетворительную – 7%. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, диацереин, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

E.P. SHARAPOVA, PhD in medicine, N.G. KASHEVAROVA, PhD in medicine, E.M. ZAYTSEVA, PhD in medicine, S.G. ANIKIN, PhD in medicine, T.A. KOROTKOVA, PhD in medicine, L.I. ALEXEEVA, MD, Prof.

Nasonova Scientific and Research Institute of RAS, Moscow

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF DIACEREIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINTS

Objective. To evaluate the efficacy, tolerability and safety of the drug Diacerein (Artrocker) in patients with osteoarthritis (OA) of the hip joints after continuous administration for 4 months and the duration of the drug effects for 2 months.

Materials and methods. The study included 30 patients with significant (by ARA criteria) OA of the hip joints of Stage 2-3 according to Kellgren-Lawrence. The average age of patients was 63.6 ± 5.8 years. Patients took Artrocker for the first 2 weeks by 50 mg (1 capsule), and then by 100 per day (2 capsules).

Evaluation of the therapy effectiveness was evaluated by the WOMAC index (pain, stiffness and functional impairment), dynamics of the index in % relative to the initial visit; the health questionnaire EQ-5D; the test «get up and go», assessment of the therapy effectiveness by physician and patient overall assessment of tolerability.

Results. The decrease in the intensity of pain and stiffness on the WOMAC index were noted by the end of the first month of therapy and persisted for the whole observation period ($245,6 \pm 64,3$ and $142,5 \pm 67,3$ and $97,8 \pm 35,6$ and $64,3 \pm 30,1$; $p = 0,000$ respectively). Significant improvement of the functional status of the joints was achieved at the end of the treatment period, which remained until the end of observation ($854,6 \pm 306,8$ and $637,2 \pm 253,7$, $p = 0,000$). The decrease in total WOMAC index was recorded at visit 3 ($1182,6 \pm 358,6$ and $834,2 \pm 322,1$, $p = 0,000$). Statistically significant improvement of the test «get up and go» assessment of general health and quality of life according to EQ-5D were observed from the third visit to the end of the observation. Evaluation of tolerance to treatment done by a patient and a doctor did not differ from each other: the excellent tolerability was noted for 27.5% of patients, good-65.5%, and satisfactory - for 7% of patients. Only one adverse event – nausea – was noted in the study, which was the reason for the discontinuation of the drug and withdrawal of the patient from the study.

Keywords: osteoarthritis, pain, Diacerein, clinical efficacy, tolerability, adverse events.

Остеоартроз (ОА) занимает первое место по частоте среди ревматических заболеваний. Распространенность этого заболевания в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте старше 65 лет. Женщины болеют почти в 2 раза чаще мужчин. Рентгенографические признаки этой болезни выявляются у 50% людей в возрасте 55

лет и у 80% в возрасте старше 75 лет. По последним данным эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13,0% населения. Развитие заболевания приводит к значимому ухудшению качества жизни больных из-за постоянного болевого синдрома, ограничивает их физические возможности и социальные функции,

часто является причиной инвалидности и представляет важную социально-экономическую проблему [1, 2].

ОА является результатом сложного комплекса катаболических и репаративных процессов, происходящих в хряще и субхондральной кости в сочетании с воспалением синовиальной ткани. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза ОА. Однако вопросы о том, какие изменения в кости или хряще следует считать первичными и что является пусковым фактором деградации суставного хряща, обсуждаются до настоящего времени.

Ранее считалось, что суставной хрящ представляет собой метаболически неактивную ткань, которая не способна обновляться и восстанавливаться. Позднее на экспериментальных моделях ОА было показано, что хондроциты на ранних стадиях заболевания могут продуцировать повышенные концентрации протеогликанов, что свидетельствует об увеличении функциональной активности клеток хряща [3]. Открытие протеолитических ферментов, вызывающих деструкцию хрящевой ткани, и способность хондроцитов к синтезу экстрацеллюлярного матрикса привели к концепции динамического равновесия в ткани хряща, которое при патологических ситуациях в результате взаимодействия различных генетических и средовых факторов может изменяться в сторону увеличения катаболической активности. Это общие конституциональные факторы (возраст, женский пол, избыточный вес, дефекты развития, наследственная предрасположенность), а также воздействие внешних факторов (травмы, чрезмерные физические и профессиональные нагрузки), которые приводят к повреждению суставов.

Если на ранней стадии болезни в поврежденной области образуются кластеры хондроцитов, которые повышают уровень ростовых факторов, способствующих регенерации ткани, то с течением времени увеличивается синтез протеиназ (металлопротеиназы 1, 3, 9, 13 и агреканазы), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов. В результате это приводит к образованию матрикса, который не способен противостоять нормальному механическому воздействию. На этой стадии вышеописанные изменения протекают бессимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические же симптомы ОА появляются на более развернутых стадиях, когда вовлекаются ткани, имеющие нервные окончания, что является одной из причин поздней диагностики [4].

Боль в суставах – основная проблема пациентов с ОА, она является первым симптомом болезни и основной причиной, приводящей больного к врачу. Для ОА наиболее характерна ноцицептивная боль, возникающая при раздражении периферических болевых рецепторов – ноцицепторов, которыми обильно снабжены ткани суставов: синовиальная мембрана, капсула сустава, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость. Они и становятся источниками хронической боли при ОА, которая у части больных может приобретать некоторые черты нейропатической боли.

При ОА тазобедренных суставов главным симптомом является боль при ходьбе, которая может локализоваться в ягодице, паху, по передней поверхности бедра, иррадии-

ровать в коленный сустав или область поясницы. Как правило, боль связана с движением, и если в начале болезни она носит характер периодической, возникая при выраженном или длительном перенапряжении, то по мере прогрессирования приобретает постоянный характер и требует более длительного отдыха для ее уменьшения. Ночные боли, как правило, являются показателем прогрессирования заболевания и чаще всего связаны с развитием синовита, который играет огромную роль в патофизиологии ОА. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается процесс равновесия между репарацией и деградацией хряща, сдвигаясь в сторону последнего. В патологический процесс при ОА вовлечены различные цитокины: интерлейкин (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО- α) продуцируются активированными синовиоцитами, мононуклеарами. Кроме того, синовиальная оболочка продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцит-макрофаг-костимулирующего фактора, а также хемокины, ИЛ-8, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [5]. Учитывая постоянно присутствующий воспалительный компонент в синовиальной оболочке, который можно определить при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии и значительно реже при клиническом осмотре, ОА может рассматриваться как воспалительное заболевание и называться остеоартритом. В связи с этим становится понятным использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА. Обладая противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами, НПВП широко применяются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов и, хотя они не влияют на исход заболевания, значительно улучшают качество жизни больных. Как показали данные большого числа клинических исследований, при ревматических заболеваниях (РЗ) НПВП значительно эффективнее, чем высокие дозы парацетамола (4 г/сут), и не уступают в эффективности опиоидным анальгетикам, таким как трамадол [6, 7]. Однако даже кратковременный прием НПВП у определенной группы больных может приводить к развитию серьезных нежелательных явлений (НЯ). Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали не только их широкое использование, но и значительный процент различных побочных НЯ из-за неправильного применения у больных в старших возрастных группах с сопутствующими заболеваниями [8, 9]. Эти лекарственные средства относятся к симптом-модифицирующим препаратам, которые быстро купируют боль и воспаление в суставах. Другая группа средств – симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, с одной стороны, обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – способны замедлить темпы прогрессирования ОА [6]. Отличает эти препараты медленное развитие эффекта, часто до 8–12 недель, но в отличие от первых они обладают выраженным последствием, т. е. эффект от их применения сохраняется до 2–3, а иногда и до 4 месяцев после их отмены. Они отличаются высоким профилем безопасности. Учитывая возраст пациентов ОА, наличие большого спектра сопут-

ствующих заболеваний и других лекарственных средств для их лечения, терапия препаратами второй группы представляется актуальной.

Одним из представителей этой группы лекарственных средств является препарат диацереин (Артрокер), который представляет собой ацетилированную форму реина и по механизму действия отличается от других препаратов этой группы, обладая ингибирующим влиянием на выработку и активность провоспалительного цитокина интерлейкин-1 (ИЛ-1), который играет важную роль в воспалении, дегенерации хряща и патофизиологии ОА. Под действием ИЛ-1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты – матриксные протеиназы (МП), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов ОА является гиперэкспрессия циклооксигеназы-2 – фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления и индуцируемой формы синтазы оксида азота – фермента, который регулирует образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ. ИЛ-1 косвенно стимулирует апоптоз хондроцитов и синовиоцитов и играет ключевую роль в воспалении, приводя к потере хряща. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, сам активирует ИЛ-1. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, уровень которого в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ-1 на катаболизм хряща, субхондральной кости и закономерно делает его мишенью в стратегии терапии ОА [10].

При пероральном приеме после абсорбции диацереин полностью деацетируется в активный метаболит – реин. Пиковая концентрация реина в плазме достигается через 15–30 мин после приема, 99% его связывается с белками плазмы. Период полужизни реина в плазме составляет 4,2 ч после первой дозы 50 мг и 7,5 ч – после девятой дозы, что позволяет принимать препарат дважды в день. Выводится из организма реин главным образом через почки (20% в неизменном виде, в виде производных глюкуроида – 60% и 20% в виде сульфатированной формы). Рекомендуется прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в подавлении синтеза ИЛ-1 и экспрессии рецепторов к нему на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Реин блокирует и «восходящий» сигнальный путь киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов. Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста (ТФР): ТФР- β 1 и ТФР- β 2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликаны и коллаген, что способствует репарации некоторых

элементов хряща. Выявлена также его способность увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [11].

In vitro диацереин ингибирует продукцию ИЛ-1 и снижает содержание металлопротеиназ в хряще человека при ОА. С другой стороны, он стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты. Блокируя синтез и активность ИЛ-1, действие диацереина реализуется на премебранном и постмебранном уровнях клетки. На премебранном уровне препарат способен уменьшать количество ИЛ-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, приводя к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Внутриклеточно диацереин блокирует активацию и транслокацию ядерного фактора NF- κ B, снижая, таким образом, экспрессию NF- κ B-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), оксида азота и металлопротеиназ (ММП) [12]. In vivo на моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [13, 14, 17].

Клиническое изучение диацереина было проведено в ряде исследований. Так, симптом-модифицирующий эффект диацереина был получен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (РДСПКИ), проведенном K. Pavelka и соавт. [15], в котором принимали участие 168 больных с II–III стадией ОА коленных суставов и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм. Больные получали препарат в течение 3 мес., и еще 3 мес. составил период наблюдения. К 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших диацереин, отмечалось снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо – только на 9,4 мм, а через 6 мес. – на 22,5 и 9,3 мм соответственно. Среди НЯ чаще встречались диарея, гастралгии, которые в большинстве случаев прекращались по мере продолжения лечения, не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. У небольшого числа пациентов было отмечено изменение окраски мочи. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, зарегистрировано не было [15]. B. Rintelen, K. Neumann с соавт. опубликовали результаты систематического метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных симптом-модифицирующему действию диацереина при ОА коленных и тазобедренных суставов. Результаты этих РКИ показали, что препарат по основным показателям достоверно превосходил плацебо в период активного лечения. Диацереин статистически значимо снижал выраженность основных симптомов ОА и обладал практически одинаковой эффективностью с НПВП. Было установлено, что препарат обладает выраженным последствием и не вызывает серьезных НЯ [16].

В России тоже изучалось симптом-модифицирующее действие диацереина. Авторы представили результаты клинического наблюдения 10 больных с ОА коленных суставов и ожирением, получавших диацереин в течение 12 недель. К концу наблюдения положительная динамика боли отмечена у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, HAQ –

40% [20]. В другом сообщении авторы представили результаты 4-месячного лечения пациентов с ОА суставов кистей. Отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности, индексов Дрейзера и Auscan [21].

В 2006 г. был опубликован Кохрановский обзор, где обобщены данные 7 РКИ (публикации до 2004 г.), включающих более двух тысяч пациентов [18]. Проведенный метаанализ показал небольшую, но постоянную эффективность диацереина при ОА. Препарат достоверно значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов, структурно-модифицирующий эффект был доказан для ОА тазобедренных суставов [19]. Среди НЯ наиболее часто отмечалась диарея (42%). Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали эффективность, переносимость и безопасность препарата Артрокер (диацереин) у пациентов с ОА тазобедренных суставов при непрерывном приеме в течение 4 мес. и длительность последствия препарата в течение последующих 2 месяцев у 30 больных с достоверным (по критериям APA) ОА тазобедренных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence. Пациенты получали Артрокер первые 2 недели по 50 мг (1 капсула), затем 100 мг/день (2 капсулы). Исследование включало

Таблица 1. Характеристика больных

	n = 30
Пол	Ж-30
Возраст (годы)	63,6 ± 5,8
Длительность болезни (годы)	9,3 ± 5,2
Средний ИМТ (кг/м ²)	32,1 ± 4,4
Стадия коксартроза	
II	27 (81%)
III	3 (19%)

5 визитов. На визитах 2, 3, 4 проводилась оценка эффективности и переносимости препарата с использованием стандартных вопросников, на 5-м визите – последствие препарата по тем же вопросникам.

Характеристика группы представлена в *таблице 1*.

Интенсивность боли при ходьбе соответствовала 40 мм и более по ВАШ; больные регулярно принимали НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес. до исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие остеонекроза суставных поверхностей, острая язва желудка или 12-перстной кишки в течение последних 3 мес., внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 недель, терапия медленнодействующими препаратами для ОА (начатыми менее чем за 3 месяца до начала терапии), операции на

ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

*Искусство
лечения
суставов*

АРТРОКЕР №30, №100

Диацереин капсулы 50 мг
По 1 капсуле 2 раза в день

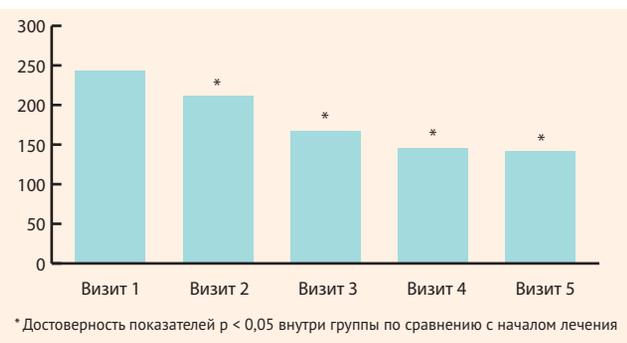
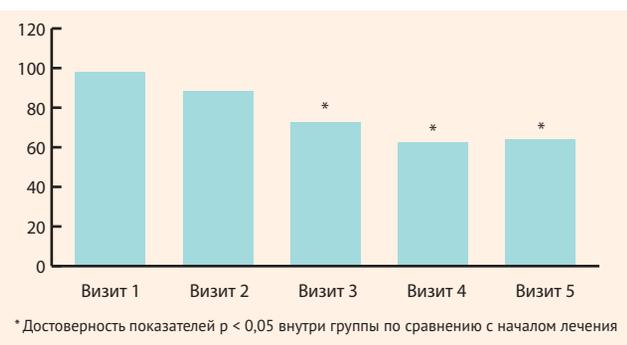
- **Выраженный противовоспалительный и хондропротективный эффект**
- **Безопасен при длительном применении**
- **3-х месячный эффект последствия**
- **Оптimalен для пациентов с ограничениями к приему традиционных НПВП**

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Рег.номер: ЛСР-007748/09-02.10.09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок 1. Динамика боли по WOMAC**Рисунок 2. Динамика скованности по WOMAC**

целевом суставе в анамнезе, наличие иных ревматических заболеваний, сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек). Оценка эффективности лечения проводилась по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: динамика индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность),

Таблица 3. Оценка эффективности лечения

Оценка пациента	Визит 2 n = 29	Визит 3 n = 29	Визит 4 n = 29	Визит 5 n = 29
Значительное улучшение	0%	0%	8–27,5%	5–17,2% $p = 0,02$
Улучшение	24%	97%	21–72,5%	24–82,8%
Отсутствие эффекта	76%	3%	0%	0%
Ухудшение	0%	0%	0%	0%
Затрудняюсь ответить	0%	0%	0	0

изменение индекса в процентах относительно исходного визита; вопросник по здоровью EQ-5D; тест «Встань и иди», оценка эффективности терапии врачом и пациентом, общая оценка переносимости препарата (табл. 2, 3).

Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик. Из 30 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения завершили 29.

Наши наблюдения за пациентами с ОА тазобедренных суставов подтвердили клиническую эффективность препарата. Анализ результатов позволил установить достоверное снижение болевого синдрома по WOMAC. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения (рис. 1).

Препарат Артрокер достоверно уменьшал выраженность скованности, что было зафиксировано через 2 мес. терапии и в последующие визиты (рис. 2).

По влиянию на функциональное состояние суставов препарат тоже показал положительный результат: снижение этого показателя отмечено на втором визите, однако статистически значимое уменьшение функциональной недостаточности суставов было достигнуто через 4 мес. терапии и сохранялось до конца наблюдения (рис. 3).

Таблица 2. Динамика показателей эффективности лечения пациентов с ОА тазобедренных суставов при приеме препарата Артрокер

Параметры	1-й визит n = 30	2-й визит n = 29	3-й визит n = 29	4-й визит n = 29	5-й визит n = 29
Оценка боли (мм)	245,6 ± 64,3	208,5 ± 58,6 $p = 0,026$	168,0 ± 64,1 $p = 0,025$	145,0 ± 66,8 $p = 0,000$	142,5 ± 67,3 $p = 0,000$
Оценка скованности (мм)	97,8 ± 35,6	87,8 ± 33,3 $p = NS$	73,3 ± 34,6 $p = 0,009$	63,0 ± 31,2 $p = 0,000$	64,3 ± 30,1 $p = 0,000$
Оценка ФН (мм)	854,6 ± 306,8	807,1 ± 293,1 $P^* = NS$	708,5 ± 268,7 $p = 0,055$	639,8 ± 254,7 $p = 0,005$	637,2 ± 253,7 $p = 0,004$
Суммарный WOMAC (мм)	1182,6 ± 358,6	1078,7 ± 268,7 $p = NS$	930,7 ± 333,5 $p = 0,002$	829,9 ± 326,2 $p = 0,000$	834,2 ± 322,1 $p = 0,000$
Тест «Встань и иди»	12,3 ± 2,1	11,9 ± 2,2 $p = NS$	11,2 ± 2,3 $p = 0,000$	10,9 ± 2,2 $p = 0,000$	10,8 ± 2,1 $p = 0,0001$
ОСЗ	43,1 ± 17,9	48,9 ± 15,7 $p^* = NS$	56,8 ± 14,3 $p = 0,002$	57,4 ± 14,4 $p = 0,002$	67,7 ± 10,4 $p = 0,000$
EQ-5	0,34 ± 0,25	0,36 ± 0,30 $p = NS$	0,51 ± 0,24 $p = 0,01$	0,60 ± 0,17 $p = 0,000$	0,78 ± 0,13 $p = 0,000$

Рисунок 3. Динамика функциональной недостаточности суставов

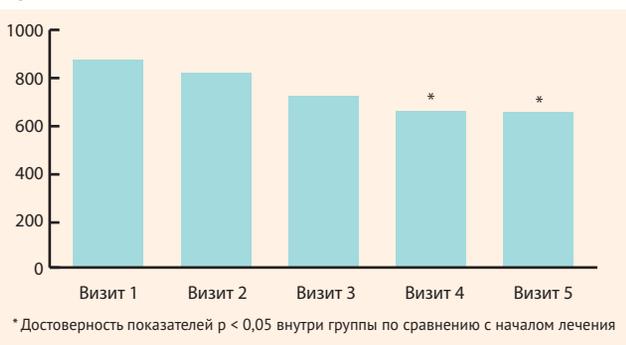
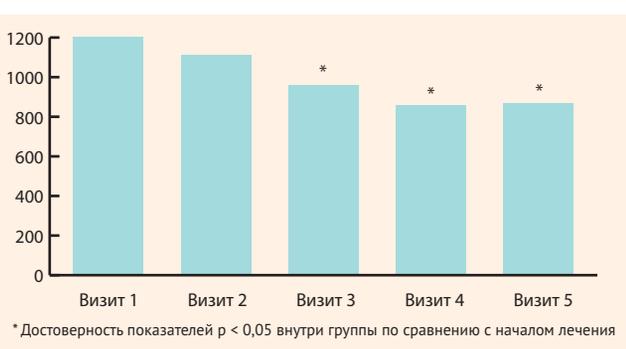


Рисунок 4. Динамика суммарного индекса WOMAC



Достоверное уменьшение показателей суммарного индекса WOMAC было зафиксировано на 3-м визите и сохранялось до конца наблюдения (рис. 4).

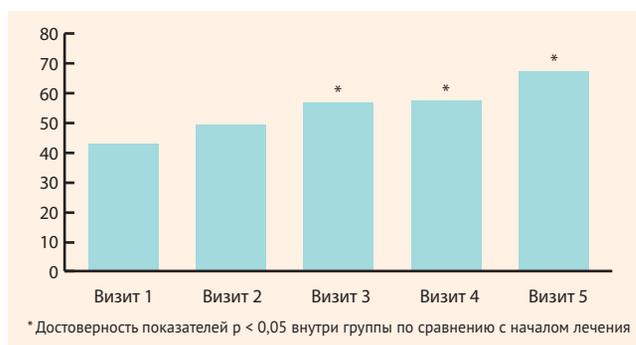
Достоверное уменьшение времени, потраченного на вставание со стула и прохождение 3 м, при анализе теста «Встань и иди» было получено на 3-м визите. Аналогич-

ные результаты были при оценке общего состояния здоровья и показателей EQ-5D: статистически значимое улучшение данных показателей наблюдалось с третьего визита и сохранялось до конца наблюдения (рис. 5).

Оценка переносимости лечения, проводимая пациентом и врачом, практически не отличалась: отличную переносимость препарата отметили 27,5% больных, хорошую – 65,5% и удовлетворительную – 7%. В исследовании зарегистрировано лишь одно НЯ – тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

На основании полученных результатов можно заключить, что препарат Артрокер эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни больных с ОА тазобедренных суставов. Длительность последствия препарата сохраняется в течение 2 месяцев, что можно использовать для интермиттирующей схемы лечения, что улучшит приверженность к терапии. Дальнейшие длительные контролируемые исследования могут оценить структурно-модифицирующее действие диациреина на структуру болезни при других формах ОА. MC

Рисунок 5. Динамика общего состояния здоровья



ЛИТЕРАТУРА

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology*, 2000, 39(Suppl.2): 3-12.
3. Hardingham TE, Fosang AJ, Dubhia J. The structure, function and turnover of aggrecan, the large aggregating proteoglycan from cartilage. *Aur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32: 249-57.
4. Bijlsma JW, Borenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 625-35. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
6. Boureau F, Schneid H et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63: 1028-1035.
7. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63: 901-907.
8. Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 2000, 29: 97-124.
9. Tenenbaum O. The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can. J. Gastroenterol.*, 1999, 13: 119-122.
10. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan - induced arthritis. *Arth. Rheum.*, 1995, 38(2): 164-72.
11. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C et al. Diacerein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(2): 171-7.
12. Martel-Pelletier J, Mineau F and Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on IL-1 and TNF-alpha systems in human osteoarthritis tissues. *J Rheumatol*, 1998, 25: 753-762.
13. Mazieres B, Berdah L, Thiechart M) Diacetyl-rhein administration model of experimental osteoarthritis in the rabbit. *Rev Rhum Ed Fr*, 1993, 60: 775-815.
14. Tamura T and Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1 alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85: 101-104.
15. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. Poster presented at: The Annual European Congress of Rheumatology, EULAR; June 8-11, 2005. Vienna, Austria.
16. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Int Med*, 2006, 166(17): 1899-906.
17. Bende AN, Bende RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat Ed Fr*, 1996, 46: S35-S39.
18. Fidelix TSA, Soares BGDO, Trevisani VF M. Diacerein for osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
19. Dougades M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arth. Rheum*, 2001, 44(11): 2539-47.
20. Носков С.М., Красивина И.Г., Широкова К.Ю. и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012, 37.
21. Лешина Е.А., Симонова О.В. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012, 109.

ЛЕФЛУНОМИД ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ:

ВКЛЮЧЕНИЕ В СТРАТЕГИЮ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

По данным литературы, лефлуномид сопоставим по эффективности и безопасности с метотрексатом, в том числе у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА). Препарат продолжает играть важную роль в лечении больных ранним РА и может рассматриваться в качестве основного синтетического базисного противовоспалительного препарата, который должен назначаться при невозможности терапии эффективными дозами метотрексата. Комбинация метотрексата и лефлуномида, уменьшая потребность в биологической терапии, может быть одним из эффективных способов преодоления толерантности к метотрексату. Роль данной комбинации в стратегии лечения раннего РА может быть недооценена, целесообразно продолжение исследований в этом направлении.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, лефлуномид, метотрексат, стратегия лечения.

D.E. KARATEEV, MD, E.V. ORLOVA

Nasonova Scientific and Research Institute, Moscow

LEFLUNOMIDE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: INCLUSION IN THE TREATMENT STRATEGY AND PROSPECTS

According to the literature, Leflunomide is comparable in efficacy and safety with methotrexate, including patients with early rheumatoid arthritis (RA). The drug continues to play an important role in the treatment of patients with early RA and may be considered as a main synthetic base anti-inflammatory drug which should be administered in case of impossibility of treatment by effective doses of methotrexate. The combination of Methotrexate and Leflunomide, reducing the need for biological therapy, may be an effective way to overcome tolerance to Methotrexate. The role of this combination treatment strategies for early RA may be underestimated, it is expedient to conduct further research in this direction.

Keywords: early rheumatoid arthritis, Leflunomide, Methotrexate, treatment strategy.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. Эффективность раннего назначения базисной медикаментозной терапии РА подтверждается большей частотой развития ремиссии заболевания [3–7]. На основании этих данных в настоящее время принята стратегия ранней и агрессивной медикаментозной терапии РА непосредственно после установления диагноза [6–11]. Единственным способом предотвратить прогрессирование заболевания являются максимально ранние диагностика и начало базисной медикаментозной терапии, которая в последующем должна проводиться длительно и непрерывно под тщательным контролем эффективности и переносимости («tight control») [12–15].

В последние годы Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism (EULAR)) были разработаны четкие принципы и рекомендации для эффективного контроля над РА и максимально быстрого достижения ремиссии или низкой активности заболевания «Лечение до достижения цели» (Treat to Target (T2T)) [16–20]. Появлению рекомендаций T2T способствовали клинические исследования последних десятилетий, которые показали, что тактика тщательного контроля («tight control») при РА приводит к лучшим результатам лечения,

чем традиционный способ ведения больных [12–16, 21]. Другим важным достижением является создание новых классификационных критериев EULAR/Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR)) 2010 г., направленных на более раннюю диагностику заболевания [22, 23].

В 2013 г. была подготовлена новая версия рекомендаций EULAR по лечению РА с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно им, лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше, с момента установления диагноза, при этом основным компонентом стратегии «первой линии» лечения является метотрексат. При наличии противопоказаний для применения метотрексата или его ранней непереносимости стратегия «первой линии» лечения РА предусматривает назначение лефлуномида или сульфасалазина, симптоматический и структурный эффект которых сходен с таковым у метотрексата [24–31]. Согласно рекомендациям ACR 2012 г., лечение РА также должно быть начато как можно раньше, при этом лефлуномид, как и метотрексат, входит в «первую линию» БПВП [32]. Согласно последнему Проекту рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», при наличии противопоказаний для назначения метотрексата или плохой

переносимости препарата следует назначить лефлуноמיד или сульфасалазин; применение гидроксихлорохина рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с метотрексатом [21]. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), лефлуноמיד и сульфасалазин не отличаются от метотрексата по эффективности и переносимости, гидроксихлорохин уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [21, 28–31, 33].

В ряде РКИ была проведена сравнительная оценка действия лефлуномида на течение и прогноз РА по сравнению с метотрексатом, сульфасалазином и плацебо [30, 34–38]. Так, в исследовании Strand V. et al. через 12 месяцев терапии лефлуноmidом (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) и метотрексатом количество больных с хорошим клиническим эффектом было сходным: 52% ACR20 и более в группе лефлуномида и 46% – метотрексата [30]. Оба препарата вызвали замедление прогрессирования РА. Кроме того, применение лефлуномида в течение 52 недель оказывало более значимое положительное влияние на качество жизни по индексу The Short Form-36 (SF-36) и функциональному индексу Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) [38]. В исследовании Cohen S. et al. у 199 пациентов РА в течение 24 месяцев эффективность лефлуномида (10–20 мг/сут) по критериям ACR20/50 была сопоставима с метотрексатом [35, 36]. В крупном исследовании Emery P. et al., включавшем 999 пациентов с РА, через год эффективность метотрексата была несколько выше, чем лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут), но замедление рентгенологической деструкции было сопоставимо при терапии обеими препаратами [37]. Через 2 года влияние препаратов на активность РА было сходным, но метотрексат более выраженно тормозил рентгенологическое прогрессирование РА. Таким образом, долгосрочная эффективность лефлуномида была достоверно выше плацебо по критериям ACR и по динамике показателей общей воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и рентгенологического прогрессирования и была эквивалентна метотрексату.

Появлению рекомендаций T2T способствовали клинические исследования последних десятилетий, которые показали, что тактика тщательного контроля («tight control») при РА приводит к лучшим результатам лечения, чем традиционный способ ведения больных

Исследования Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L., оценивающие 2-летнюю эффективность и переносимость лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 358 больных РА по сравнению с сульфасалазином, показали значительное преимущество лефлуномида по влиянию на общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента, функциональные возможности по индексу HAQ и ответ на терапию по критериям ACR20 [39–41].

Эффективность лефлуномида в лечении РА была оценена в 2 крупных систематических обзорах [42, 43]. Обзор Cochrane (6 РКИ) показал достоверный эффект от лечения лефлуноmidом у больных РА по критериям ACR20 [42]. При этом через 6 и 12 месяцев не было никакой разницы в эффективности лефлуномида и метотрексата по критериям ACR20 и другим клиническим исходам, включая рентгенологическое прогрессирование.

Согласно рекомендациям ACR 2012 г., лечение РА также должно быть начато как можно раньше, при этом лефлуноmid, как и метотрексат, входит в «первую линию» БПВП

Серьезные побочные эффекты лечения, включающие желудочно-кишечные осложнения, повышение печеночных ферментов и инфекции, существенно не отличались в группах лефлуномида и метотрексата при 2-летнем наблюдении. Таким образом, лефлуноmid улучшал все клинические исходы РА через 6 и 12 месяцев, в том числе снижал скорость рентгенологического прогрессирования деструкции суставов.

Отечественные исследования Чичасовой Н.В. и соавт. показали высокую клиническую эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 50 больных РА [44–47]. Эффект терапии наблюдался через 1 месяц у 1/3 пациентов, через 4 месяца – у 2/3 больных. Число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка (СРБ) достоверно снижались через 6 месяцев терапии лефлуноmidом, через 12 месяцев эффект терапии был еще более выражен. Уменьшение образования новых эрозий в суставах кистей и стоп было зарегистрировано авторами через 6 месяцев лечения лефлуноmidом. Это согласуется с данными зарубежных авторов, показавших значимое снижение скорости эрозирования, оцененного по модифицированному индексу Sharp, на фоне длительного (более 2 лет) приема лефлуномида [48] и сопоставимый с метотрексатом эффект лефлуномида по уменьшению рентгенологического прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп в течение 1 года [49].

Еще одним свойством лефлуномида является стойкость его эффекта. В исследовании Чичасовой Н.В. и соавт. эффективность лефлуномида не снижалась в течение 3 лет [26, 47]. В пролонгированном исследовании Kalden J.R. et al. ответ на терапию по критериям ACR20/50/70 и улучшение функционального статуса по индексу HAQ были получены в течение первого года, поддерживались в течение 5 лет терапии лефлуноmidом (100 мг/сут 3 дня, далее 10–20 мг/сут) и сопровождалась замедлением прогрессирования деструкции суставов у 214 пациентов [50]. Долгосрочный 5-летний профиль безопасности лефлуномида (в том числе со стороны функции печени) не отличался от такового в первый год исследования.

Учитывая современную стратегию лечения, весьма актуальным является вопрос об эффективности лефлуномида при раннем РА. В исследовании Балабановой

Р.М. и соавт. была оценена эффективность, переносимость и безопасность лефлуномида в лечении раннего РА [51]. Две группы пациентов (17 больных ранним РА с длительностью болезни до 6 месяцев и 13 пациентов с

Долгосрочная эффективность лефлуномида была достоверно выше плацебо по критериям ACR и по динамике показателей общей воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и рентгенологического прогрессирования и была эквивалентна метотрексату

продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 3 лет) получали лефлуномид в дозе 20 мг в день в течение 12 месяцев. В группе больных ранним РА были получены наилучшие результаты по снижению активности РА по индексу Disease Activity Score (DAS28), критериям ACR, уменьшению боли по ВАШ, числа болезненных суставов, СОЭ, улучшению функциональных способностей по индексу HAQ. Через 6 месяцев лечения лефлуномидом у 10 (58,8%) пациентов с ранним РА

развилась клиническая ремиссия. Серьезных побочных эффектов препарата не наблюдалось. Лефлуномид также показал выраженные антидеструктивные свойства при раннем РА [52, 53].

Каратеев Д.Е. и соавт. в открытом исследовании показали, что назначение лефлуномида в течение 18 месяцев у 30 пациентов с ранним РА с длительностью болезни менее 1 года приводит к быстрому развитию клинического эффекта и достижению ремиссии по критериям ACR более чем у 43,3% больных, ответа на лечение по критериям ACR70 у 26,7% пациентов, по критериям ACR50 у 16,7% больных [34, 54, 55].

В рандомизированном исследовании Федоренко Е.В. и соавт. было показано, что монотерапия лефлуномидом (20 мг/сут) в течение 12 месяцев обладает достоверной эффективностью у больных ранним РА с длительностью заболевания до 2 лет по критериям ACR50/70 и по влиянию на клинико-лабораторные показатели (число болезненных и припухших суставов, функциональный индекс HAQ, индекс активности болезни DAS28) [56]. Эффект лефлуномида был сопоставим с метотрексатом, тормозя рентгенологическое прогрессирование эрозий более чем у 75% больных.

Таблица. Результаты основных исследований эффективности лефлуномида при раннем РА

Авторы, год	Дизайн исследования	Основные результаты	Переносимость
Балабанова Р.М. и соавт., 2005, 2006 [51–53]	Открытое исследование, 17 больных ранним РА с длительностью болезни до 6 месяцев и 13 – от 6 месяцев до 3 лет, эффективность и безопасность лефлуномида (20 мг/сут), 12 месяцев	В группе раннего РА наилучшие результаты по снижению DAS28, критериям ACR, уменьшению боли по ВАШ, числа болезненных суставов, СОЭ, улучшению функциональных способностей по HAQ, антидеструктивный эффект, через 6 месяцев у 58,8% – ремиссия	Серьезных побочных эффектов не было
Каратеев Д.Е. и соавт., 2006, 2007 [54, 55]	Открытое исследование, 30 пациентов с ранним РА с длительностью болезни менее 1 года, эффективность лефлуномида (20 мг/сут), 18 месяцев	Ремиссия по критериям ACR более чем у 43,3% больных, ответ на лечение по критериям ACR70 у 26,7%, по критериям ACR50 у 16,7%	Хорошая переносимость
Федоренко Е.В. и соавт., 2008 [56]	120 больных РА с длительностью болезни до 2 лет, рандомизированных на 4 группы: метотрексат, метотрексат с низкими дозами глюкокортикоидов, пульс-терапия метилпреднизолоном и лефлуномид 20 мг/сут, 12 месяцев	В группе лефлуномида хороший ответ на лечение по критериям ACR50/70, снижение DAS28, числа болезненных и припухших суставов, улучшение функционального статуса по HAQ. Эффект сопоставим с метотрексатом по торможению рентгенологического прогрессирования (более чем у 75%)	Хорошая переносимость
Kellner H et al., 2010 [63]	Открытое многоцентровое исследование, 334 больных ранним РА (длительность болезни до 1 года), загрузочная доза 100 мг/сут, поддерживающая доза 10–20 мг/сут, длительность 6 мес.	К 24 нед. лечения ответ на терапию (EULAR) наблюдался у 84,6% больных, ремиссия (DAS28) у 25% больных	Частота серьезных НР 1,2%
Cutolo M. et al., 2013 [57]	Многоцентровое двойное слепое РКИ, целесообразность загрузочной дозы у 120 больных ранним РА, разделенных на 2 группы: 100 мг/сут лефлуномида 3 дня или 20 мг/сут 3 дня, затем – 20 мг/сут 3 месяца	Ответ по критериям ACR50/70 и DAS28 хороший и сопоставим в обеих группах. Не выявлено преимуществ загрузочной дозы (100 мг/сут) у больных ранним РА	При использовании загрузочной дозы частота побочных эффектов выше
Ren L.M., et al., 2016 [58]	Рандомизированное многоцентровое исследование, 224 больных ранним РА с низкой и умеренной активностью, сравнительная эффективность 50 мг/неделю и 10 мг/сут лефлуномида, 24 недели	Низкая доза лефлуномида (50 мг/неделю) эквивалентна 10 мг/сут по снижению DAS28 и ответу на лечение по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный ответ в 45–60% случаях в обеих группах)	Серьезных побочных эффектов не было

В многоцентровом двойном слепом РКИ Cutolo M. et al. была оценена целесообразность нагрузочной дозы лефлуномида у 120 больных ранним РА (среднее время с момента установления диагноза 0,95 месяцев) [57]. Пациенты получали 100 мг/сут лефлуномида в течение 3 дней (нагрузочная доза) либо 20 мг/сут в течение 3 дней, затем – 20 мг/сут в течение 3 месяцев. Через 3 месяца ответ по критериям ACR50, ACR70 и DAS28 был хороший и сопоставим в обеих группах. При использовании нагрузочной дозы частота побочных эффектов (диарея, увеличение активности печеночных ферментов) была выше. Таким образом, авторы считают лефлуномид эффективным у пациентов с ранним РА, при этом не видят никаких преимуществ нагрузочной дозы у этой категории пациентов.

Число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка достоверно снижались через 6 месяцев терапии лефлуномидом, через 12 месяцев эффект терапии был еще более выражен

В китайском рандомизированном многоцентровом исследовании было показано, что у больных ранним РА с низкой и умеренной активностью заболевания может быть эффективной даже доза лефлуномида 50 мг/неделю [58]. У 244 пациентов в течение 24 недель эффективность дозы препарата 50 мг/неделю была сопоставима с дозировкой 10 мг/сут по влиянию на активность заболевания по индексу DAS28 и ответ на лечение по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный ответ примерно в 50% случаях в обеих группах). Никаких серьезных нежелательных явлений в ходе исследования выявлено не было.

По данным Чичасовой Н.В. и соавт., через 4 недели лечения лефлуномидом можно зарегистрировать клинически значимое улучшение всех параметров, отражающих клиническую активность у больных ранним РА [26, 44, 46].

Результаты основных исследований эффективности лефлуномида в терапии раннего РА приведены в *таблице*.

Таким образом, монотерапия лефлуномидом как для РА в целом [62], так и для раннего РА приводит к результатам, аналогичным монотерапии метотрексатом. В ряде крупных обзоров показано, что лефлуномид является БПВП для лечения РА с хорошей переносимостью и доказанной эффективностью, достаточно быстро снижая активность РА у большинства больных, тормозя рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов и улучшая функциональный статус и качество жизни пациентов [34, 54, 59–61]. На ранней стадии болезни отмечается более быстрое наступление клинического эффекта и высокая частота развития клинической ремиссии.

Представляет интерес применение комбинации метотрексата и лефлуномида при раннем РА. Хотя ряд крупных метаанализов в целом демонстрирует отсутствие существенных преимуществ комбинации синтетических БПВП над монотерапией метотрексатом [64–66], другие

публикации указывают на положительное влияние комбинированной терапии БПВП, включая комбинацию метотрексата и лефлуномида, на достижение значительного клинического ответа [67, 68]. Комбинация лефлуномида и метотрексата имеет определенные теоретические обоснования, основанные на выраженном противовоспалительном и иммунорегуляторном действии метотрексата и антипролиферативном эффекте лефлуномида [69]. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. такая комбинация была достаточно широко распространена и продемонстрировала достаточно отчетливый дополнительный положительный эффект по сравнению с монотерапией метотрексатом [70–74]. В то же время вероятность развития нежелательных реакций (НР) на фоне такой комбинации оказалась также существенно выше, чем при монотерапии каждым из препаратов [75–77], что ограничивает применение этой комбинации на практике. Тем не менее в ряде последних публикаций обсуждается назначение комбинации лефлуномида с метотрексатом при РА [78], включая ранние стадии, поскольку на практике риск серьезных НР оказывается достаточно низким [79, 80]. Есть данные о благоприятных результатах практического применения данной комбинации при недостаточном ответе на монотерапию БПВП, что имеет существенное значение в случаях, когда назначение биологических препаратов затруднено из-за ограничений в доступности [81]. Небольшое открытое исследование Sakellariou GT et al. [82] показало, что добавление лефлуномида к метотрексату у больных с ранним РА, недостаточно отвечавших на монотерапию метотрексатом, привело к развитию ремиссии или низкой активности болезни в 40–80% случаев (в зависимости от наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза). С другой стороны, в известном исследовании COBRA [83] одна из групп пациентов с ранним РА, имевших высокий риск прогрессирования болезни, получала терапию метотрексатом и лефлуномидом в сочетании со средней дозой глюкокортикоидов *pre os* (схема, названная авторами COBRA Avant Garde). Назначение этой схемы привело к незначительному повышению частоты развития клинической ремиссии через 1 год после начала лечения по сравнению со схемой, основанной на монотерапии метотрексатом в сочетании с такой же дозой стероидов, но одновременно – к достоверно более высокому риску НР.

Небольшое открытое исследование Sakellariou GT et al. показало, что добавление лефлуномида к метотрексату у больных с ранним РА, недостаточно отвечавших на монотерапию метотрексатом, привело к развитию ремиссии или низкой активности болезни в 40–80% случаев

Комбинация лефлуномида и сульфасалазина (сульфасалазин добавлялся в случае недостаточного ответа на лефлуномид) изучалась в исследовании RELIEF [84, 85] и оказалась не лучше монотерапии в отношении эффективности, хотя и показала хорошую переносимость.

В целом можно заключить, что лефлуномид¹ продолжает играть важную роль в лечении больных ранним РА и может рассматриваться в качестве основного синтетического БВПП, который должен назначаться при

невозможности терапии эффективными дозами метотрексата. Роль комбинации метотрексата и лефлуномида в стратегии лечения раннего РА может быть недооценена, целесообразно продолжение исследований в этом направлении.



¹ Лефлуномид – оригинальный препарат Арава®, гос. рег. П N013884/01.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 290–331.
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752 с.
- Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол*, 2003, 3: 32–6.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalden%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11874828 Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 290–7.
- Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*, 1995, 54: 944–7.
- Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol*, 1995, 34(2): 87–90.
- Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(1): 34–45.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. *PMЖ*, 2002, 10(6): 294–302.
- Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *PMЖ*, 2002, 10(22): 1009–14.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(7): 906–14.
- Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*, 2001, 111: 446–51.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 406–15.
- Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 263–9.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007, 370: 1861–74.
- Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 2642–51.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 631–7.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 964–75.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2012, 30: 1504–9.
- Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Науч-практич ревматол*, 2013, 51(3): 246–54.
- Олюнин Ю.А. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee – Экспертная комиссия по целенаправленному лечению). *Соврем ревматол*, 2010, 3: 7–9.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477–494.
- Aletaha D, Neogri T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569–81.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита EULAR/ACR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Науч-практич ревматол*, 2011, 1: 10–5.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 492–509.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Науч-практич ревматол*, 2013, 6(51):609–22.
- Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2013, 32: 1628–35.
- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Беневоленская Л.И. и соавт. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006: 118 с.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353(9149): 259–66.
- Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(3): 495–505.
- Strand V, Cohen S, Schiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med*, 1999, 159(21): 2542–50.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(4): 220–5.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2012, 64(5): 625–39.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1989, 333: 1036–8.
- Каратеев Д.Е. Лефлуномид в современной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2010, 27: 1654–6.
- Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9): 1984–92.
- Cohen S, Weaver A, Schiff M, Strand V. Two-year treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(Suppl.): 271.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39: 655–65.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C et al. Function and health-related quality of life: results from a randomised controlled trial of leflunomide vs methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 1999, 42(9): 1870–78.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*, 1999, 353: 259–66.
- Kalden JR, Scott DL, Smolen JS et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – long-term treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol*, 2001, 28(9): 1983–91.
- Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60: 913–23.



Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного
и псориатического
артрита*



RU_LEF_141102

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. Активное вещество: Лефлуномид. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П N013884/01 – 210812. Показания к применению: как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма псориатического артрита. Противопоказания: Гиперчувствительность к лефлуноному или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костномозгового кровообращения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипопроотеинемия. Беременность, детородный возраст у женщины. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномида. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациентов менее 18 лет. С осторожностью: пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костномозгового кровообращения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммунодепрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет, одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. Режим дозирования и способ применения: Лечение ревматоидного артрита обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно исключение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Побочные действия (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезия, усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов, легкое аллергические реакции, лейкопения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, астения. Передозировка: Рекомендуется прием колестирамина, активированного угля. Гемодиализ не эффективен. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Усиление побочных явлений в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или гематотоксических и иммунодепрессивных препаратов. Особые указания (см. Полную инструкцию по применению): Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения помнить о возможном увеличении числа побочных явлений у пациентов, ранее получавших базисно терапию препаратами с гепато- и гематотоксическими действиями. Форма выпуска: таблетки 10 мг, 20 мг в полиэтиленовом флаконе с навинчивающейся крышкой. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной упаковке. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Singh J.A. et al. Arthritis Care & Research. 2012; Vol. 64, No. 5; p. 625-639
Goisec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1-4-12



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

реклама

42. Osiri M, Shea B, Robinson V et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): CD002047.
43. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2008, 148(2): 124–34.
44. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – (Арава (лефлунонимид): опыт многомесячного применения. *PMЖ*, 2004, 2: 124–8.
45. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Опыт длительного применения лефлунонимид (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. *PMЖ*, 2005, 13(8): 518–24.
46. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Имамбетдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Лефлунонимид в лечении раннего ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2011, 10: 606–9.
47. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлунонимид в лечении ревматических заболеваний. М.: МераПро, 2010, 92 с.
48. Van der Heijde D, Kalden JR, Scott D et al. Long-term evaluation of radiologic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 737–9.
49. Sharp J, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 495–505.
50. Kalden JR, Schattenkirchen M, Sorensen H et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthr Rheum*, 2003, 48: 1513–20.
51. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю. и др. Лефлунонимид (Арава) при раннем ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*, 2005, 5: 31–4.
52. Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. Антидеструктивное действие лефлунонимид при раннем ревматоидном артрите. *Тер арх*, 2006, 78(6): 6–10.
53. Kashevarov R, Balabanova RM, Oliunin YA et al. Level of matrix metalloproteinase 3 and joint destruction rate in early RA treated with leflunomide and methotrexate. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl 1): 341.
54. Каратеев Д.Е. Лефлунонимид в современной патогенетической терапии раннего ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2007, 26: 2042–46.
55. Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. High frequency of clinical remission in patient with early RA treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl 2): 341.
56. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и соавт. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты). *Науч-практ ревматол*, 2008, 4: 36–40.
57. Cutolo M, Bolosiu H, Perdiset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6): 1132–40.
58. Ren LM, Li R, Chen LN et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(7): 651–7.
59. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Комбинированная терапия лефлунонимидом и генно-инженерными биологическими препаратами. *Соврем ревматол*, 2011, 2: 43–9.
60. Орлова Е.В. Место лефлунонимид в современной стратегии лечения ревматоидного артрита. *Трудный пациент*, 2015, 13(3): 20–7.
61. Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(4): 581–8.
62. Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tkstochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn*, 2012, 122(1-2): 22–32.
63. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis—results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol*, 2010 Aug, 29(8): 913–20. doi: 10.1007/s10067-010-1425-3.
64. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*, 2010 Oct, 62(10): 2852–63. doi: 10.1002/art.27592.
65. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Apr 14, 4: CD008495. doi: 10.1002/14651858.CD008495.
66. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, Gossec L. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar, 73(3): 510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
67. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*, 2009, 32(12): 1123–34. doi: 10.2165/11316650-000000000-00000.
68. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2016 Apr 21, 353: i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777.
69. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1999 Aug, 29(1): 14–26.
70. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(7): 1322–1328.
71. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2002, 137(9): 726–733.
72. Kremer J, Genovese M, Cannon GW et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: Open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*, 2004, 31(8): 1521–1531.
73. Lee SS, Park YW, Park JJ et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2009 Jan-Feb, 38(1): 11–4. doi: 10.1080/03009740802360632.
74. Jones PB, White DH. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol*, 2010 Nov 3, 2: 53–71.
75. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum*, 2000 Nov, 43(11): 2609–11.
76. Lee SW, Park HJ, Kim BK, Han KH, Lee SK, Kim SU, Park YB. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Res Ther*, 2012 Oct 29, 14(5): R232. doi: 10.1186/ar4075.
77. Rodriguez-Rodriguez L, Jover-Jover JA, Fontsero O, Peña-Blanco RC, León L, Fernández-Gutierrez B, Abásolo L. Leflunomide discontinuation in rheumatoid arthritis and influence of associated disease-modifying anti-rheumatic drugs: a survival analysis. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(6): 433–6. doi: 10.3109/03009742.2013.785590.
78. Bird P, Griffiths H, Tymms K et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2013 Mar, 40(3): 228–35. doi: 10.3899/jrheum.120922.
79. Kaul A, O'Reilly DT, Slack RK, Collins D, Walmsley J, Duke O, Kiely PD. Tolerability of methotrexate and leflunomide combination therapy for inflammatory arthritis in routine clinical practice: results of a four-centre study. *Rheumatology (Oxford)*, 2008 Sep, 47(9): 1430–1. doi: 10.1093/rheumatology/ken240.
80. Alves JA, Fialho SC, Morato EF, Castro GR, Zimmermann AF, Ribeiro GG, Neves FS, Pereira IA. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol*, 2011 Mar-Apr, 51(2): 141–4.
81. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016 Oct, 8(5): 172–179.
82. Sakellariou GT, Sayegh FE, Kapetanios GA, Berberidis C. Efficacy of leflunomide addition in relation to prognostic factors for patients with active early rheumatoid arthritis failing to methotrexate in daily practice. *Clin Rheumatol*, 2012 Jan, 31(1): 163–7. doi: 10.1007/s10067-011-1842-y.
83. Verschueren P, De Cock D, Corluy L et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jul 18. pii: annrheumdis-2016-209212. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212. [Epub ahead of print].
84. Dougados M, Emery P, Lemmel E-M, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol*, 2003, 30(12): 2572–2579.
85. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CAF, Brin S, van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(1): 44–51.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена вопросам лечения остеоартроза – одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызывающего болевой синдром, снижение качества жизни, ограничение социальной активности и нетрудоспособность. Приводятся данные об эффективности оригинального препарата кристаллического глюкозамина сульфата (ДОНА).

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, кристаллический глюкозамина сульфат.

L.K. POSHEKHONOVA, PhD in medicine, D.V. POSHEKHONOV, PhD in medicine, P.A. KRASYUKOV, PhD in medicine
Road Clinical Hospital on Station Voronezh-1 of OJSC RZD

Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia

TOPICAL ISSUES OF OSTEOARTHRITIS TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

The article is devoted to the treatment of osteoarthritis - one of the most common diseases of the musculoskeletal system, causing pain, reduced quality of life, restricting social activity and disability. Data are provided about the effectiveness of the original drug crystalline glucosamine sulphate (DONA).

Keywords: osteoarthritis, pain, symptom-modifying drugs slow motion, crystalline glucosamine sulfate.

Лечение остеоартроза, одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызывающего болевой синдром, снижение качества жизни, ограничение социальной активности и нетрудоспособность, является актуальным в современной медицине [1, 3]. В доступной нам научной литературе нет однозначного подхода к решению задачи по оптимальному комбинированию препаратов для лечения этой патологии, затрагивающей не только собственно хрящ, но и капсулу сустава с вовлечением синовиальной оболочки, субхондральную кость, связки и мышцы при активном участии нервной системы [2, 4]. Тем не менее следует отметить, что ведущим симптомом является боль, появление которой предшествует структурным изменениям сустава и его компонентам [1, 2, 4]. При остеоартрозе выраженность боли прогрессирует быстрее, чем морфологические изменения в хряще (рис. 1).

Следует подчеркнуть, что, когда боль уже становится выраженной и упорной, при обследовании с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования характерных морфологических изменений может не появляться [12, 17].

В то же время интенсивная боль в коленных суставах является лучшим клиническим предиктором прогрессирования остеоартроза, так как она представляется объединяющей переменной, отражающей наличие других факторов риска этого заболевания [2]. Известно, что выраженная боль коррелирует с наличием у больных синовита, варусной деформации, избыточного веса, а также ряда структурных изменений, выявляемых при

инструментальном обследовании, например отека костного мозга по данным МРТ [22].

Особую сложность представляет лечение коморбидных или полиморбидных пациентов. В первую очередь это обусловлено наличием нежелательных побочных явлений при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [28]. Так, у 55,2% больных остеоартрозом диагностируется артериальная гипертензия, у 21,8% – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 17,2% – диабет, у 12,9% – ишемическая болезнь сердца, у 9,6% – бронхиальная астма и

Рисунок 1. Прогрессирование выраженности боли относительно структурных изменений в хряще при остеоартрозе



хроническая обструктивная болезнь легких [15, 17]. Повышение степени риска у таких больных с остеоартрозом при приеме НПВП формирует неблагоприятный прогноз по развитию инфарктов и инсультов. В ряде проведенных исследований подчеркивается, что при терапии НПВП отмечается тенденция к задержке воды и хлорида натрия в организме, стимулируется увеличение ренального эндотелина-1, а также констатируется негативное

лекарственное взаимодействие с диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [3, 4, 28].

Столь существенные проблемы рождают необходимость проведения альтернативной терапии НПВП, способной не только уменьшать выраженность болевого синдрома, но и благотворно воздействовать на хрящевую ткань, оказывая при этом противовоспалительное медленно-модифицирующее действие. Одним из таких препаратов является глюкозамина сульфат, который был впервые получен в 1876 г. В 1939 г. W. Haworth определил стереохимическую структуру глюкозамина сульфата, причем до 1950 г. это был единственный изученный аминсахарид. Несмотря на подобную историческую справку, глюкозамина сульфат (ГС) используется в медицине при лечении остеоартроза только в течение последних 20 лет.

Нельзя недооценивать роль ГС в формировании хрящевой ткани. Причем на рисунке 2 показана его ведущая физиологическая роль в синтезе гиалуроновой кислоты.

Представленные молекулы (рис. 3) характеризуют спектр глюкозамина. Следует подчеркнуть, что в биологических средах он существует в роли гидрохлорида и быстро расщепляется. В современной медицине его применение связано с кристаллическим ГС, устойчивым к гидролизу.

Представляя оригинальный кристаллический препарат глюкозамина сульфата (кГС) ДОНА, следует подчеркнуть его влияние на обмен хрящевой ткани. Являясь моноаминосахаридом, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминного цикла, ГС формирует несколько солей, при этом в качестве лекарственных средств в настоящее время используются ГС и глюкозамина гидрохлорид (ГХ) [1]. ДОНА восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, физиологически присутствующего в организме человека, с низкой молекулярной массой, способной стимулировать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости [6, 10, 13, 26]. В настоящее время доказано, что ДОНА увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща [8, 30].

Рисунок 2. Роль глюкозамина в синтезе гиалуроновой кислоты

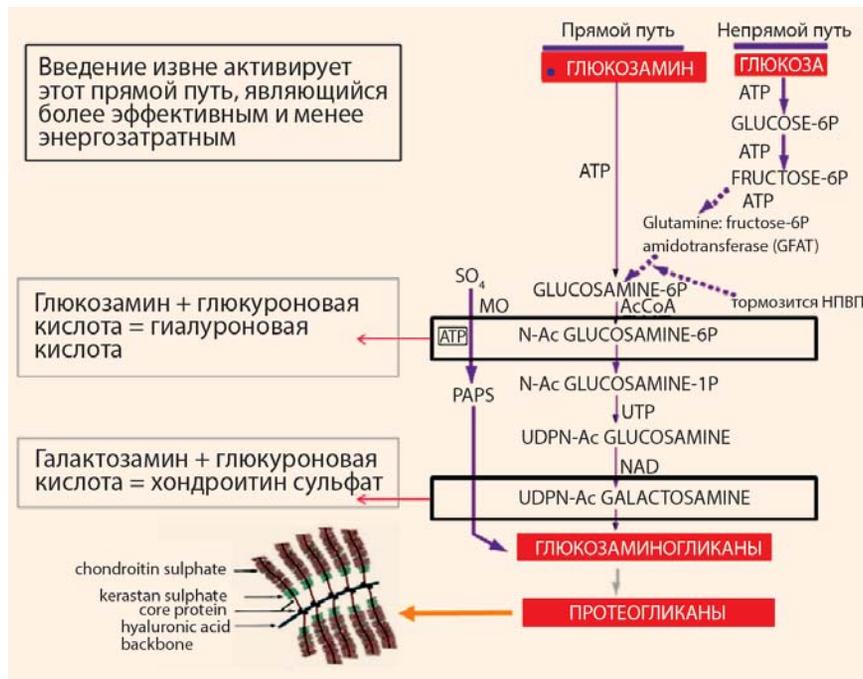
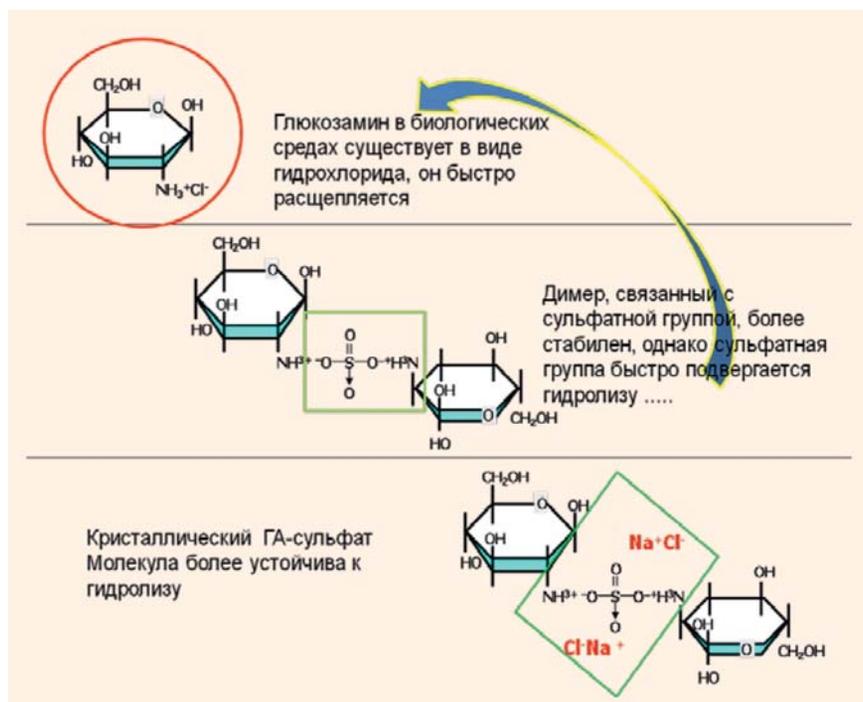


Рисунок 3. Спектр молекул глюкозамина



Особенно значимым является ее способность оказывать противовоспалительное действие, обусловленное блокированием синтеза супероксидных радикалов макрофагами и лизосомальных ферментов [3, 5, 32, 34]. Поскольку сульфаты участвуют в синтезе глюкозаминогликанов (ГГ) и метаболизме ткани хряща, сульфатные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов имеют большое значение для поддержания эластичности и способности удерживать воду матриксом хряща. ДОНА способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, осуществляя торможение деструктивных процессов в суставах, восстанавливает их функцию, тем самым уменьшая суставные боли [4, 7, 12, 21, 26].

Особенностью фармакокинетики является то, что после приема внутрь кГС быстро и полностью всасывается в тонком кишечнике, при этом абсорбция составляет 90%. После внутримышечного введения или приема внутрь ДОНА легко проникает через биологические барьеры и распределяется преимущественно в тканях суставного хряща [5, 8, 10, 13, 25].

Показаниями для назначения являются первичный и вторичный остеоартроз, в том числе коленного, тазобедренного суставов, и спондилоартроз [6, 8, 14, 25, 27, 29, 32].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта редки (метеоризм, диарея, запор), а также возможны аллергические реакции в виде крапивницы или зуда. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к препарату, наличие фенилкетонурии при приеме порошка внутрь, так как он содержит аспартам. Пациентам с тяжелыми нарушениями проводимости сердца, острой сердечной недостаточностью, при указании в анамнезе на эпилептиформные судороги, детям в возрасте до 12 лет, при беременности и в период лактации, а также при повышенной чувствительности к лидокаину противопоказан раствор для внутривенного введения, так как он содержит лидокаин [11, 26, 29].

Оценивая эффективность ДОНА, следует отметить, что кГС принадлежит к симптом-модифицирующим противовоспалительным препаратам замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis). Они характеризуются медленным развитием симптом-модифицирующего эффекта в отличие от анальгетиков и НПВП, выраженным последствием, когда эффект сохранялся не менее 1–2 месяцев, и обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием [16].

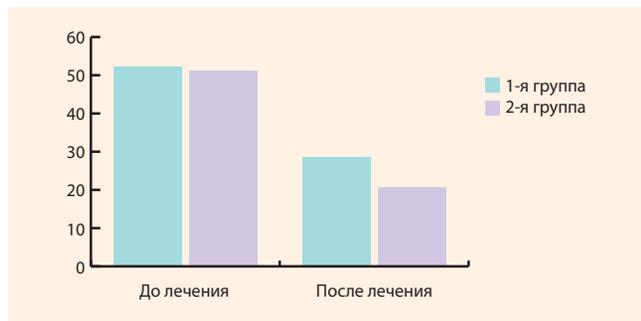
В Европе в отношении показаний к применению SYSADOA существуют значительные расхождения во мнении [1]. В Великобритании они классифицируются как пищевые добавки, доступны вне пределов аптечной сети и используются больными самостоятельно. В то же время стоит отметить, что опубликованный метаанализ, представляющий исследование вплоть до 1999 г. [18], подчеркивает, что хондроитин и ГГ оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо. Данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных явлений [24]. При

этом выраженность терапевтического эффекта (ES) для хондроитина сульфата (ХС) и ГС составляла соответственно 0,78 и 0,44. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивался эффект ГС и ибупрофена [20, 33]. Первое исследование показало, что через 8 недель ибупрофен эффективнее уменьшал болевой синдром, однако к 8-й неделе преимущество было на стороне ГС [33]. Второе исследование, охватившее 4 недели лечения, продемонстрировало более быстрое действие ибупрофена, но к 4-й неделе уменьшение боли и функциональной подвижности суставов было одинаковым в обеих группах [20]. У 98 пациентов старших возрастных групп с ОА коленных суставов среднетяжелого и тяжелого течения на протяжении двухмесячного периода не удалось продемонстрировать статистически достоверных различий между ГС и плацебо по влиянию на болевой синдром и функциональную подвижность суставов [16]. Однако в течение 3 лет наблюдения у пациентов с ОА легкой и средней степени тяжести отмечено достоверное по сравнению с плацебо замедление уменьшения высоты суставной щели, снижение болевого синдрома и улучшение функциональной активности суставов. Результаты этого исследования позволяют предположить, что кристаллический ГС может быть использован в качестве структурно-модифицирующего препарата при ОА коленных суставов [16].

Оценивая эффективность ДОНА, следует отметить, что кГС принадлежит к симптом-модифицирующим противовоспалительным препаратам замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis)

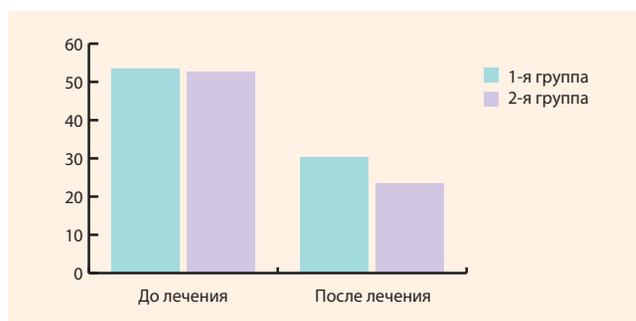
Следует отметить, что в целом эффективность глюкозамина при ОА достаточно хорошо изучена. В кокреновских обзорах (РКИ) изучались результаты наблюдений за 6 больными, получавшими глюкозамин. Было отмечено, что лишь при использовании оригинального кристаллического ГС значительно уменьшалась интенсивность боли в суставах, улучшились функции по индексам Лекена и WOMAC с достоверными отличиями от плацебо. В двух исследованиях продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект кГС при ОА коленных суставов: кГС достоверно замедлял сужение суставной щели по сравнению с плацебо [1].

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного клинического – проспективного 6-месячного исследования (РКИ GUIDE) ГС при ОА коленных суставов, включавшего 325 пациентов. В результате отмечалось уменьшение индекса WOMAC в группе больных, получавших ГС, что было статистически значимо по сравнению с плацебо ($p = 0,039$). Число больных, ответивших на терапию ГС, было выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$). В исследовании Qui G.X. и соавт. (2005) было включено 142 пациента с ОА коленных суставов, которые принимали ГС 1500 мг/сут и ГГ 1400 мг/сут. Основным критерием эффективности служил индекс Лекена.

Рисунок 4. Оценка боли при движении по ВАШ

Существенных различий по эффективности обнаружено не было, однако остается неясным, использовался ли в данном исследовании оригинальный кристаллический или обычный ГС.

В исследовании Zhang W.B. и соавт. (2007), многоцентровом РКИ, посвященном сравнительной эффективности ГС и ГГ при ОА коленных и тазобедренных суставов, при-

Рисунок 5. Оценка болезненности при пальпации по ВАШ

няло участие 143 пациента. Общая оценка эффективности между группами не различалась, препараты были также сравнимы по частоте побочных эффектов. Следовательно, в настоящее время нет единой точки зрения и однозначной оценки эффективности структурно-модифицирующих эффектов, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. В доступной нам научной литературе имеются

выводы о значительной эффективности оригинального кристаллического ГС в препарате ДОНА, который успешно применяется при первичном и вторичном ОА различной локализации, спондилоартрозе, достоверно уменьшая суставную боль, обладая противовоспалительным действием. Хорошая переносимость препарата позволяет рекомендовать его для использования в реальной клинической практике, для улучшения качества жизни пациентов с ОА [9, 11, 14, 15, 17, 19, 23, 28, 31].

Хотелось бы сослаться на личный опыт использования ДОНА – оригинального кристаллического ГС, который назначался для лечения ОА больным, находившимся на стационарном лечении в ревматологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД». В проведенном нами клиническом исследовании 100 пациентов (62 женщины и 38 мужчин) с верифицированным диагнозом ОА, согласно критериям ACR, средний возраст которых составлял $51,3 \pm 2,78$ года, длительность ОА – $13,1 \pm 6,47$ года (от 9,5 до 21,3 года), рентгенографическая стадия 2 и 3 по Келлгрэну – Лоуренсу, вторая степень функциональной недостаточности суставов. Больные были разделены на две группы: в первой ($n = 50$) пациенты принимали НПВП в индивидуально подобранных среднетерапевтических

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики болей по ВАШ

Характеристика болевого синдрома	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли ночью в кровати	$35,2 \pm 4,5$	$23,5 \pm 3,7^*$	$33,5 \pm 4,2$	$16,2 \pm 3,7^*\#$
Боли сидя или лежа	$42,7 \pm 6,2$	$34,8 \pm 4,6^*$	$41,8 \pm 5,3$	$24,2 \pm 4,1^*\#$
Боли в вертикальном положении	$43,1 \pm 4,9$	$37,2 \pm 4,5$	$44,9 \pm 4,7$	$27,3 \pm 2,9^*\#$
Боли при движении	$52,3 \pm 7,6$	$28,6 \pm 5,3^*$	$51,2 \pm 6,5$	$20,6 \pm 1,9^*\#$
Болезненность при пальпации	$53,5 \pm 8,2$	$30,3 \pm 6,2^*$	$52,6 \pm 6,3$	$23,5 \pm 3,4^*\#$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.
$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения.

Таблица 2. Оценка дискомфорта и максимальной дистанции передвижения по шкале Лекена

Шкала Лекена	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	$2,4 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,06$	$2,5 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,01^*\#$
Боли и дискомфорт после ночного отдыха	$2,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,02^*\#$
Боль при ходьбе	$2,5 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,08$	$2,7 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,04^*\#$
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение 2 ч	$1,5 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,02$
Усиление боли после стояния в течение 30 мин	$1,7 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,02$	$1,8 \pm 0,07$	$1,5 \pm 0,01^*\#$
Интегральная балльная шкала Лекена	$10,5 \pm 1,8$	$9,2 \pm 1,9$	$11 \pm 2,1$	$7 \pm 0,14^*\#$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.
$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения.

дозах в соответствии с наличием противопоказаний, во второй группе (n = 50), помимо НПВП, назначалась ДОНА в суточной дозе 1 500 мг.

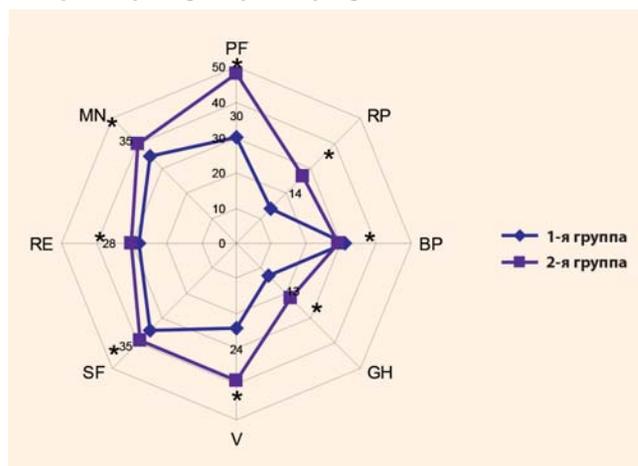
В результате шестимесячного наблюдения во второй группе достоверно уменьшился болевой синдром в покое, при движении (рис. 4), при нахождении в вертикальном положении, сидя или лежа (табл. 1).

При объективном осмотре лечащие врачи отмечали уменьшение болезненности при пальпации как ведущего объективного синдрома (рис. 5). Следует отметить статистически значимое уменьшение болевых параметров по шкале Лекена, в том числе при ходьбе, стоянии, после ночного отдыха. Интегральная балльная шкала Лекена также достоверно оптимизируется при проведении терапии препаратом ДОНА (табл. 2).

Наиболее значимым результатом является влияние на качество жизни, связанное как со статическими, так и динамическими нагрузками. Шкалы EQ-5D и HAQ достоверно показывают оптимизацию параметров повседневной жизни (рис. 6). По результатам HAQ назначение глюкозамина сульфата улучшило статические физические функции, положительно повлияло на качество жизни, что было обусловлено динамическими нагрузками. EQ-5D отразило результаты назначения ГС, что улучшило показатели привычной повседневной деятельности, уменьшило выраженность болей и дискомфорта, тревоги и депрессии.

Согласно проведенному исследованию, терапия препаратом ДОНА безопасна и хорошо переносится пациен-

Рисунок 6. Динамика аспектов качества жизни по общему вопросу HAQ и опроснику EQ-5D



тами (перед включением в исследование собирался аллергологический анамнез по переносимости лидокаина). Полученные данные соответствуют приведенным в статье научным исследованиям в отношении симптом-модифицирующего действия. Хотелось отметить, что хорошая переносимость отмечалась нами у коморбидных больных, в том числе при сахарном диабете.

Таким образом, назначение оригинального кристаллического глюкозамина сульфата ДОНА позволяет сни-

Дона®
глюкозамина
сульфат кристаллический

Оригинальный препарат:
глюкозамина сульфат кристаллический¹

Для лечения первичного и вторичного
остеоартрита различной локализации,
остеохондроза¹

Замедляет прогрессирование
дегенеративных процессов в суставах^{2,3}

Уменьшает боль и улучшает
функцию суставов^{2,3}

Снижает риск эндопротезирования
суставов и развитие инвалидности⁴

Литература:

1. Дона. Инструкция по медицинскому применению препарата.
2. Reginster JY et al. The Lancet 2001; vol. 357:251-256
3. Pavelka K et al. Arch Intern Med. 2002; vol. 162: 2113-2123
4. Bruyere O et al. Osteoarthritis and Cartilage. 2008; vol. 16: 254-260



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ООО «МЕДА Фарма», лицензия – ФС-99-02-003291 от 05.09.2013. РУ: П N 013659/01 от 13.12.2007; П N 013737/01 от 24.12.2007; ЛП-001932 от 18.12.2012. Роттафарм С.п.А., Италия.
109028 Москва, Серебрянская наб., д. 29, БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 9 этаж.
Тел. +7 (495) 660 53 03, факс +7 (495) 660 53 06. www.medapharma.ru; http://www.donainfo.ru

зить интенсивность болевого синдрома, оказывая симптом-модифицирующее действие. Достоверность высокой клинической эффективности препарата ДОНА подтверждается оптимизацией индекса Лекена по параметрам продолжительности утренней скованности или боли после вставания, боли и дискомфорта после ночного отдыха, боли при ходьбе, усиления боли после

стояния в течение 30 минут. Назначение ДОНА улучшает физические и психологические параметры аспектов качества жизни по шкалам EQ-5D и HAQ. ДОНА хорошо переносится больными с остеоартрозом, в том числе с коморбидной патологией, что позволяет рекомендовать ее к широкому назначению в реальной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз: проблема века. *Медицинский совет*, 2013, 5: 78-80.
2. Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Пушкова О.В., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Факторы прогрессирования остеоартроза коленных суставов (5-летнее проспективное наблюдение). *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 2: 9-11.
3. Насонова В.А., Цветкова Е.С. Фармакотерапия остеоартроза. *Лечащий врач*, 2004, 7: 22-24.
4. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач*, 2007, 2: 31-34.
5. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009 Jul, 2(4): 359-71.
6. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011 Jun 18, 377(9783): 2115-26.
7. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*, 2014 Dec, 44(3): 253-63.
8. Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacovelli G, Reginster JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause*, 2004 Mar-Apr, 11(2): 138-43.
9. Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacovelli G, Olejarová M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008 Feb, 16(2): 254-60.
10. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, Ballanti P, Lanza M, Rovati LC, Caselli G. Experimental Pharmacology of Glucosamine Sulfate. *Int J Rheumatol*, 2011, 2011: 939265.
11. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014 Dec, 66(12): 1844-55.
12. European Medicines Agency CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. January 2010.
13. Giordano N, Fioravanti A, Panagiotas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*, 2009 Jun, 70(3): 185-096.
14. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*, 2012 Jan 30, 14(1): 201.
15. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Apr, 64(4): 465-74.
16. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kakkamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003 Dec, 62(12): 1145-55.
17. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, Hochberg MC OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 May, 19(5): 478-82.
18. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Hanna MP, Melfi CA. Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self-care education for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 1267-73.
19. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014 Mar, 22(3): 363-88.
20. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 1994 Mar, 2(1): 61-9.
21. National Clinical Guideline Centre Osteoarthritis: Care and Management in Adults. Clinical Guideline CG177, 2014.
22. Neogi T, Nevitt M, Niu J et al. Subchondral bone attrition may be a reflection of compartment-specific mechanical load: the MOST Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(5): 841-4.
23. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Luisa Brandi M, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster JY. 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.
24. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 Nov, 19(11): 1270-85.
25. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyère O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001 Jan 27, 357(9252): 251-6.
26. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 2012 Oct, 32(10): 2959-67.
27. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. *Therapy*, 2010 Nov, 7(6): 591-604. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/thy.10.67>.
28. Rovati LC. Crystalline glucosamine sulfate in the only SYSADOA that decreases consumption of NSAIDs in knee osteoarthritis: results from the PEGASus cohort. Oral presentation; 2014 OARSI World Congress on Osteoarthritis, Paris, France, 24-27 April 2014.
29. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012 Jun, 4(3): 167-80.
30. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011 Jan, 27(1): 14-27.
31. Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*, 2006 Apr, 40(4): 694-8.
32. Uitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J, Verhaar JA, Weinans H, van Osch GJ. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006 Mar, 14(3): 250-7.
33. Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res*, 1982, 8: 145-9.
34. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010 Apr, 18(4): 476-99.

ОЦЕНКА 10-ЛЕТНЕЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ С ПОМОЩЬЮ РОССИЙСКОЙ МОДЕЛИ FRAX® В ПОПУЛЯЦИОННЫХ ВЫБОРКАХ 5 РЕГИОНОВ РОССИИ

Остеопороз является значимой медицинской проблемой вследствие высокой частоты возникновения переломов костей при незначительном травматическом воздействии. Денситометрическое обследование не позволяет в полной мере выявить лиц, имеющих повышенный риск остеопоротических переломов, так как минеральная плотность кости является одной из составляющих причин возникновения переломов при остеопорозе. Среди альтернативных методов прогнозирования риска переломов широкое применение в мире нашел алгоритм FRAX®, с помощью которого можно рассчитать 10-летнюю вероятность остеопоротического перелома на основании клинических факторов риска, показавших свое независимое влияние на МПК и/или прочность кости. Проведенное анкетирование в 5 регионах России показало, что 31% женщин и 4% мужчин имели значения FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и, как следствие, нуждались в назначении антиостеопоротической терапии. Наибольшая потребность в проведении лечебных и профилактических мероприятий, определенная с использованием алгоритма FRAX®, оказалась у женщин в Сибирском, Уральском и Центральном, а у мужчин – в Северо-Западном и Уральском федеральных округах.

Ключевые слова: остеопороз, эпидемиология, диагностика остеопороза, FRAX®, абсолютный риск переломов, порог вмешательства.

O.A. NIKITINSKAYA, PhD in medicine, N.V. TOROPTSOVA, MD, Prof.

Nasonova Rheumatology Scientific and Research Institute, Federal Agency of Scientific Organizations, Moscow

ASSESSMENT OF 10-YEAR PROBABILITY OF OSTEOPOROTIC FRACTURES WITH THE RUSSIAN MODEL OF FRAX® IN A POPULATION-BASED SAMPLE 5 REGIONS OF RUSSIA

Osteoporosis is a significant health problem due to high frequency of occurrence of fractures at a low traumatic impact. Densitometric examination does not allow to fully identify individuals with an increased risk of osteoporotic fractures, because bone mineral density is one of the components of the fracture cause in osteoporosis. Among the alternative methods of predicting the risk of fractures the algorithm FRAX® has become widely used in the world, which can be used to calculate 10-year probability of major osteoporotic fracture based on clinical risk factors that showed an independent effect on BMD and/or bone strength. A survey in 5 regions of Russia showed that 31% of women and 4% of men had values of FRAX® above the threshold of therapeutic intervention and as a result, needed the indication of antiosteoporotic therapy. The greatest need for treatment and preventive measures as determined using the algorithm FRAX® was detected in women in the Siberian, Uralian and Central region and in men – in the North-Western and Uralian Federal districts.

Keywords: osteoporosis, epidemiology, diagnosis of osteoporosis, FRAX®, absolute fracture risk, intervention threshold

Остеопороз (ОП), являясь системным заболеванием скелета, характеризуется снижением прочности кости за счет уменьшения минеральной плотности и ухудшения ее качества, что приводит к увеличению риска переломов. Измерение минеральной плотности костей (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрия) в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра длительное время было единственным инструментом, который использовался для выявления пациентов с ОП и принятия решения о назначении терапии в соответствии с критериями диагностики для данного заболевания, предложенными ВОЗ в 1994 г. Однако денситометрия не позволяет в полной мере выявлять лиц, имеющих повышенный риск остеопороти-

ческих переломов (ОП-переломов). Например, было продемонстрировано, что больше чем у половины больных, перенесших их, показатели МПК были выше значений, соответствующих ОП согласно классификации ВОЗ (Т-критерий $-2,5$ SD и ниже) [1]. Ограничения денситометрического обследования послужили поводом для поисков альтернативных методов прогнозирования риска переломов, среди которых приоритетным направлением стала разработка различных алгоритмов с использованием клинических факторов риска, показавших свое независимое влияние на МПК и/или прочность кости в ходе ранее выполненных исследований и проведения мета-анализов.

В течение последнего десятилетия были представлены несколько инструментов для прогнозирования риска

ОП-перелома, с помощью которых можно определить 5- и 10-летний абсолютный риск как переломов основных для ОП локализаций, так и только переломов проксимального отдела бедренной кости. Впоследствии некоторые из них вошли в национальные клинические рекомендации по ведению больных с ОП и нашли применение в клинической практике. Так, например, в Австралии врачам для выявления пациентов с высоким риском перелома предложено использовать два алгоритма – Garvan fracture risk calculator и FRAX®, в Англии – FRAX® и Qfracture, в Канаде, наряду с FRAX®, решение о назначении лечения может быть принято по результатам подсчета CAROC (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada) [2].

Наиболее широкое признание получила математическая модель расчета 10-летнего абсолютного риска перелома – калькулятор FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), предложенный ВОЗ в 2008 г. Для этого алгоритма были отобраны факторы риска, которые показали ассоциацию с повышенным риском переломов независимо от значений МПК в шейке бедренной кости, при наблюдении за девятью популяционными когортами, сформированными в Канаде, странах Европы, Японии и Австралии. Авторы оценили и посчитали значение каждого фактора в отдельности и в комбинации, а вероятность перелома рассчитали с учетом частоты переломов и показателей смертности, так как некоторые факторы, включенные в модель, повышали риск обоих из указанных событий. Полученные для FRAX® результаты позже были апробированы на других 11 независимых популяционных когортах, что составило более 1 млн пациенто-лет [3].

Денситометрия не позволяет в полной мере выявлять лиц, имеющих повышенный риск остеопоротических переломов. Более чем у половины больных, перенесших их, показатели МПК были выше значений, соответствующих остеопорозу, согласно классификации ВОЗ

Калькулятор FRAX® позволяет определить 10-летнюю вероятность как основных ОП-переломов (проксимального отдела бедра, позвонков, плечевой кости и предплечья), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра у женщин в постменопаузе в возрасте 40 лет и старше и у мужчин 50 лет и старше. Для этого на конкретного пациента вносятся в алгоритм следующие данные: пол, возраст, рост и вес, наличие предшествующего перелома у анкетированного лица и перелома бедра у родителей, факт курения и злоупотребления алкоголем, длительный прием глюкокортикоидов (ГК) и другие причины вторичного остеопороза. Наличие предшествующего перелома отмечается тогда, когда они произошли при минимальной травме (падении с высоты собственного роста или спонтанно) после 40 лет. Злоупотребление алкоголем указывается в том случае, если ежедневно человек потребляет более 90 мл крепкого алкогольного напитка, или 360 мл вина, или 855 мл пива. Прием ГК

считается длительным, если пациент получал их более 3 месяцев как в прошлом, так и в настоящее время в дозе 5 мг в день и более в пересчете на преднизолон. Среди вторичных причин, которые вносятся во FRAX®, могут

Алгоритм FRAX® – это важный инструмент клинической диагностики, который помогает принять решение о необходимости назначения лечения пациенту, имеющему факторы риска ОП и переломов

быть следующие заболевания или состояния: нелеченый гипогонадизм у мужчин и женщин (ранняя менопауза, двусторонняя овариоэктомия или орхидэктомия, нервная анорексия, химиотерапия рака молочной железы, гипопитуитаризм), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), длительная иммобилизация (травма спинного мозга, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит), трансплантация органов, сахарный диабет 1-го типа, заболевания щитовидной железы (нелеченый гиперпаратиреоз, неправомерное назначение высоких доз тиреоидных гормонов при гипотиреозе). Для повышения прогнозирования риска перелома по расчетам разработчиков алгоритма в FRAX® можно дополнительно вводить значение МПК шейки бедренной кости.

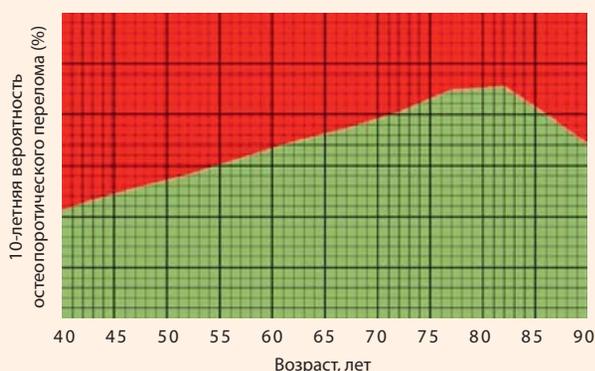
На сегодняшний день в 58 странах мира используются национальные или суррогатные модели FRAX® [2]. В 2012 г. была разработана российская модель FRAX®, основанная на данных по частоте переломов, полученных в 2 городах России, и предложены пороги терапевтического вмешательства, рассчитанные на основании значений 10-летнего риска перелома в зависимости от возраста у женщин с индексом массы тела (ИМТ) 24 кг/м², имевших только один фактор риска – малотравматичный перелом, который является поводом для назначения антиостеопоротического лечения [4].

Цель нашего исследования: определить частоту высокого 10-летнего риска ОП-переломов среди женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, проживающих в пяти регионах РФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка 10-летней вероятности возникновения основных ОП-переломов с использованием российской версии алгоритма FRAX® (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=rs>) без денситометрического исследования МПК бедра была выполнена у 16 265 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст 61 ± 10 лет), вошедших в случайные кластерные пропорционально стратифицированные выборки жителей 20 городов из пяти федеральных округов России (Северо-Западный (СЗФО), Центральный (ЦФО), Приволжский (ПФО), Уральский (УФО), Сибирский (СФО)). Работа проводилась в рамках социальной программы «Остеоскрининг Россия», анализ проведен в тех городах, в которых ответственность населения составила не менее 80%. Были обработаны данные 12 188 женщин

Рисунок 1. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов без измерения МПК [5]



Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica 10.0 StatSoft для Windows. При сравнении количественных признаков использовали критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$

из 20 городов РФ (Архангельск, Владимир, Воронеж, Жуковский, Иркутск, Казань, Калининград, Красноярск, Курск, Москва, Мурманск, Новосибирск, Оренбург, Пермь, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Чебоксары, Челябинск, Щелково) и 4 077 мужчин из 14 городов (Архангельск, Владимир, Жуковский, Казань, Красноярск, Курск, Москва, Мурманск, Оренбург, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Чебоксары, Челябинск). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Высокий риск перелома по FRAX® устанавливался в каждом конкретном случае в зависимости от возрастного порога терапевтического вмешательства (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение FRAX® в обследованной когорте составило 10,2%, при этом отмечалось увеличение этого показателя с возрастом. Так, для возрастных групп 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше 10-летняя вероятность основных ОП-переломов была 7,8; 9,9; 11,2 и 15% соответственно. У женщин он был достоверно выше (9,6; 13,2; 16,9 и 21,1%) по сравнению с мужчинами (6,1; 6,7; 7 и 9%)

соответственно для всех возрастов. Значения FRAX® увеличивались с возрастом, что закономерно, так как возраст является одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с остеопорозом и переломами. Например, по данным эпидемиологического исследования было показано, что вероятность основных ОП-переломов у женщин постепенно увеличивается с 6,5% в возрасте 50 лет до 14% к 80 годам, после чего снижается из-за того, что вероятность смерти преобладает над вероятностью возникновения перелома. У мужчин также отмечалось увеличение вероятности перелома с возрастом, но оно было менее выраженным по сравнению с женщинами: в 50 лет она составляла 4,7%, а в возрасте 80 лет – лишь около 6% [6]. Аналогичные нашим данным результаты были получены при оценке средней 10-летней вероятности переломов в исследовании, проведенном в восьми городах РФ, где также отмечалось увеличение средних значений FRAX® с 6,3 до 12,7% у женщин и с 5,1 до 5,8% у мужчин в возрасте от 49 до 69 лет [7].

У женщин средние показатели FRAX® для основных ОП-переломов были достоверно выше по сравнению с таковыми у мужчин независимо от региона проживания опрошенных лиц (табл.). Наличие более высокого среднего показателя FRAX® у женщин было ожидаемым, так как ранее проведенные отдельные эпидемиологические исследования в России продемонстрировали, что вероятность возникновения ОП-перелома у них была выше, чем у мужчин [6].

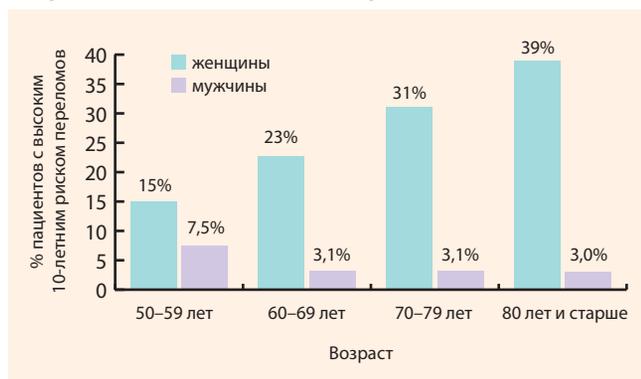
Калькулятор FRAX® позволяет определить 10-летнюю вероятность как основных ОП-переломов (проксимального отдела бедра, позвоночника, плечевой кости и предплечья), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра у женщин в постменопаузе в возрасте 40 лет и старше и у мужчин 50 лет и старше

Наиболее высокий средний показатель FRAX® был у женщин УФО ($15,5 \pm 8,4$), а наиболее низкий – у жительниц ПФО ($14,2 \pm 9,1$), $p < 0,001$. При этом средние показатели FRAX® у женщин, проживающих в СЗФО, не отличались от данных, полученных в ПФО, а значения FRAX® у жительниц ЦФО и СФО были сопоставимы с показателя-

Таблица. Средние показатели FRAX® у женщин и мужчин в зависимости от региона проживания

	Округ РФ				
	СЗФО	ЦФО	УФО	ПФО	СФО
Женщины (n)	1 415	5 613	1 481	2 256	1 423
Возраст (лет)	$61,6 \pm 7,6$	$61,2 \pm 7,8$	$61,4 \pm 9,6$	$61,8 \pm 7,8$	$61,3 \pm 10,5$
Средний показатель FRAX® основных переломов (%)	$14,5 \pm 8,4$	$15,2 \pm 8,6$	$15,5 \pm 8,4^*$	$14,2 \pm 9,1^*$	$15,1 \pm 8,3$
Мужчины (n)	430	1 707	468	1 040	432
Возраст (лет)	$61,8 \pm 8,1$	$62,1 \pm 9,8$	$62,2 \pm 8,8$	$61,7 \pm 9,1$	$61,2 \pm 10,1$
Средний показатель FRAX® основных переломов (%)	$8,0 \pm 5,2^*$	$6,8 \pm 4,0$	$7,7 \pm 5,2$	$6,7 \pm 5,0$	$5,8 \pm 3,4^*$

Рисунок 2. Частота высокого 10-летнего риска переломов в зависимости от возраста и пола



ми FRAX® женщин УФО. Среди мужчин наиболее высокий данный показатель был у жителей СЗФО ($8,0 \pm 5,2$), а низкий – СФО ($5,8 \pm 3,4$), $p < 0,001$. Средние значения FRAX® у мужчин в УФО были сопоставимы с показателями в СЗФО. В ЦФО и ПФО значения FRAX® достоверно не различались и были достоверно ниже, чем в СЗФО, и выше по сравнению с результатами в СФО, $p < 0,001$. В то же время другое эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что у женщин и мужчин наиболее высокие средние показатели FRAX® были выявлены в Вологде (СЗФО), а самые низкие – в Тюмени (УФО) [7].

Частота выявляемости лиц с высоким показателем 10-летнего риска ОП-переломов среди женщин в постменопаузе составила 31%, а среди мужчин 50 лет и старше – 4%.

Как показывают проспективные наблюдения за когортами пациентов, с возрастом происходит накопление клинических факторов риска, каждый из которых вносит свой вклад в величину FRAX®, вероятно, поэтому в старших возрастных группах нами было выявлено больше женщин с высокими показателями 10-летнего риска ОП-переломов. Оказалось, что в возрасте 50–59 лет 15% лиц женского пола имели высокий риск перелома, в то время как в возрасте 80 лет и старше высокие показатели FRAX® определялись у 39% женщин (рис. 2).

С возрастом происходит накопление клинических факторов риска, каждый из которых вносит свой вклад в величину FRAX®, вероятно, поэтому в старших возрастных группах нами было выявлено больше женщин с высокими показателями 10-летнего риска ОП-переломов

Среди мужчин такой зависимости не было выявлено. Наиболее часто высокий риск переломов встречался у мужчин в возрасте 50–59 лет, при этом в остальных возрастных группах он выявлялся не более чем у 3% обследованных лиц. Наши данные согласуются с результатами исследования по изучению факторов риска переломов у мужчин с уже случившимся переломом бедра, в котором

Рисунок 3. Частота высокого 10-летнего риска переломов в зависимости от региона



высокие значения FRAX® также определялись чаще у мужчин в возрасте 40–69 лет (16,7%) по сравнению с лицами в возрасте 70 лет и старше (1,9%) [8]. Отсутствие предполагаемой закономерности роста числа лиц с высоким риском переломов с увеличением возраста может быть обусловлено национальными особенностями, например более низкой продолжительностью жизни у мужчин по сравнению с таковой в странах Западной Европы и Америки.

Проведенное исследование показало, что в пяти регионах РФ 31% женщин и 4% мужчин имели значения FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и, как следствие, нуждались в назначении антиостеопоротической терапии

При сравнении частоты высокого 10-летнего риска ОП-переломов в зависимости от региона проживания нами установлено, что высокий риск чаще выявлялся среди женщин – жительниц СФО, УФО и ЦФО по сравнению с представительницами СЗФО и ПФО. Среди мужчин лица с высоким риском перелома встречались достоверно чаще в СЗФО и УФО по сравнению с проживавшими в других регионах страны (рис. 3), что было, возможно, связано с географической вариабельностью встречаемости различных факторов риска ОП и переломов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в пяти регионах РФ 31% женщин и 4% мужчин имели значения FRAX® выше порога терапевтического вмешательства и, как следствие, нуждались в назначении антиостеопоротической терапии. Наибольшая потребность в проведении лечебных и профилактических мероприятий, определенная с использованием алгоритма FRAX®, оказалась у женщин в СФО, УФО и ЦФО, а у мужчин – в СЗФО и УФО.

В заключение хотелось бы сказать, что алгоритм FRAX® – это важный инструмент клинической диагностики, который помогает принять решение о необходимости назначения лечения пациенту, имеющему факторы риска ОП и переломов. FRAX® удобно использовать в широкой

врачебной практике, особенно при отсутствии возможности проведения денситометрии. Однако следует помнить, что этот метод имеет ряд ограничений и недостатков, что может привести к недооценке вероятности переломов. Например, не учитываются такие факторы, как количество предшествующих переломов у анкетированного; анамнез низкоэнергетических переломов другой локализации, помимо перелома бедра, у родителей, а также

переломов у других родственников первой степени родства; тяжесть заболеваний, приводящих к развитию вторичного остеопороза; длительность приема глюкокортикоидов; длительность и интенсивность курения; длительность злоупотребления алкоголем; не учитываются падения или факторы риска падений. FRAX® не применяется у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, а также для оценки эффективности лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2787-93.
2. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 23-57. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y.
4. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2011, 22(9): 2395-2411. DOI 10.1007/s00198-011-1713-z.
5. Торопцова Н.В., Баранова И.А., Лесняк О.М. Рекомендации по применению российской модели FRAX® для определения 10-летней вероятности остеопоротических переломов. *Фарматека*, 2016, Остеопороз/Ревматология: 10-14.
6. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Сеницына О.С., Ганерт О.А. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в российской Федерации, и Российская модель FRAX. *Остеопороз и остеопатии*, 2014, 3: 3-8.
7. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагаинова Т.М. и др. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климатогеографических ареалов РФ. *Остеопороз и остеопатии*, 2016, 2: 30-31.
8. Ершова О.Б., Сеницына О.С., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ганерт О.А., Романова М.А. и др. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 1: 3-6.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции
Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии



XIX Научно-практическая конференция
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ:
актуальные и дискуссионные вопросы

28 февраля 2017
Москва, Новый Арбат 36


medQ

МЕДЗНАНИЯ⁺
+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛФЛУТОПОМ (5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению влияния длительной терапии Алфлутопом (5-летнее наблюдение) на рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленного сустава (сужение высоты рентгенсуставной щели, остеофитоз, утяжеление рентгенологической стадии патологического процесса). Лечение назначалось 64 пациентам (средний возраст $47,4 \pm 11,6$ лет) на ранних стадиях заболевания и проводилось повторными курсами. Группу сравнения составили 140 пациентов (средний возраст $46,7 \pm 10,4$ лет). Отмечено, что длительная терапия Алфлутопом замедляет прогрессирование структурных изменений коленных суставов, что, безусловно, положительно влияет на симптомы остеоартрита, качество жизни больных.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартрит, Алфлутоп, высота рентгенсуставной щели, остеофитоз, рентгенологическое прогрессирование.

M.S. SVETLOVA, MD, Prof., Petrozavodsk State University

RADIOLOGICAL PROGRESSION OF KNEE OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF PROLONGED TREATMENT WITH ALFLUTOP (5 YEAR FOLLOW-UP)

The article presents the results of a study investigating the effect of prolonged treatment with Alflutop (5-year follow-up) on the radiographic progression of knee osteoarthritis (narrowing of the height of the X-ray articular cavity, osteophytosis, worsening of the radiographic stage of the pathological process). Medication was prescribed to 64 patients (mean age of 47.4 ± 11.6 years) at the early stages of the disease and was carried out by repeated courses. The comparison group consisted of 140 patients (mean age of 46.7 ± 10.4 years). It was noted that long-term treatment with Alflutop slows the progression of structural changes of the knee, which certainly has a positive effect on symptoms of osteoarthritis, the quality of life of patients.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, Alflutop, height of the X-ray articular cavity, osteophytes, radiological progression.

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов. До 70% всех ревматических заболеваний приходится на долю ОА. Мониторинг этого контингента больных позволяет причислить ОА к крайне тяжелому недугу, существенно ухудшающему качество жизни и поражающему суставной хрящ и субхондральную кость людей уже в 40–50-летнем возрасте. Актуальные вопросы ранней диагностики, профилактики, лечения и прогнозирования ОА являются сегодня не только медицинскими, экономическими, но и социально-экологическими.

Из всех локализаций ОА поражение коленного сустава (гонартроз, ГА) привлекает к себе особое внимание исследователей. ГА проявляется инвалидизирующей симптоматикой приблизительно у 10% населения старше 55 лет.

Благодаря новейшим достижениям в изучении патогенеза ОА наметился определенный прогресс в лечении заболевания. Терапия ОА, назначенная на ранних стадиях патологического процесса, должна быть направлена на решение следующих задач: уменьшение боли и вос-

паления, снижение частоты обострений и поражения новых суставов, замедление прогрессирования и предотвращение инвалидности, улучшение качества жизни больного [1–4].

К препаратам, способным не только уменьшить болевой синдром, но и, возможно, замедлить прогрессирование ОА, относятся препараты замедленного действия, в том числе Алфлутоп. Он применяется в лечении ОА уже на протяжении 20 лет. Накоплен большой опыт его применения в лечении не только ОА, но и других заболеваний опорно-двигательного аппарата. Алфлутоп – «антиартрозный» препарат, способный одновременно увеличивать синтез гиалуроновой кислоты и уменьшать ее деградацию путем снижения активности гиалуронидазы [5–10].

Активным компонентом препарата является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, полученный путем экстракции с последующей депротеинизацией и делипидизацией. В состав Алфлутопа входят хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, кератансульфат, полипептиды, глюкуроновая кислота, свободные аминокисло-

ты, микроэлементы. Алфлутоп, таким образом, представляет собой естественный компонент хрящевого матрикса. Основными эффектами Алфлутопа при ОА являются: стимуляция анаболических процессов в хряще, регуляция метаболизма функционирующих хондроцитов, стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, нормальных протеогликанов, коллагена II типа, угнетение активности гиалуронидазы, антиоксидантная активность [11].

Назначая тот или иной препарат для лечения ОА, мы, безусловно, нацелены не только на уменьшение выраженности симптомов, но и на сдерживание прогрессирования структурных изменений в суставах, снижение темпов рентгенологического прогрессирования ОА, что в свою очередь, безусловно, влияет на выраженность клинических проявлений заболевания. Динамику подобных изменений возможно проследить только при длительном наблюдении за больными на фоне лечения тем или иным препаратом.

Целью настоящего исследования была оценка влияния длительной (5-летнее наблюдение) терапии Алфлутопом на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов (КС), ГА. Лечение препаратом начиналось на ранних стадиях ГА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 204 амбулаторных пациента с достоверным диагнозом ГА, давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностика заболевания осуществлялась на основе критериев ГА Американской коллегии ревматологов [12]. При отсутствии рентгенологических критериев диагноз устанавливался при сочетании клинических симптомов (боль механического характера, скованность в суставах <30 минут, ограничение функции) и выявленной при артросонографии неровности контура суставных поверхностей костей, образующих сустав. Рентгенологическая стадия ГА оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [13].

Критериями включения в исследование были: длительность симптомов ГА не менее 2, но не более 36 месяцев; 0, I, II рентгенологические стадии ГА; первичный ГА; отсутствие других заболеваний суставов.

Пациенты с ранними стадиями ГА (РГА) были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 64 пациента РГА, которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом: 51 (79,7%) женщина и 13 (20,3%) мужчин со средним возрастом $47,4 \pm 11,6$ лет и средней длительностью ГА $11,5 \pm 6,7$ месяцев. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 13 (20,8%) больных, I – у 32 (49,4%), II – у 19 (29,8%) исследованных. Характеристика больных основной группы представлена в *таблице 1*.

Алфлутоп вводился в суммарной дозе 20 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения Алфлутопа: на фоне внутримышечных инъекций препарата по 1 мл через день Алфлутоп вводился внутрисуставно по 2 мл на одно введение с интервалом 2–3 дня по 5 инъекций в сустав, пораженный ГА. Подобные курсы

Таблица 1. Характеристика больных основной группы

Показатели	Больные основной группы n = 64
Возраст, лет	$47,4 \pm 11,6$
Пол женщины мужчины, абс/%	51/79,7 13/20,3
Продолжительность заболевания, мес.	$11,5 \pm 6,7$
Рентгенологическая стадия, абс/% 0 I II	13/20,8 32/49,4 19/29,8
Двусторонний ГА, абс/%	44/68,5
Синовит (+), абс/%	19/29,4

Алфлутопа повторяли с интервалом 6 месяцев в течение 5 лет. При усилении болей в КС больным разрешался прием диклофенака в суточной дозе 100 мг.

Контрольную группу составили 140 пациентов РГА, 107 (76,4%) женщин и 33 (23,6%) мужчины со средним возрастом $46,7 \pm 10,4$ лет и средней длительностью ГА $11,7 \pm 5,9$ месяцев. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 29 (20,7%) больных, I – у 67 (47,9%), II – у 44 (31,4%) обследованных. Характеристика больных контрольной группы представлена в *таблице 2*.

Таблица 2. Характеристика больных контрольной группы

Показатели	Больные контрольной группы n = 140
Возраст, лет	$46,7 \pm 10,4$
Пол женщины мужчины, абс/%	107/76,4 33/23,6
Продолжительность заболевания, мес.	$11,7 \pm 5,9$
Рентгенологическая стадия, абс/% 0 I II	29/20,7 67/47,9 44/31,4

Всем пациентам контрольной группы с момента включения в исследование был рекомендован прием 100 мг диклофенака в сутки в сочетании с различными видами физиолечения. При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах в суточной дозе 100 мг.

На момент включения в исследование основная и контрольная группы были сопоставимы по параметрам суставного синдрома.

Для оценки влияния проводимой терапии на рентгенологические показатели (степень сужения рентген-

Таблица 3. Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО КС у больных основной группы

Высота РСЩ в медиальном отделе ТФО КС, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	1,07 ± 0,70	1,07 ± 0,75	1,16 ± 0,84	1,44 ± 0,70	1,67 ± 0,78*
Левый КС	1,06 ± 0,71	1,07 ± 0,75	1,18 ± 0,67	1,45 ± 0,59	1,64 ± 0,89*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО КС у больных контрольной группы

Высота РСЩ в медиальном отделе ТФО КС, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	1,06 ± 0,74	1,08 ± 0,87	1,47 ± 0,68	1,75 ± 0,97*	2,34 ± 0,88*
Левый КС	1,07 ± 0,75	1,08 ± 0,65	1,51 ± 0,75	1,84 ± 0,71*	2,39 ± 0,87*

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

суставной щели (РСЩ) и остеофитоз) всем больным на момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения проводилась рентгенография КС в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена с целью наилучшей визуализации передних отделов РСЩ, изучения латерального и медиального отделов тибιο-фemorальной области (ТФО).

1. РСЩ измерялась в наиболее суженном участке медиального отдела ТФО с использованием лупы с ценой деления 0,1 мм. Степень сужения РСЩ определялась полуколичественным методом в баллах: 0 – отсутствие сужения РСЩ; 1 балл – РСЩ 4,5–5 мм; 2 балла – РСЩ 4–4,5 мм; 3 балла – РСЩ < 4 мм.
2. Выраженность остеофитоза оценивалась полуколичественным методом в баллах: 0 – остеофиты (ОФ) отсутствуют; 1 балл – заострение суставных поверхностей; 2 балла – не более 2 мелких ОФ; 3 балла – 3 и более мелких ОФ.

Рентгенограммы оценивались одним врачом-рентгенологом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Характер распределения количественных признаков оценивали по Колмогорову – Смирнову. Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и с помощью U-критерия Манна – Уитни при ненормальном распределении. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

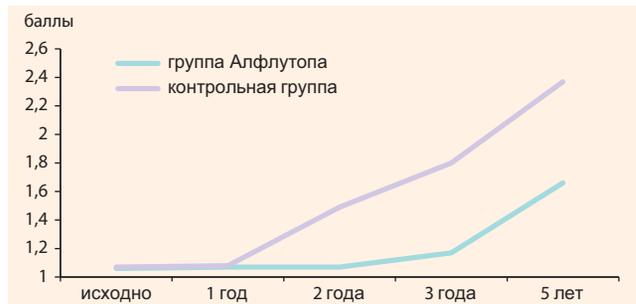
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе через 1 год лечения Алфлутопом отрицательная динамика высоты РСЩ отсутствовала. Через 2 и 3 года наблюдения различия в значениях высоты РСЩ

с исходными не достигли статистической достоверности. Через 5 лет высота РСЩ статистически значимо отличалась от исходного значения (1,07 ± 0,70 и 1,06 ± 0,71 баллов исходно, 1,67 ± 0,78 и 1,64 ± 0,89 баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$) (табл. 3)

В контрольной группе через 1 год наблюдения отрицательная динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО также отсутствовала. Через 2 года наблюдения значения высоты РСЩ не достигли статистической достоверности различий с исходными значениями. Однако уже через 3 года наблюдения имела место статистически достоверная отрицательная динамика высоты РСЩ (1,06 ± 0,74 и 1,07 ± 0,75 баллов исходно, 1,75 ± 0,97 и 1,84 ± 0,71 баллов через 3 года наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$), усугубившаяся к 5 году наблюдения за больными контрольной группы (2,34 ± 0,88 и 2,39 ± 0,87 баллов для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$). Данные динамики высоты РСЩ в медиальном ТФО у больных контрольной группы представлены в таблице 4.

Динамика высоты РСЩ в медиальном отделе ТФО у группы больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Динамика высоты РСЩ в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 3 года и 5 лет наблюдения)

Отрицательная динамика высоты РСЩ была выявлена в группе больных, лечившихся Алфлутопом, через 1 год – у 1 (1,6%), через 2 года – у 4 (5,7%), через 3 года – у 10 (15,7%), через 5 лет – у 13 (21,7%) пациентов. В контрольной группе отрицательная динамика высоты РСЩ имела место через 1 год – у 4 (2,9%), через 2 года – у 15 (10,7%), через 3 года – у 37 (26,4%), через 5 лет – у 54 (38,6%) больных ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование сужения РСЩ в медиальном отделе ТФО.

Рисунок 2. Процент больных с отрицательной динамикой высоты РСЦ в группе Алфлутопа и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 3 года и 5 лет наблюдения)



Одним из важных показателей прогрессирования структурных изменений в КС при ГА являются ОФ (увеличение их числа и размеров). По-видимому, именно ОФ в большей степени, чем высота РСЦ, отражают отрицательную рентгенологическую динамику при ОА и в большей степени ответственны за усугубление симптомов ГА.

Динамика остеофитоза на фоне длительной терапии Алфлутопом у больных основной группы отражена в таблице 5. Выявлено минимальное прогрессирование остеофитоза через 1 и 2 года наблюдения. Статистически значимые различия с исходными значениями этого показателя были констатированы лишь через 5 лет наблюдения за больными основной группы ($0,52 \pm 0,61$ и $0,48 \pm 0,57$ баллов исходно, $1,47 \pm 0,87$ и $1,49 \pm 0,94$ баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$).

В контрольной группе отрицательная динамика остеофитоза имела место через 1, 2 года наблюдения. Через 3 года и 5 лет лечения были выявлены статистически значимые различия этого показателя с исходными значениями ($0,52 \pm 0,67$ и $0,51 \pm 0,48$ баллов исходно, $1,07 \pm 0,74$ и $1,10 \pm 0,57$ баллов через 3 года, $1,97 \pm 0,82$ и $1,94 \pm 0,76$ баллов через 5 лет наблюдения для правого и левого КС соответственно, $p < 0,05$). Динамика остеофитоза в контрольной группе представлена в таблице 6.

Динамика остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе представлена на рисунке 3.

Отрицательная динамика остеофитоза была выявлена в группе больных, лечившихся Алфлутопом, через 1 год – у 3 (4,7%), через 2 года – у 9 (14%), через 3 года – у 15 (23,4%), через 5 лет – у 22 (34,4%) пациентов. В контрольной группе отрицательная динамика остеофитоза имела место через 1 год – у 12 (8,6%), через 2 года – у 28 (20%), через 3 года – у 36 (25,7%), через 5 лет – у 78 (55,7%) больных ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, длительная терапия Алфлутопом, назначенная на ранних стадиях ГА, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование остеофитоза.

Рентгенологическое прогрессирование по Келлгрену – Лоуренсу на ≥ 1 рентгенологическую стадию на фоне терапии Алфлутопом было констатировано у 5 (7,8%) пациентов – через 1 год терапии, у 11 (17,2%) – через 2 года терапии, у 18 (28,1%) – через 3 года, у 25 (39,1%) – через 5 лет наблюдения. В контрольной группе утяжеление рентгенологической стадии ГА было выявлено после 1 года наблюдения – у 13 (9,2%) пациентов, у 26 (18,3%) – через 2 года наблюдения, у 46 (32,7%) – через 3 года и у

Рисунок 3. Динамика остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)

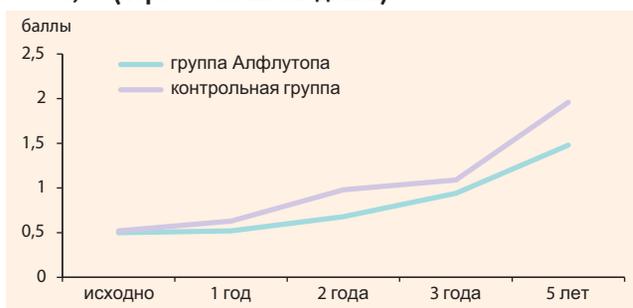


Рисунок 4. Процент больных с отрицательной динамикой остеофитоза в группе больных, лечившихся Алфлутопом, и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)

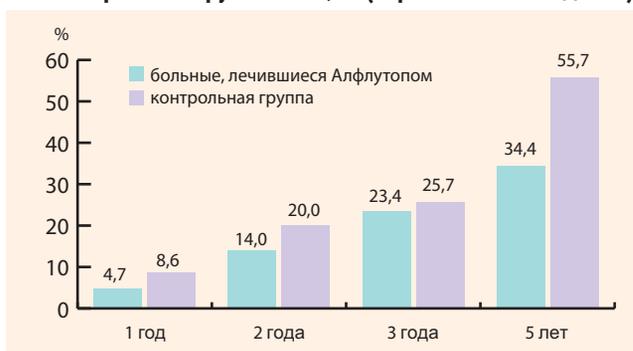


Таблица 5. Динамика остеофитоза у больных основной группы

Остеофитоз, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	$0,52 \pm 0,61$	$0,53 \pm 0,69$	$0,67 \pm 0,53$	$0,95 \pm 0,74$	$1,47 \pm 0,87^*$
Левый КС	$0,48 \pm 0,57$	$0,50 \pm 0,44$	$0,68 \pm 0,52$	$0,93 \pm 0,78$	$1,49 \pm 0,94^*$

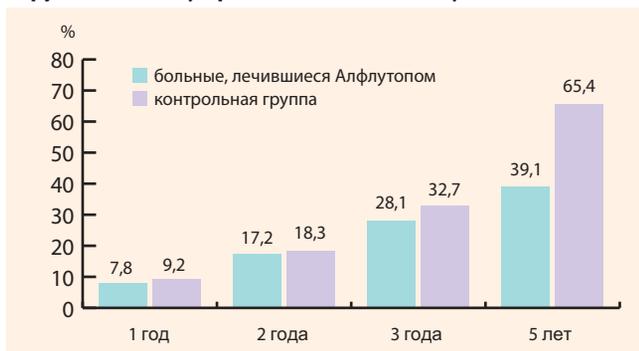
Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Таблица 6. Динамика остеофитоза у больных контрольной группы

Остеофитоз, баллы	Исходно	1 год	2 года	3 года	5 лет
Правый КС	$0,52 \pm 0,67$	$0,62 \pm 0,67$	$0,98 \pm 0,54$	$1,07 \pm 0,74^*$	$1,97 \pm 0,82^*$
Левый КС	$0,51 \pm 0,48$	$0,63 \pm 0,38$	$0,97 \pm 0,47$	$1,10 \pm 0,57^*$	$1,94 \pm 0,76^*$

Достоверность различий: * – $p < 0,05$

Рисунок 5. Процент больных с рентгенологическим прогрессированием ГА в группе Алфлутопа и в контрольной группе. $P < 0,05$ (через 5 лет наблюдения)



92 (65,4%) – через 5 лет терапии ($p < 0,05$). Данные рентгенологического прогрессирования по группам представлены на *рисунке 5*.

Из *рисунка 5* видно, что темпы рентгенологического прогрессирования ГА в основной и контрольной группах незначительно отличались в первые 3 года наблюдения, однако в последующие 2 года число пациентов с про-

Рисунок 6. Рентгенограмма КС больной К. до лечения Алфлутопом

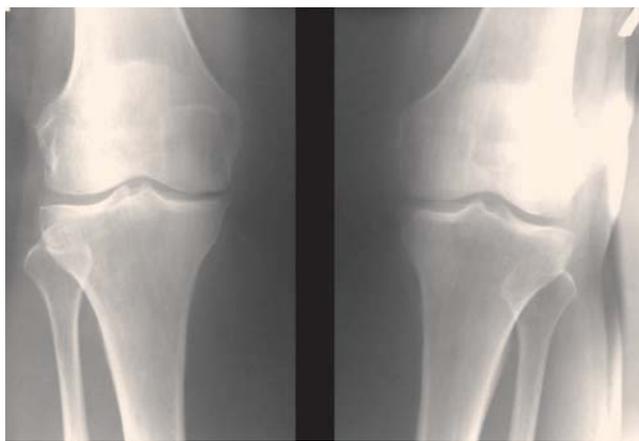


Рисунок 7. Рентгенограмма КС больной К. через 5 лет лечения Алфлутопом



грессированием патологического процесса в суставах в основной группе выросло на 11%, тогда как в контрольной группе этот прирост составил 32,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, длительная терапия повторными курсами Алфлутопа, назначенная на ранних стадиях заболевания, оказала сдерживающее влияние на прогрессирование рентгенологических признаков ГА (сужение РСЦ в медиальном отделе ТФО, ОФ). На фоне длительной терапии препаратом констатировано замедление темпов прогрессирования структурных изменений в КС, утяжеления рентгенологической стадии ГА по сравнению с контрольной группой, наиболее значимое в отдаленные сроки (через 5 лет) наблюдения.

В качестве клинического примера влияния длительной терапии Алфлутопом, назначенной на ранней стадии ГА, на рентгенологическое прогрессирование заболевания приводим историю заболевания больной К., 48 лет. Клинический диагноз: ОА, двухсторонний гонартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0. На момент включения в исследование пациентку беспокоили боли в КС в течение 11 месяцев, преимущественно в вечерние часы, после длительной ходьбы, носили «стартовый» характер. Периодически при усилении болей в суставах больная принимала диклофенак в дозе 100 мг/сут. На *рисунке 6* представлена рентгенограмма КС больной на момент включения в исследование. С целью лечения ГА пациентке был назначен Алфлутоп по вышеуказанной схеме, лечение продолжалось 5 лет. Через 5 лет наблюдения рентгенологического прогрессирования ГА отмечено не было (*рис. 7*).

Итак, Алфлутоп является активным «антиартрозным» препаратом, который не только положительно влияет на выраженность симптомов заболевания, но и, возможно, сдерживает прогрессирование патологического процесса (по рентгенологическим данным). Его применение, безусловно, целесообразно и эффективно в комплексном лечении ОА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Терапия остеоартроза с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum экстрывыпуск*, 2007, 8: 14.
2. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза. *РМЖ*, 2003, 4: 85-88.
3. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе. *Научно-практич. Ревматология*, 2000, 2: 36-45.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев: МОРИОН, 2003.
5. Гроппа Л., Мынзату И., Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клинич. ревматология*, 1995, 3: 20-22.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. ревматология*, 1996, 4: 40-43.
7. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клинич. ревматология*, 2001, 2: 51-53.
8. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практич. ревматология*, 2004, 3: 52-54.
9. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. *Научно-практич. ревматология*, 2005, 5: 64-66.
10. Светлова М.С. Длительная терапия алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). *РМЖ*, 2014, 7: 504-509.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп.
12. Altman R, Asch E, Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1986, 29: 1039-1049.
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*, 1957, 16: 494-501.

А.Л. КУРЕНКОВ¹, д.м.н., О.А. КЛОЧКОВА¹, к.м.н., Б.И. БУРСАГОВА¹, к.м.н., Л.М. КУЗЕНКОВА¹, д.м.н., профессор, А.Р. АРТЕМЕНКО², д.м.н., И.В. ФАЛЬКОВСКИЙ³

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ ООО «Нейроклиника», Хабаровск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (OnabotulinumtoxinA*)

В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

При детском церебральном параличе (ДЦП) лечение инъекциями препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов. В статье подробно рассматриваются вопросы уникального механизма действия препаратов БТА, двойного сенсомоторного механизма действия препарата OnabotulinumtoxinA, невазаимозаменяемости препаратов БТА, доказательной базы эффективности и безопасности применения БТА при ДЦП, контроля точности инъекций БТА, выбора мышц-мишеней, оценки эффективности ботулинотерапии и др. К ботулинотерапии прибегают в тех случаях, когда проявления спастичности при ДЦП становятся значимыми и негативно влияют на функциональную активность и двигательное развитие ребенка. Инъекции препаратов БТА при ДЦП, как правило, применяются с 2-летнего возраста, и это лечение показано у 50–75% пациентов в зависимости от уровня двигательных возможностей по шкале GMFCS. Если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме, и пациент лишается доказанно эффективного терапевтического подхода.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, OnabotulinumtoxinA, детский церебральный паралич, спастичность, шкала Эшворта, шкала Тардье, шкала глобальных моторных функций, эквинусная установка стопы, механизм действия БТА, невазаимозаменяемость препаратов БТА, контроль точности инъекций БТА, оценка эффективности ботулинотерапии.

A.L. KURENKOV¹, MD, O.A. KLOCHKOVA¹, PhD in medicine, B.I. BURSAGOVA¹, PhD in medicine, L.M. KUZENKOVA¹, MD, Prof., A.R. ARTEMENKO², MD, I.V. FALCOVSKY³

¹ Scientific Center of Pediatric Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Neuroklinika LLC, Khabarovsk

EXPERIENCE OF THE TYPE A BOTULINUM TOXIN TYPE (ONABOTULINUMTOXINA) DRUG IN TREATMENT OF CEREBRAL PALSY PATIENTS

Injections of botulinum toxin type A (BTA) are regarded as one of the basic methods to treat cerebral palsy (CP). The article discusses issues unique mechanism of action of botulinum toxin type A injections, double sensomotor mechanism of action of the drug OnabotulinumtoxinA, noninterchangeability of BTA drugs, evidence of efficacy and safety of the use of BTA for children with cerebral palsy, accuracy control of BTA injections, selection of muscle targets, assess the effectiveness of botulinum toxin therapy, etc. To the therapy used in cases where the manifestations of spasticity in cerebral palsy become significant and negative influence on the functional activity and motor development of the child. Injections of botulinum toxin type A in cerebral palsy are usually applied from the age of 2 years, and this treatment is indicated for 50-75% of patients depending on the level of motor abilities by GMFCS scale. If this treatment is not used in presence of indications, it is possible to say that the treatment is carried out not in full and the patient is deprived of the proven effective therapeutic approach.

Key words: botulinum toxin type A, OnabotulinumtoxinA, pediatric cerebral palsy, spasticity, Ashworth scale, Tardieu scale, global motor function scale, equinus foot position, BTA mechanism of action, noninterchangeability of botulinum toxin type A injections, accuracy control of BTA injections, assessment of therapy effectiveness.

Применение биологических препаратов является одним из актуальных трендов современной медицины. Пример использования препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в клинической практике является наиболее удачным, поскольку сегодня представители большого числа разных медицинских специальностей используют инъекции препаратов БТА в ежедневной практике. Для некоторых неврологических заболеваний применение препаратов БТА является безальтернативным – единственным эффек-

тивным методом лечения, например, при блефароспазме, цервикальной дистонии, гемифациальном спазме [1]. При детском церебральном параличе (ДЦП) лечение инъекциями препаратов БТА на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов лечения [2]. Это связано с имеющейся доказательной базой эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А при ДЦП [2–5] и уникальным механизмом действия препаратов БТА, в особенности двойным сенсомоторным механизмом действия препарата OnabotulinumtoxinA [6].

Актуальность исследований, посвященных ДЦП, крайне высока, что связано с высокой медицинской и социальной

* Данное название не зарегистрировано в РФ, но одобрено FDA для использования в научной литературе.

значимостью проблемы, так как ДЦП является самой частой причиной детской неврологической инвалидности.

Термин ДЦП предложен еще в конце XIX века, но наиболее полное общепризнанное определение ДЦП было дано М. Вах и соавт. в 2005 г. Согласно этому определению, ДЦП объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. При ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией [7].

Проблема боли при ДЦП в последние годы все больше привлекает внимание как практикующих врачей, так и исследователей [8–10]. Это связано с тем, что наличие боли у пациентов с ДЦП является одним из ведущих факторов, которые приводят к снижению качества жизни [11]. Боль значимо негативно влияет на физическое самочувствие пациента, его эмоциональный настрой, независимость, отношение с родственниками, самооценку, отношения со сверстниками в школе и др. Причины боли при ДЦП многообразны, но в большинстве случаев боль прямо или косвенно связана со спастичностью [9]. Сообщение об испытываемой боли может быть затруднено для пациентов с коммуникативными нарушениями. У пациентов с трудностями в общении (особенно невербальном) выше вероятность того, что их боль останется незамеченной и они не получат должной помощи. В ответ на боль пациенты могут демонстрировать неадекватное поведение, например самоповреждение и т.п. В последнее время разработаны специальные анкеты и опросники (для самих пациентов, их родителей, врачей), использование которых позволяет точнее оценивать и характеризовать феномен боли при ДЦП.

Объективная оценка состояния ребенка, и в первую очередь его функциональных возможностей, – это основа правильного выбора тактики лечения и прогнозирования развития при ДЦП. Для достижения единообразия во взглядах на оценку двигательных возможностей пациентов с ДЦП были разработаны различные функциональные шкалы. В настоящее время наибольшее международное признание получила система классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [12]. GMFCS – описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: до 2 лет, от 2 до 4, от 4 до 6, от 6 до 12, от 12 до 18 лет. Шкала GMFCS по своей сути отражает качественные характеристики двигательных возможностей ребенка с ДЦП и является общепринятым мировым стандартом оценки функциональных возможностей детей, а также их потребности во вспомогательном реабилитационном оборудовании и средствах для передвижения.

Положительный опыт использования качественной классификации глобальных моторных функций – GMFCS послужил стимулом к разработке количественных шкал, интегрированных в уже существующую систему оценок. Такими шкалами стали шкалы измерения больших моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM) с 66 (GMFM-66) и 88 (GMFM-88) пунктами оценки. Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации, что широко используется при проведении клинических исследований. Кроме того, детальное представление заданий каждой группы обращает внимание врача и родителей пациента на достижение определенных целей реабилитации и освоение ребенком конкретного двигательного навыка. Позднее для пациентов с ДЦП каждого уровня были рассчитаны кривые моторного развития по системе GMFCS и центильные таблицы, основанные на масштабных популяционных исследованиях с применением оценки по GMFM-66. Их использование позволяет не только проводить оценку двигательных возможностей ребенка на конкретном этапе развития, но также имеет важное прогностическое значение, что необходимо учитывать при формировании индивидуальной реабилитационной программы. Кроме того, с помощью этих центильных таблиц можно сравнить динамику моторного развития пациента с ДЦП не с возрастной нормой, а со средними темпами развития детей со сходным уровнем двигательного дефицита. С использованием шкалы GMFM-66 было показано, что дети с разным уровнем по GMFCS достигают 90% своего максимального потенциального моторного развития в достаточно ранние сроки – к 5 годам при I уровне и к 2 годам 10 мес. при V уровне. В дальнейшем формирование вертикализации и самостоятельной ходьбы практически не происходит [13]. Эти данные указывают на необходимость максимальной интенсификации восстановительного лечения детей с ДЦП именно в раннем возрастном периоде.

Для некоторых неврологических заболеваний применение препаратов БТА является безальтернативным – единственным эффективным методом лечения, например, при блефароспазме, цервикальной дистонии, гемифациальном спазме. При детском церебральном параличе лечение инъекциями препаратов БТА на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов лечения

Длительные наблюдения за детьми с разными уровнями по шкале GMFCS показали, что пациенты с ДЦП с III–V уровнями имели тенденцию к постепенному ухудшению качества двигательных навыков после возраста 7–8 лет, что в основном связывали с развитием вторичных ортопедических осложнений, снижением мотивации к лечению, развитием у ребенка парциального когнитивного дефицита и другими факторами [14].

На основании принципов классификации GMFCS были созданы другие шкалы, учитывающие специфические двигательные функции у детей с ДЦП, – Система классификации двуручной деятельности (Manual Ability Classification System, MACS) [15] и шкала, описывающая коммуникативные возможности (Communication Function Classification System, CFCS) [16]. Использование всех 3 систем классификации (GMFCS, MACS и CFCS) при оценке детей с ДЦП позволяет получить более полное представление о функциональных возможностях ребенка в повседневной жизни, чем использование лишь какой-либо одной из них.

Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации, что широко используется при проведении клинических исследований

Лечение пациентов с ДЦП является сложной проблемой. В первую очередь это связано с необходимостью интеграции в лечебный процесс представителей разных медицинских специальностей: педиатра, невролога, ортопеда, логопеда, дефектолога, окулиста, сурдолога и других. Это обусловлено поражением многих органов и функциональных систем при ДЦП, что требует своевременной и адекватной коррекции.

Наиболее полно и наглядно основные подходы, направленные на коррекцию двигательных нарушений при ДЦП, представлены в Европейском консенсусе по применению ботулинотерапии при ДЦП [2]:

- 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.);
- 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.);
- 3) лекарственная терапия (оральные антиспастические препараты);
- 4) инъекции препаратов БТА;
- 5) интратекальное введение баклофена;
- 6) ортопедическая хирургия.

Все вышеперечисленные лечебные подходы авторы консенсуса представили на специальном графике, в основе которого лежат кривые моторного развития по системе GMFCS для разных функциональных уровней [2]. Значительное место в структуре лечебных мероприятий при ДЦП занимают методы, направленные на снижение спастичности – ведущего клинического синдрома, имеющегося более чем у 85% пациентов с церебральным параличом. Выбор лечебного подхода зависит от тяжести состояния и возраста ребенка. Например, методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение необходимо использовать с самого раннего возраста, и их актуальность остается на неизменно высоком уровне во все возрастные периоды ребенка. К ботулинотерапии прибегают в тех случаях, когда проявления спастичности при ДЦП становятся значимыми и негативно влияют на функ-

циональную активность и двигательное развитие ребенка. Инъекции препаратов БТА при ДЦП, как правило, применяются с 2-летнего возраста, и это лечение показано в 50–75% пациентов в зависимости от уровня двигательного развития по шкале GMFCS. Сочетанное использование этих трех подходов, непрерывность лечения с коррекцией всех коморбидных нарушений – основа высокой эффективности комплексной помощи пациентам с ДЦП. При генерализованной спастичности достаточно часто рекомендуют применять интратекальное введение баклофена, как правило, у пациентов с IV и V уровнями по GMFCS. Ортопедохирургическая коррекция показана при формировании фиксированных контрактур и значимых изменениях в суставах. Применение оральных антиспастических препаратов при ДЦП потенциально показано большому проценту пациентов с III–V уровнями по GMFCS, но часто имеет значимые ограничения из-за неселективного воздействия и ввиду частого развития системных побочных реакций при достижении эффективных дозировок.

Доказательная база применения ботулинотерапии при ДЦП. В отчете Американской академии неврологии о терапевтическом применении БТА при двигательных расстройствах сформулированы следующие рекомендации для пациентов с ДЦП [3]:

- 1) инъекции БТА в икроножные мышцы при спастическом эквинусе (эквинусной установке стоп) следует использовать как метод выбора с уровнем доказательности А, при этом нет убедительных данных о необходимости дополнительных инъекций в камбаловидную мышцу или другие мышцы;
- 2) инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора для лечения спастичности аддукторов бедра и контроля боли у пациентов после операции удлинения аддукторных мышц с уровнем доказательности В;
- 3) при спастичности верхней конечности инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора с уровнем доказательности В.

Уже через два года Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии был представлен еще один отчет о фармакологическом лечении спастичности у детей и подростков с ДЦП, в котором эффективность и безопасность ботулинотерапии оценивается намного выше [17]. Это основано на результатах анализа новых публикаций в научной медицинской литературе. Авторами данного отчета были сделаны несколько основополагающих заключений и рекомендаций по применению препаратов БТА при ДЦП, которые используются во всем мире:

- 1) инъекции БТА в мышцы верхних и нижних конечностей являются эффективным средством лечения спастичности с уровнем доказательности А;
- 2) инъекции БТА у детей с ДЦП следует считать безопасным методом лечения (уровень доказательности А). Однако могут наблюдаться случаи генерализованной мышечной слабости;
- 3) в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы однозначно утверждать или отрицать, что инъекции БТА улучшают двигательные функции пациентов с ДЦП.

Австралийскими исследователями был проведен системный анализ научных публикаций, посвященных разным методам лечения ДЦП [5]. Для окончательного анализа были отобраны 166 исследований, выполненных по всем канонам доказательной медицины. Эффективность методов лечения оценивали по 5-балльной системе: доказано эффективно; вероятно, эффективно; эффект не установлен; вероятно, неэффективен; доказано неэффективно. Были выбраны несколько основных направлений анализа, которые относились к коррекции двигательных возможностей пациента: лечение спастичности, лечение контрактур, улучшение силы мышц, увеличение двигательной активности, улучшение функции и самообслуживания. Было показано, что применение ботулинотерапии эффективно при выборе разных целей лечения: для лечения спастичности применение инъекций препаратов БТА при ДЦП является оптимальным терапевтическим подходом; для увеличения двигательной активности применение ботулинотерапии с последующей оккупационной терапией доказано эффективно наряду с другими терапевтическими методами, такими как терапия с вынужденным ограничением двигательной активности (Constraint-induced movement therapy, CIMT), цель-ориентированный тренинг, бимануальный тренинг, домашние программы реабилитации и др.; для улучшения функции и самообслуживания доказательная база применения инъекций препаратов БТА несколько ниже, такой подход, по мнению экспертов, вероятно, эффективен и для достижения данной цели несколько уступает цель-ориентированному тренингу и домашним программам реабилитации.

Таким образом, если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, оптимальным показанием для назначения препаратов БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей [17]. Если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме, и пациент лишается доказанно эффективного терапевтического подхода.

Значительное место в структуре лечебных мероприятий при ДЦП занимают методы, направленные на снижение спастичности – ведущего клинического синдрома, имеющегося более чем у 85% пациентов с церебральным параличом

Механизм действия препаратов БТА при лечении двигательных расстройств обусловлен развитием хемоденервации, т. е. прямым, периферическим влиянием на двигательные волокна (на нервно-мышечную передачу), когда на пресинаптическом уровне происходит нарушение высвобождения ацетилхолина (АХ) [18, 19].

Данный механизм действия БТА был открыт более 60 лет назад, когда в 1949 г. А. Vurgen и соавт. показали, что ботулинический нейротоксин блокирует передачу

импульсов в нервно-мышечных синапсах [20]. Получение E. Schantz в 1979 г. высокоочищенного БТА, пригодного для терапевтических целей, позволило начать применение БТА в качестве лекарственного средства.

После введения препарата БТА в мышцу через некоторое время (от нескольких часов до нескольких дней или даже недель) наблюдается миорелаксация, которая обусловлена нарушением высвобождения АХ из терминали двигательного нерва. Это действие БТА развивается в несколько этапов: 1) связывание тяжелой цепи нейротоксина со специфическими рецепторами на терминали двигательного аксона; 2) поглощение нейротоксина нервной терминалью путем эндоцитоза с образованием мембранного пузырька, или интернализация; 3) высвобождение из мембранного пузырька легкой цепи и прохождение ее через мембрану, что происходит за счет изменения свойств ионных каналов при взаимодействии с мембраной аминоконца тяжелой цепи нейротоксина (или мембранная транслокация); 4) легкая цепь нейротоксина вызывает гидролиз транспортного белка SNAP-25, что приводит к невозможности формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего АХ, с пресинаптической мембраной (или блокирование выделения АХ) [21]. В итоге это обуславливает невозможность выхода АХ в синаптическую щель и связывания с рецепторами на постсинаптической мембране. Таким образом, из-за описанных изменений в терминали двигательного аксона развивается химическая денервация и блок проведения импульса с нерва на мышцу. Это, в свою очередь, приводит к миорелаксации, которая обуславливает снижение спастичности мышцы.

При введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, также меняются взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами. При расслаблении мышцы резко снижается патологическая афферентация, которая при спастичности связана с постоянной активацией мышечных веретен. За счет уменьшения проприоцептивной афферентации нормализуются спинальные механизмы регуляции мышечного тонуса, что связано с феноменом реципрокного торможения. Также нормализуется проприоцептивный афферентный поток в центральные, корковые структуры соматосенсорной системы. Это приводит к изменению корковых сенсорно-моторных взаимодействий и нормализации коркового двигательного контроля за тормозными механизмами спинного мозга (в первую очередь нормализация пресинаптического торможения) [22, 23]. Таким образом, при введении препарата БТА в мышцу при спастичности и дистонии происходят сложные нейрофизиологические изменения на разных уровнях контроля движения, что сегодня позволяет утверждать, что БТА является не только локальным миорелаксантом длительного действия, но и препаратом, значимо влияющим на афферентацию. В ряде случаев изменение афферентации вследствие введения препаратов БТА имеет не меньшее значение, чем эффект миорелаксации, так как локальное применение БТА может не только приводить к значимым

изменениям двигательного статуса в месте введения препарата, но и менять патологический двигательный стереотип в целом.

Кроме того, всего 10 лет назад было выявлено уникальное прямое антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы, которое напрямую не зависит от воздействия на нервно-мышечную передачу. Исследования наиболее изученного препарата БТА OnabotulinumtoxinA (Ботокс®) показали, что в зоне действия препарата ингибируется высвобождение альгогенных провоспалительных медиаторов, таких как глутамат, кальцитонин-ген-связанный пептид и субстанция Р из периферических терминалей первичных афферентов (ноцицепторов), что играет важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [24, 25]. Блокирование высвобождения этих нейротрансмиттеров подавляет нейрогенное воспаление, что, в свою очередь, подавляет периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон. В результате в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и (вторично) снижается центральная сенситизация [26]. Биологические эффекты Ботокса обратимы и длятся около 3 мес., а клинические эффекты ботулинотерапии могут быть более длительными – до 6 мес., а в ряде случаев и дольше.

Если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, оптимальным показанием для назначения препаратов БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей

Применение БТА при спастичности и дистонии приводит не только к регрессу патологических двигательных феноменов, но и к купированию болевого синдрома, который часто наблюдается при спастичности у взрослых и детей, цервикальной дистонии и некоторых других формах дистоний, хотя генез болевых проявлений при данных состояниях может быть различен. Такой комплексный эффект Ботокса при спастичности и дистониях связывают с одномоментными, напрямую не зависящими друг от друга влияниями на двигательные и чувствительные нервы, в основе которых лежит единый механизм химического блокирования высвобождения нейромедиаторов вследствие целевого разрушения нейротоксином транспортного белка SNAP-25 [6].

Обсуждая разные аспекты ботулинотерапии, нельзя игнорировать вопрос о **невозможности замены препаратов БТА**. Сегодня однозначно установлено, что лекарственные препараты БТА не являются идентичными, так же как и не являются взаимозаменяемыми [2, 27]. Каждый препарат обладает уникальными индивидуальными особенностями и отличиями, хотя иногда дублируются основные показания к клиническому применению. Публикация информации об основных фармакологических свойствах, клинической эффективности и безопасности, а также о

производственных стандартах препаратов БТА дает уверенность в качестве этих лекарственных средств. В 2013 г. на Втором международном конгрессе по лечению дистонии в Ганновере были представлены данные о хорошей изученности БТА как класса лекарственных препаратов. Согласно этому докладу, OnabotulinumtoxinA (Ботокс®) упомянут в 2 838 статьях о клинических и доклинических исследованиях, abobotulinumtoxinA (Диспорт) – в 987 статьях, а incobotulinumtoxinA (Ксеомин) – в 87 статьях [28]. С того времени прошло уже больше двух лет и число публикаций неуклонно растет. Помимо отличий, имеющих в рецептуре и производственном процессе, данные о регистрации препаратов и опубликованные рецензируемые исследования, в том числе исследования механизма действия, указывают на другие различия препаратов БТА.

Отсутствие взаимозаменяемости важно, поскольку это непосредственно отражается на клинической эффективности и безопасности, а также на удовлетворенности пациентов результатами лечения. Эти два параметра являются взаимосвязанными, и у каждого продукта имеется специфический профиль «польза-риск». Соотношение «польза-риск» у одного препарата не может быть применено к другому препарату. Например, если продукт с меньшей биологической активностью вводить в дозах, соответствующих более активному препарату, у пациентов не будет отмечено достаточное уменьшение симптомов. Если препараты применяются в дозах, ниже оптимальных, они не будут соответствовать ожиданиям пациентов, что может приводить к неудовлетворенности лечением. Кроме того, пациентам могут потребоваться более частые посещения врача для проведения повторных инъекций, что может быть неудобным и повышать стоимость лечения. Частота лечебных процедур – это в целом один из факторов, способствующих образованию антител к белкам, так что более частые инъекции повышают риск образования нейтрализующих антител. Если же препарат с большей биологической активностью вводят в дозах, основанных на дозировании менее активного препарата, профиль безопасности этого БТА у пациента может быть неприемлемым, что также очень важно [29].

Первая работа, посвященная применению БТА при ДЦП, опубликована в 1993 г. В этой работе использовался препарат Ботокс® в дозе 1–2 ЕД/кг массы тела, инъекции проводились только в икроножные мышцы. Вследствие этого общая доза БТА соответствовала дозе на одну мышцу [30]. Но, несмотря на небольшие дозы, в работе было отмечено снижение спастичности через 12–72 ч после инъекций, при этом длительность эффекта составляла 3–6 мес. В последующие годы были проведены многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования по применению Ботокса при ДЦП. В этих исследованиях доза препарата в икроножные мышцы была увеличена (до 4 ЕД/кг массы тела ребенка), соответственно, общая доза также была выше [31–33]. Это приводило к достоверному улучшению ходьбы в течение 2–12 мес. после инъекций, что было верифицировано видеоанализом движений с расчетом

кинетических и кинематических параметров [31] или оценкой врачом в баллах по специально разработанной визуальной шкале [32]. Также было показано, что БТА может достоверно улучшить не только тонус, но и двигательную функцию, тестированную по шкале GMFM-88, у пациентов с гемипаретической формой ДЦП через 3 и даже 6 мес. после однократных инъекций [33]. В одной из этих работ специально анализировались нежелательные явления, которые в группе лечения препаратом Ботокс® составили 17% [32]. Они все были легкой или умеренной степени тяжести и купировались самостоятельно без дополнительного лечения.

При введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, также меняются взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами

Лечение ДЦП препаратами БТА проводится в РФ с 1998 г., когда было получено разрешение на применение препарата Ботокс® (OnabotulinumtoxinA) [34, 35]. Сегодня, согласно официальной инструкции, в России препарат Ботокс® следует применять при лечении спастичности и эквинусной деформации стопы у детей с ДЦП с возраста 2 лет. При этом рекомендовано вводить раствор препарата в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплегической форме ДЦП рекомендованная начальная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность; при спастической диплегии рекомендованная начальная общая доза – 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. При этом общая доза не должна превышать 200 ЕД. Если при ДЦП наблюдается перекрещивание бедер, дополнительно можно проводить инъекции в приводящие мышцы бедра. При гемиплегической форме ДЦП препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья [36]. Кому показаны инъекции препарата Ботокс® в первую очередь? Прежде всего, это пациенты с ДЦП с фокальной спастичностью: с эквинусной установкой стопы; аддукторным спазмом; спастичностью мышц ноги или руки при гемипаретической форме ДЦП; в возрасте от 2 до 5–6 лет, когда возможно максимально модифицировать течение заболевания и отсрочить, упростить или вообще избежать хирургического вмешательства; со спастичностью и сопутствующим болевым синдромом, поскольку при этом учитывается доказанное сенсомоторное действие препарата Ботокс®.

Для того чтобы выяснить, какие факторы влияют на результат лечения препаратом Ботокс® при эквинусной установке стопы, был проведен специальный ретроспективный анализ данных 189 пациентов с ДЦП [37]. Было показано, что доза, рассчитанная на 1 кг массы тела ребенка для введения в мышцу-мишень, является самым важным фактором эффективности, но при этом суммарная доза препарата БТА на процедуру не коррелировала с улучшением. Также отмечено, что возраст пациента имеет положительный независимый эффект, т.е. чем

младше ребенок, тем лучше результат от инъекций БТА. Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 100 ЕД OnabotulinumtoxinA) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы. Было обнаружено, что оптимальная доза OnabotulinumtoxinA у детей со спастической диплегией составляет 3–4 Ед/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги, а при гемиплегической форме ДЦП доза препарата БТА требуется выше и составляет 5–6 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги. Был проанализирован еще один аспект комплексного лечения детей с ДЦП – частота и длительность применения кинезиотерапии и ЛФК после инъекций БТА. Лучшие функциональные результаты были получены при проведении занятий 1–2 раза в неделю непрерывно и длительно [37].

Выбор мышц-мишеней является одним из самых сложных и ответственных этапов ботулинотерапии. Поскольку изолированное локальное повышение тонуса в одной группе мышц наблюдается крайне редко, важно определить ключевые проявления спастичности, ведущие к формированию патологического двигательного стереотипа. Инъекции препаратов БТА в ключевые мышцы позволяют не только снизить спастичность мышц-мишеней, но и изменить стереотип движения в целом. При выборе мышц-мишеней для инъекций БТА при ДЦП следует учитывать:

- 1) степень спастичности;
- 2) распределение спастичности в разных мышечных группах;
- 3) степень пареза каждой мышцы-мишени и ее антагониста;
- 4) выраженность нарушения реципрокных взаимоотношений мышц синергистов-антагонистов;
- 5) наличие и степень выраженности патологических тонических рефлексов и их влияние на мышцу-мишень;
- 6) наличие и степень выраженности патологических синергий и синкинезий в зоне инъекций;
- 7) уровень двигательного развития ребенка;
- 8) наличие мотивации к лечению.

Учет всех перечисленных факторов, а также четкая формулировка ожидаемых результатов ботулинотерапии и целей реабилитации позволяют при наличии комплексных двигательных нарушений выбрать приоритетные мышцы-мишени для инъекций БТА и оптимально использовать возможности метода на конкретном этапе двигательного развития ребенка.

Эквинусная установка при спастичности трехглавой мышцы голени (*m. triceps surae*) – наиболее частое и зарегистрированное в РФ показание для инъекций БТА у детей с ДЦП. Эквинусная установка стопы определяется как избыточное подошвенное сгибание стопы, обусловленное повышением тонуса икроножных (*m. gastrocnemius*) и/или камбаловидной мышц (*m. soleus*). Постоянное напряжение сгибателей стопы изменяет паттерн движения нижних конечностей, способствует быстрой дегенерации мышечной ткани, ее замещению соединительной тканью и формированию вторичных контрактур.

В случаях с гемипаретической формой ДЦП доза препарата Ботокс® при инъекциях в икроножную мышцу

составляет 4 ЕД/кг массы тела. Препарат вводят в две точки медиальной и латеральной головок икроножной мышцы по 1 ЕД/кг массы тела. При спастической диплегии доза Ботокса составляет 6 ЕД/кг массы тела [36]. Препарат вводят также в две точки каждой головки обеих икроножных мышц по 0,75 ЕД/кг массы тела.

Ввиду того, что размер латеральной головки икроножной мышцы значительно меньше, чем медиальной, в клинической практике нередко 2/3 дозы препарата БТА вводят в медиальную головку, 1/3 дозы – в латеральную. В таком случае расчет дозы будет другим, например: при спастической диплегии в каждую точку медиальной головки икроножной мышцы вводят по 1 ЕД Ботокса/кг массы тела, а в каждую точку латеральной головки – по 0,5 ЕД Ботокса/кг массы тела.

При спастической диплегии с эквинусной установкой стопы обычно не рекомендуют дополнительное введение БТА в камбаловидную мышцу. Это связано с высоким риском ослабить всю трехглавую мышцу голени, что в последующем может провоцировать развитие более тяжелой установки стопы с избыточной тыльной флексией и формированием походки по типу crouch (ходьба в положении сгибания, когда при опоре угол в голеностопном суставе менее 90°, в коленном и тазобедренном суставах сохраняется сгибательная установка, также имеет место наклон таза вперед).

При эквино-варусной установке стопы дополнительно определяется спастичность задней большеберцовой мышцы (*m. tibialis posterior*), приводящей к супинации стопы. В этой ситуации, помимо инъекций в икроножные мышцы, производят введение препарата БТА в заднюю большеберцовую мышцу [38]. В связи с анатомически глубоким расположением задней большеберцовой мышцы инъекции БТА желательнее проводить с УЗ-контролем, так как существует риск повреждения сосудисто-нервного пучка (задние большеберцовые артерия и вена, большеберцовый нерв). Рекомендованные дозы в заднюю большеберцовую мышцу составляют 1–2 ЕД Ботокса/кг массы тела (суммарно до 100 ЕД). Препарат вводят в 1–2 точки двумя способами:

- 1) инъекция производится с медиальной стороны голени в ее средней части ниже края брюшка медиальной головки икроножной мышцы, кзади от медиального края большеберцовой кости. При инъекции придерживаются передне-латерального направления иглы, которая проходит через камбаловидную мышцу и длинный сгибатель пальцев (*m. flexor digitorum longus*). Глубина инъекции составляет 2–4 см в зависимости от величины голени;
- 2) инъекция производится через переднюю большеберцовую мышцу (*m. tibialis anterior*) на границе средней и нижней трети голени вдоль большеберцовой кости. При инъекции придерживаются дорзального направления иглы. Глубина инъекции составляет 2–4 см в зависимости от величины голени.

Контроль точности инъекций препаратов БТА. Обычно определение точек введения в мышцы-мишени основывается на знании анатомических ориентиров и результатах пальпации.

В последние годы все больше обсуждается вопрос о необходимости проведения инъекций препаратов БТА в те зоны мышцы, в которых имеется наибольшее скопление двигательных концевых пластинок [39, 40]. Выполнение инъекций именно в эти зоны на примере таких мышц, как тонкая (*m. gracilis*) и подвздошно-поясничная (*m. ilio-psoas*), показало более высокую эффективность БТА. Сегодня известно точное расположение двигательных концевых пластинок большинства мышечных мишеней для БТА. Эти данные представлены в многочисленных публикациях [39–42]. Применение этого подхода в широкой клинической практике может позволить не только использовать более низкие дозы для каждой мышцы-мишени и тем самым уменьшить стоимость лечения, но и существенно снизить риски развития нежелательных побочных явлений.

В настоящее время не вызывает сомнений, что применение инъекций препаратов БТА в лечении ДЦП рассматривается как один из базовых методов лечения, поскольку позволяет с высокой эффективностью купировать спастичность

Для улучшения точности выполнения инъекций предложены несколько методов: электромиографический (ЭМГ) контроль, электростимуляция мышц (ЭСМ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). У каждого из этих методов есть свои преимущества и недостатки. При выборе методики контроля инъекций БТА у детей со спастическими формами ДЦП необходимо учитывать следующую специфику: дети чувствительны к боли, настороженно относятся к сложным медицинским манипуляциям и приборам, большому количеству медицинского персонала, плохо переносят длительное неподвижное положение, не всегда доступны сотрудничеству, что усугубляется с уменьшением возраста пациента и увеличением тяжести заболевания.

ЭМГ-контроль. Использование ЭМГ-контроля ботулинотерапии при ДЦП зачастую затруднено или ведет к ошибочной интерпретации полученного ЭМГ-сигнала из-за неспособности или отказа ребенка осуществлять точные, изолированные движения в определенных группах мышц, а также расслаблять конечность с введенным в нее электродом [43]. ЭМГ-контроль нередко требует повторного введения иглы для поиска ее оптимального расположения в мышце, что, в сочетании с увеличенным размером иглы, повышает болезненность процедуры и ее неприятие детьми. Использование наркоза приводит к общему снижению мышечного тонуса и уменьшению амплитуды ЭМГ-сигнала, что делает его неотличимым от ЭМГ-сигнала окружающих нецелевых мышц. В этом случае необходимо прибегать к дополнительной электростимуляции. Таким образом, метод ЭМГ-контроля инъекций БТА при ДЦП обладает определенной информативностью, но требует не только адекватной седации и обезболивания пациентов, но и дополнительного обо-

рудования, расходных материалов и знания врачом, проводящим инъекции, основ электрофизиологических методик.

Электростимуляция необходима для идентификации электрода в конкретной мышце, когда пациент не может выполнять инструкции (при высокой степени пареза или при выраженной спастичности мышцы) или нет взаимодействия с ребенком (не понимает инструкции, выраженное беспокойство, возбуждение, плач). Преимущества ЭСМ: простота использования; недорогая аппаратура. Недостатки ЭСМ: сложности идентификации глубоких мышц; стимуляция может быть болезненной и неприятной; при стимуляции проксимальной части нерва или фасции возможны ошибки в локализации электрода.

Ультразвуковой контроль (УЗ-контроль). В последнее десятилетие все большее число специалистов отдает предпочтение именно этому методу контроля введения БТА при спастичности, получившему наибольшее распространение в педиатрической практике [39, 43, 44]. Основные преимущества УЗ-контроля – возможность быстрой, безболезненной и безопасной визуализации в режиме реального времени не только целевых, но и соседних мышц и прилежащих структур, возможность контроля введения иглы и ее прохождения вблизи сосудов, нервов, костей и связок, оптимального расположения иглы в инъекционной мышце. Использование УЗ-контроля позволяет до инъекции определить расположение и структуру спастичной мышцы, что помогает избежать повторных введений иглы и неэффективного использования препарата [45]. Кроме того, УЗ-контроль инъекций БТА в педиатрии ускоряет проведение процедуры и не требует активной кооперации пациента с врачом. Так, среднее время, затрачиваемое на поиск мышцы-мишени и инъекцию БТА, составляет от 5 сек для поверхностных мышц (*m. gastrocnemius*, *m. biceps brachii*) до 30 сек для глубоких мышц (*m. tibialis posterior*, *m. iliopsoas*) [46]. К преимуществам УЗ-контроля следует также отнести доступность УЗ-приборов и возможность проведения процедуры без использования дополнительных расходных материалов. Использование УЗ-контроля повышает не только точность, но и клиническую эффективность инъекций БТА у детей со спастическими формами ДЦП [47, 48].

Эффективность ботулинотерапии ДЦП оценивают с помощью различных методов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки:

- 1) Подробное описание неврологического и ортопедического статуса при ДЦП позволяет детально представить пациента, но не может быть в полной мере использовано для объективной количественной оценки результатов лечения.
- 2) Использование шкал спастичности (Эшворта и Тардье) при ДЦП необходимо для определения нарушений движения на определенном уровне (голеностопный, коленный или тазобедренный суставы), но не дает целостной картины нарушений двигательных функций и носит несколько субъективный характер.

- 3) Шкалы оценки и измерения больших моторных функций (GMFCS и GMFM) в настоящее время считаются оптимальными для проведения наблюдения за развитием двигательных возможностей ребенка с ДЦП и для оценки реакции на коррекцию патологических двигательных функций. Однако недостатком этих шкал является отсутствие объективизации проприоцептивных нарушений, дискинетических расстройств, уровня интеллектуальных возможностей ребенка.
- 4) Фото- и/или видеоконтроль до/после инъекций БТА и курса реабилитации применяется наиболее часто в широкой клинической практике, но имеет большую вариацию в силу субъективной интерпретации нарушений позы и движений.
- 5) Многоканальная электромиографическая запись биоэлектрической активности мышц в покое, при произвольном целенаправленном движении и при патологических синкинезиях обладает большой ценностью и часто может служить объективным контролем изменений двигательного стереотипа ребенка на фоне проведения любой двигательной реабилитации.
- 6) Инструментальный анализ ходьбы и опорных реакций в настоящее время может служить золотым стандартом для целостной всесторонней оценки движений пациента с расчетом как кинетических, так и кинематических параметров. К недостаткам этого метода можно отнести большую длительность исследования, сложность обработки и интерпретации полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что применение инъекций препаратов БТА в лечении ДЦП рассматривается как один из базовых методов лечения, поскольку позволяет с высокой эффективностью купировать спастичность, что, в свою очередь, позитивно влияет на развитие двигательных функций ребенка и позволяет проводить профилактику вторичных ортопедических осложнений. Но, безусловно, существуют и другие преимущества ботулинотерапии, которые делают этот метод незаменимым в комплексном лечении ДЦП: минимальная инвазивность процедуры; возможность выполнения процедуры в амбулаторных условиях; быстрота проявления эффекта, что служит дополнительной мотивацией к лечению; высокая эффективность коррекции спастичности и дистонии; большая длительность эффекта – 3–5 мес.; хороший профиль безопасности препаратов БТА, в т. ч. отсутствие противопоказаний к применению у детей с симптоматической эпилепсией; возможность сочетания практически с любыми другими методами восстановительного лечения; возможность многократного применения; обратимость эффекта, что важно, особенно в раннем возрасте, поскольку у детей возможна трансформация двигательного стереотипа, требующая изменения тактики лечения. Для точного определения дозы препарата БТА оценка каждого пациента с ДЦП должна рассматриваться с учетом целей лечения, уровня спастичности, возраста, размеров мышц и степени функциональных нарушений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание (Кол. авт., под ред. С.Л. Тимербаевой). М.: Практическая медицина, 2014. 416 с.
2. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Caballero IM, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Hustedt U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I, Kutlay S, Mäenpää H, Mall V, McArthur P, Morel E, Papavassiliou A, Pascual-Pascual I, Pedersen SA, Plasschaert FS, van der Ploeg I, Remy-Neris O, Renders A, Di Rosa G, Steinlin M, Tedroff K, Vallis JV, Viehweger E, Molenaers G. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2010, 14(1): 45-66.
3. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70(19): 1691-1698.
4. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, Morel E, Papavassiliou AS, Tedroff K, Ignacio Pascual-Pascual S, Bernert G, Berweck S, Di Rosa G, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2006 Sep-Nov, 10(5-6): 215-25.
5. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson SA, Goldsmith S. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(10): 885-910.
6. Dolly JO, O'Connell MA. Neurotherapeutics to inhibit exocytosis from sensory neurons for the control of chronic pain. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12: 100-108.
7. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47(8): 571-576.
8. Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, Lyons A, Colver A, SPARCLE group. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicentre European study. *Arch Dis Child*, 2013, 98(6): 434-440.
9. Penner M, Xie WY, Binelpal N, Switzer L, Fehlings D. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. *Pediatrics*, 2013 Aug, 132(2): 407-413.
10. Aliksson-Schmidt A, Häggglund G. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population-based registry study. *Acta Paediatr*, 2016, 105(6): 665-670.
11. Dickinson HO, Parkinson KN, Ravens-Sieberer U, Schirripa G, Thyen U, Arnaud C, Beckung E, Fauconnier J, McManus V, Michelsen SI, Parkes J, Colver AF. Self-reported quality of life of 8-12-year-old children with cerebral palsy: a cross-sectional European study. *Lancet*, 2007, 369(9580): 2171-2178.
12. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(4): 214-223.
13. Palisano RJ. A collaborative model of service delivery for children with movement disorders: a framework for evidence-based decision making. *Phys Ther*, 2006, 86(9): 1295-305.
14. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(4): 295-302.
15. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(7): 549-54.
16. Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(8): 704-10.
17. Delgado M, Hirtz D, Aisen M et al. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2010, 74(4): 336-343.
18. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни*, 2013, 2: 6-18.
19. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15(3): 325-36.
20. Burgen A, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol*, 1949, 109: 10-24.
21. Grissom JR. Chemical denervation. In book: *Electrodiagnostic medicine*, 2nd edition (Eds. D Dumitru, MJ Zwarts, AA Amato). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2002: 479-512.
22. Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. *Врач*, 2009, 7: 8-12.
23. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr*, 2005, 63: 180-5.
24. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 785-93.
25. Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*, 2011, 51(10): 1573-7.
26. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 2009, 141(1-2): 60-9.
27. Brin M, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy*, 2014, 8: 227-241.
28. Mohindru A, Bulloch S, Kronfeld N, James C. Analysis of clinical and non-clinical, peer-reviewed published studies investigating the use of commercially available botulinum toxins: an online and offline literature review. Poster presented at: 2nd International Congress on Treatment of Dystonia, May 9-12 May, 2013, Hannover, Germany.
29. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестов К.В. К вопросу об отсутствии взаимозаменяемости лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А. *Ремедиум*, 2015, 2: 3-12.
30. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*, 1993, 13(4): 489-95.
31. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP et al. Double-blind study of botulinum toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture*, 1999, 10: 1-9.
32. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop*, 2000, 20(1): 108-15.
33. Love SC, Valentine JP, Blair EM et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*, 2001, 8(Suppl 5): 50-8.
34. Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Дутикова Е.М., Лузинович В.М. Ботокс в комплексном лечении детских церебральных параличей. *Журн. неврологии и психиатрии*, 2000, 100(12): 60-63.
35. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М., Артеменко А.Р., Петрова С.А. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича. *Нервно-мышечные болезни*, 2014, 3: 28-41.
36. Инструкция по применению лекарственного препарата для лекарственного применения Ботокс 100 ЕД. Регистрационный номер: П №011936/01, 2015.
37. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, Ruiz PJ. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(7): 554-63.
38. Дутикова Е.М., Кенис В.М., Куренков А.Л. Применение препарата Диспорт (ботулинический токсин типа А) для коррекции динамического эквинуса у детей с ДЦП// Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/173 от 17 мая 2010 г. Москва, 2010. 23 с.
39. Hustedt U. Botulinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen. *Ultraschallgestützte Technik und Anwendung*. Marburg: KVM – Der Medizinverlag, 2011. 205 p.
40. Van Campenhout A, Bar-On L, Desloovere K, Molenaers G. Role of motor end plate-targeted Botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Belg*, 2015, 81(2): 167-71.
41. Van Campenhout A, Molenaers G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *J Dev Med Child Neurol*, 2011, 53: 108-19.
42. Van Campenhout A, Verhaegen A, Pans S, Molenaers G. Botulinum toxin type A injections in the psoas muscle of children with cerebral palsy: muscle atrophy after motor end plate-targeted injections. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(5): 1052-1058.
43. Schroeder A, Berweck S, Lee S, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*, 2006, 9(2-3): 189-196.
44. Alter K.E. High-frequency ultrasound guidance for neurotoxin injections. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 2010, 21(3): 607-630.
45. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Мамедьяров А.М. и соавт. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 10(2): 80-86.
46. Berweck S, Heinen F. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov. Disord.* 2004, 19(Suppl 8): 162-167.
47. Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y et al. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, 2009, 52(3): 215-223.
48. Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin A injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2010, 89(4): 279-286.

Н.В. ТОПЧИЙ^{1,2,3,4}, к.м.н., Н.Н. КУЗЕНКОВА^{1,4}, к.м.н., Н.В. ДЕНИСОВА^{2,3,4}¹ Российский университет дружбы народов, Москва² Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ, Москва³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова⁴ Городская поликлиника №68 Департамента здравоохранения г. Москвы

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

Когнитивные расстройства являются междисциплинарной медико-социальной проблемой. Возможность выявления когнитивных расстройств при помощи скрининговых нейропсихологических шкал в работе врачей общей практики определяет преемственность ведения таких пациентов совместно с неврологами. Способность врачей общей практики провести офтальмологический и отоларингологический осмотр пациента дополняет нейропсихологическое тестирование. Благодаря широкому патогенетическому механизму действия, доказанной эффективности и безопасности при ишемических и гипоксических состояниях, Танакан обоснованно применяется для лечения широкого спектра заболеваний в различных областях медицины по широкому спектру заболеваний, включая когнитивные нарушения и деменцию, шум в ушах и головокружение, диабетическую ретинопатию и возрастную макулодистрофию, заболевания периферических сосудов. Изучение терапевтического потенциала Танакана продолжается не только неврологами, ангиологами, офтальмологами, отоларингологами, но и врачами общей практики.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, врач общей практики, полиморбидность, кохлеовестибулярные расстройства, оптопатия, макулодистрофия, Танакан, нейропротекция.

N.V. TOPCHIY^{1,2,3,4}, PhD in medicine, N.N. KUZENKOVA^{1,4}, PhD in medicine, N.V. DENISOVA^{2,3,4}¹ Russian University of People's Friendship, Moscow² RF General Practitioners' (Family Doctors) Association, Moscow³ Sechenov Moscow First Medical University⁴ Municipal Polyclinic No.68 of the Moscow Healthcare Department

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VASCULAR DISORDERS IN A GENERAL MEDICAL PRACTICE

Cognitive disorders are a multidisciplinary medical and social problem. The possibility of detecting cognitive disorders by using neuropsychological screening scales in the work of general practitioners defines the continuity of the management of such patients in conjunction with neurologists. The ability of general practitioners to conduct ophthalmological and otolaryngological examination of the patient complements neuropsychological testing. Thanks to the wide pathogenetic mechanism of action, proven efficacy and safety in ischemic and hypoxic conditions, Tanakan is used to treat a wide range of diseases in various fields of medicine on a wide range of diseases, including cognitive impairment and dementia, tinnitus and dizziness, diabetic retinopathy and age-related macular degeneration, peripheral vascular disease. Study of therapeutic potential of Tanakan is continued not only by neurologists, angiologists, ophthalmologists, otolaryngologists, and general practitioners.

Keywords: cognitive disorder, general practitioner, polymorbidity, cochleovestibular disorders, ophthalmopathy, macular degeneration, Tanakan, neuroprotection.

По данным анализа амбулаторных карт пациентов на приеме у врача общей практики (семейного врача) и участкового терапевта в структуре врачебного приема преобладают полиморбидные пациенты. При этом в настоящее время полиморбидность характерна не только для лиц старших возрастных групп, но и лиц среднего и молодого возраста [7, 15]. По данным разных авторов, болезни сердца и сосудов выявляются у 15–25% взрослого населения и определяются как одна из ведущих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [4, 20]. Проблема профилактики и лечения

сосудистых заболеваний специалистами разного профиля весьма актуальна. Так, цереброваскулярная болезнь – вторая после ишемической болезни сердца ведущая причина смерти и основная причина инвалидности среди взрослого населения в развитых странах – является одной из важнейших социальных и медицинских проблем. В то же время заболеваемость и смертность от инсульта и от инфаркта миокарда у пациентов в возрасте до 60 лет, которые не были ни разу на приеме у врача общей практики за последний год, определены как дефект качества работы врача. Среди пациентов с цереброваскулярной

болезнью большинство имеют когнитивные и тревожные нарушения. При этом распространенность тревожных расстройств в первичной медицинской практике составляет от 2,5 до 19% [3, 23], а доля генерализованных тревожных расстройств у амбулаторных пациентов клиник общего профиля достигает 33% [2]. Среди лиц старше 65 лет распространенность умеренных когнитивных нарушений составляет 12–17%. В большинстве случаев эти нарушения приобретают прогрессирующий характер и со временем трансформируются в деменцию. Заболеваемость лишь одной ее формой – болезнью Альцгеймера у пожилых с умеренными когнитивными нарушениями достигает 10–15% в год. Это свидетельствует о важности своевременной профилактики, диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств с целью предотвращения или отсрочки наступления слабоумия [19]. Нередко цереброваскулярная болезнь и ишемическая болезнь сердца сопровождают сахарный диабет или нарушения толерантности к углеводам. У больных цереброваскулярной болезнью могут выявляться различного вида офтальмопатии, слуховые и вестибулярные дисфункции. Сосудистые поражения органов зрения являются нередко причиной возрастной дистрофии сетчатки, глаукомы, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, окклюзии сосудов сетчатки и одной из ведущих причин инвалидности по зрению [14]. Церебральные сосудистые заболевания имеют тесную взаимосвязь с поражениями рецепторных структур внутреннего уха, обуславливая появление периферических кохлеовестибулярных и обонятельных нарушений. Периферические кохлеовестибулярные расстройства проявляются снижением слуха, шумом в ушах, головокружением, нарушениями статики и координации, имеют достаточно широкую распространенность и оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Большое значение для поддержания равновесия имеет состояние центральной обработки информации. Существует также четко доказанная взаимосвязь цереброваскулярной болезни, нарушений когнитивных функций и обонятельной дисфункции человека, включающей два взаимодополняющих компонента (восприятие и дифференциация запахов). Благодаря обширным контактам обонятельного анализатора с ретикулярной формацией, гипоталамусом, лимбической системой, вестибулярным анализатором, обонятельная рецепция оказывает заметное влияние на частоту дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления, температуру тела, мышечный тонус, состояние статики и координации [12, 24]. Суммарно все эти нарушения способствуют психосоматическому дуализму. При этом крупное клинико-эпидемиологическое исследование депрессивных расстройств по программе «Компас» показало, что к врачам – терапевтам, кардиологам, неврологам – обращаются 45,1% пациентов, имеющих умеренные, минорные депрессии и депрессивные симптомы, нарушающие социальное функционирование. Депрессивные расстройства в сочетании с хроническими соматическими заболеваниями создают резистентность к их терапии, снижают мотивацию пациента к выполнению реабилитационных про-

грамм, комплаенс, влияют на качество и продолжительность жизни [7]. Клинико-эпидемиологические исследования в дифференцированных популяциях больных с соматическими заболеваниями, находящимися в различных стационарах общемедицинского профиля, показывают наличие депрессивных расстройств у 22–33% пациентов с соматическими заболеваниями. При этом в странах, где развернуты программы для изучения диагностики и терапии депрессивных расстройств, до 50–80% пациентов лечатся у врачей общей практики [7].

Более 20 лет врачи общей практики в России работают с препаратом Танакан, представляющим собой стандартизированный экстракт из натурального растительного сырья, запатентованный как EGb 761 и содержащий более 40 активных ингредиентов. Специфическую фармакологическую активность Танакана обеспечивают входящие в его состав флавоноидные гликозиды (22–26,4%) (проаптоцианиды, кверцетин, кемпферол, изорамнетин) и терпеновые лактоны (5,4–6,6%) (гингколиды А, В, С, J и билаболид). Действие Танакана направлено на повышение эластичности стенок кровеносных сосудов – артериол, капилляров и вен, снижение агрегации тромбоцитов. Многие исследования показали, что Танакан способен предотвращать ишемию головного мозга, а при общей церебральной ишемии нормализовать митохондриальное дыхание, способствовать редукции отека мозга и коррекции нарушения ионного баланса с практически полным восстановлением функции. Изучение модели общей церебральной ишемии показало, что Танакан способен предохранять митохондрии от повреждений в условиях оксидантного стресса, действуя на ионные хлоридные каналы [5]. Патологии митохондрий придает ведущее значение при целом ряде первично-дегенеративных, наследственных, сосудистых заболеваниях нервной системы. Нарушение функционирования митохондрий может приводить к избыточному образованию свободных радикалов с формированием оксидантного стресса, что можно уменьшить с помощью приема антиоксидантов [5]. В основе нейропротективного действия Танакана при ишемическом и гипоксическом повреждении тканей лежат его антиоксидантные свойства. Процессы перекисного окисления липидов также играют ключевую роль в патогенезе гибели нейронов при дегенеративных заболеваниях мозга и при возрастной инволюции [22]. Сосудистый эффект Танакана был продемонстрирован еще в 1970-е гг. прошлого века на экспериментальных моделях церебральной ишемии у животных, которая моделировалась микроэмболизацией церебральных сосудов. При этом на фоне приема Танакана в течение 3 недель не отмечалось гибели нейронов [5, 21, 26]. Позднее, в начале 80-х гг., была отмечена способность Танакана влиять на тонус изолированных сосудов, что объяснялось его непрямым действием на адренергическую систему (ингибирование активности катехол-О-метилтрансферазы или моноаминоксидазы) и/или деполяризацией клеточных мембран [5, 21, 26]. Также имеет значение и NO-зависимый механизм вазорелаксации, способности влияния на тонус артерий и вен, что объяс-

няет эффективность Танакана при вазоспастических состояниях [5, 21, 26]. Исследования, проведенные в последние десятилетия прошлого века, продемонстрировали влияние Танакана на реологические свойства крови, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [5, 21, 26]. Была установлена значительная защитная роль Танакана, оказываемая на сердце во время ишемической реперфузии. Она заключалась в уменьшении свободных радикалов в поврежденном миокарде, подверженном ишемии, улучшении постишемического восстановления, уменьшении желудочковой аритмии и выброса ферментов, снижении содержания перекисных радикалов в коронарном кровотоке. Танакан ингибирует тромбоцитарную и нейтрофильную активацию и агрегацию, также воздействует на реологические свойства эритроцитов. Он нормализует изменения агрегатных свойств мембран эритроцитов (плотность, уменьшение напряжения) и уменьшает склеивание эритроцитов. Лечение Танаканом улучшает капиллярный кровоток путем увеличения скорости прохождения эритроцитов и уменьшения области пониженной перфузии. Таким образом, применение Танакана для улучшения капиллярного кровотока представляется полезным, особенно в случае невозможности вазодилатационного ответа. Активностью входящего в состав терпеновых лактонов билобалида обусловлено влияние Танакана на клеточный метаболизм. Под воздействием билобалида повышается утилизация клеткой кислорода и глюкозы, происходит восстановление аэробного гликолиза, накапливается АТФ и гликоген.

Комплексный механизм действия Танакана в организме человека реализуется в виде следующих эффектов:

- нормализация метаболических процессов в клетках;
- усиление мозгового кровотока, улучшение кровообращения при функциональном расстройстве кровеносных сосудов мозга;
- снижение уровня холестерина в крови;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- повышение эластичности и прочности стенок кровеносных сосудов, капилляров;
- антигипоксическое действие на ткани;
- препятствие перекисному окислению липидов, связывание свободных радикалов.
- сосудорасширяющее действие.

Входящим в состав Танакана флавоноидным гликозидам и терпеновым лактонам (гинкголиды и билобалид) присуща высокая антиоксидантная активность и широкий спектр фармакологического действия. Терпены оказывают еще и противовоспалительный эффект. Танакан обладает мембраностабилизирующим действием, способствует поддержанию эластичности и прочности стенок кровеносных сосудов, улучшает кровоснабжение мозга, увеличивает степень насыщения мозга кислородом, оказывает ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и нейтрофилов. В результате происходит улучшение кровоснабжения головного мозга, повышается работоспособность и умственная активность, улучшается память и концентрация внимания. Кроме того, действующие вещества Танакана вызывают антиоксидантный и

антиамилоидный эффект, что обуславливает целесообразность его применения не только при сосудистой мозговой недостаточности, но и в ранних стадиях нейродегенеративного процесса [19].

В исследованиях, проведенных на достаточно большом клиническом материале, показано, что назначение Танакана пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями способствует улучшению самочувствия и уменьшению когнитивных расстройств, улучшению выполнения нейропсихологических тестов, нормализации биоэлектрической активности головного мозга [19]. В открытом многоцентровом исследовании [5, 19] был доказан положительный эффект 3-месячного приема Танакана у 120 пациентов в возрасте 45–56 лет с начальными проявлениями недостаточности кровообращения. Результатами стали улучшение общего состояния, уменьшение головных болей, головокружения, шума в ушах, повышение работоспособности и нормализация сна. В работе В.А. Парфенова и Ю.А. Старчиной (2005) было показано улучшение когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией на фоне лечения Танаканом в течение 1 месяца: увеличение умственной работоспособности и улучшение внимания, увеличилось количество повторяемых цифр вслух как в прямом, так и в обратном порядке, увеличилось количество слов при выполнении пробы на ассоциации, улучшилась зрительная память [17]. В этом же исследовании после двухмесячного курса лечения Танаканом у пациентов отмечалось уменьшение показателей депрессии по шкале Бека и уменьшение личностной тревожности по шкале Спилбергера. Улучшение эмоционального состояния больных авторы объяснили мягким психотропным действием Танакана, характеризующимся сочетанием стимулирующего, анксиолитического, вегетотропного и гипнотизирующего эффектов [17]. Помимо эффективной коррекции когнитивных расстройств Танакан (EGb 761) продемонстрировал способность нормализовать и поведенческие нарушения [5, 29]. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями первично-дегенеративного и сосудистого генеза отмечено не только уменьшение выраженности мнестических расстройств, но и уменьшение депрессивных проявлений [19]. Аналогичный эффект Танакан продемонстрировал и у пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета. У 50–90% больных сахарным диабетом декомпенсация уровня гликемии запускает каскад сложных процессов, приводящих к ишемии сетчатки и развитию диабетической ретинопатии [14]. По мнению большинства авторов, гипергликемия, приводящая к насыщению клеток глюкозой и преобладанию полиолового пути ее расщепления, нарушает энергетический обмен, вызывает клеточный и внеклеточный ацидоз, активирует перекисное окисление липидов. При этом происходит истончение сосудистой стенки, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости и усилению расстройств микроциркуляции, и, как следствие, наступает гипоксия и ишемия. В участках сетчатки, испытывающих кислородное голодание, происходит образование

новых сосудов, имеющих выраженный дефект в строении сосудистой стенки. Микро- и макрогеморрагии способствуют усилению процессов пролиферации, губительно действующих на функции органа зрения [1, 6, 14]. В проведенных двойных плацебо-контролируемых исследованиях был показан положительный фармакологический эффект Танакана при диабетической ретинопатии в виде повышения остроты зрения, уменьшения отека сетчатки [1, 14]. Аналогичные положительные результаты были получены при оценке эффективности Танакана у больных с возрастной макулодистрофией. Экспериментальные исследования эффективности Танакана на модели возрастной макулодистрофии показали усиление кровообращения в сетчатке после приема препарата, что можно объяснить не только реологическими свойствами EGb 761, но и его специфическим воздействием на сосудистую систему [1]. Полученные данные позволяют не только практикующим офтальмологам, но и врачам общей практики включать препарат Танакан в курс консервативной терапии диабетической ретинопатии, возрастной макулодистрофии с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции, улучшения микроциркуляции. Рекомендуемая продолжительность приема Танакана при ретинопатиях и макулодистрофии до 6 мес.

Применение Танакана в течение 3 месяцев с последующим повторением курса через 3 месяца у больных с острой нейросенсорной тугоухостью дало возможность отметить положительную динамику слуховой и вестибулярной функции [9–11]. В десятках контролируемых и сравнительных клинических исследованиях наглядно проиллюстрирована эффективность применения Танакана при сенсоневральной тугоухости, ушном шуме, вестибулярном головокружении на фоне хронических ишемических нарушениях головного мозга, когнитивных расстройствах. Клиническая эффективность Танакана при периферических кохлеовестибулярных расстройствах показана в 47% случаев в мультицентровом контролируемом исследовании у 70 пациентов с давностью заболевания не более двух лет, что было статистически достоверно выше группы плацебо (18%) [13, 25]. При острой сенсоневральной тугоухости эффект терапии Танаканом превосходил эффект пирацетама в обычных дозах [13, 24]. Morgenstern С., Biermann E. (1997) провели слепое плацебо-контролируемое исследование при участии 99 больных с односторонним хроническим ушным шумом и показали, что прием Танакана по 40 мг 3 раза в день в течение 12 недель дает достоверный аудиологический эффект [27]. В исследовании Н.Л. Кунельской и соавт. (2009) была показана эффективность Танакана в лечении ангиогенной хронической нейросенсорной тугоухости у 50 пациентов. Терапевтическое действие препарата проявлялось в стабильной положительной динамике ушного шума (субъективно – 40%, шумометрия – 48%), разборчивости речи (субъективно – 69%, речевая аудиометрия – 62%), улучшении тонального слуха (понижение слуховых порогов по всему диапазону частот в среднем на 10 дБ – 28% случаев) [11].

Танакан оказывает разностороннее положительное воздействие на мозговой кровоток, не вызывая эффекта



Уверенность в лечении когнитивных и нейросенсорных нарушений, подтвержденная доказательной базой

98%
пациентов удовлетворены результатами терапии спустя 3 месяца лечения при полном отсутствии неудовлетворенных пациентов³

> 400
клинических исследований²



Клинический эффект трехмесячного курса сохраняется до года¹









Innovation for patient care

1. Суслина Э. И., Тимирязев С. Л. Журнал неврологии и психиатрии им. Коровикова С. С. 1999;30, С. 37–42.
 2. Едем Р. Г. и др. Журнал неврологической патологии. Гастроэнтерология. 2014. №1(6). С. 46–57.
 3. Парфянов В. А., Соловьев Э. Ю. и др. «Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика» в 2016. 2.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобах на препарат напрямую, пожалуйста, свои претензии, лечашему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (495) 255-54-00, факс: +7 (495) 258-54-01, email: info@ipfen.com
 В нерабочие часы круглосуточные телефоны: В (096) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); В (800) 700-40-25 (слу-жба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

Отпускается без рецепта врача. Имеется противопоказание. Необходимо ознакомиться с инструкцией или обратиться к лечащему врачу. Информация по препарату предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основных основах здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Реклама

«обкрадывания». Этот эффект достигается за счет нормализации тонуса сосудов пораженной области, а не просто их повсеместного расширения. За счет ингибирования фактора активации тромбоцитов Танакан снижает степень агрегации форменных элементов крови, улучшая тем самым ее реологические свойства. Одним из наиболее важных свойств Танакана является способность его компонентов дезактивировать свободные радикалы. Антиоксидантные свойства Танакана были продемонстрированы в многочисленных экспериментальных работах. Поскольку процессы перекисного окисления липидов играют весьма существенную роль в повреждении нейронов как при гипоксии, так и при нейродегенеративных процессах, наличие у Танакана выраженных антиоксидантных свойств позволяет применять этот препарат при сосудистых когнитивных расстройствах смешанной и сосудисто-дегенеративной природы. В большой серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований был показан положительный ноотропный эффект Танакана в виде улучшения памяти, внимания и других когнитивных функций, нормализации биоэлектрической активности головного мозга как у пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью, так и при нейродегенеративном процессе. Существуют наблюдения, что длительный прием Танакана уменьшает риск возникновения болезни Альцгеймера. Поскольку при болезни Альцгеймера и сосудистых поражениях головного мозга оксидантный стресс играет ведущую патогенетическую роль, обуславливая не только выраженность нарушений, но и также прогрессирование заболеваний, Танакан рассматривается как препарат, обладающий нейропротекторными свойствами [5, 18, 26]. В отечественной медицинской практике Танакан является признанным препаратом для лечения астенических расстройств. В частности, была показана его эффективность при гипостеническом варианте астении, сопровождающемся выраженной усталостью, – заметно выше, чем при гиперстеническом варианте, характеризующемся ситуационно обусловленной эмоциональной лабильностью с тревожными реакциями и вегетативной неустойчивостью [2, 8, 16].

Оценка эффективности и безопасности препарата Танакан была проведена в амбулаторно-поликлиническом отделении семейной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова у 75 пациентов (19 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 42 до 79 лет (средний возраст $64,7 \pm 3,4$ лет) с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в период 2004–2006 гг. [20]. Длительность артериальной гипертензии составляла в среднем $13,6 \pm 7,8$ лет. Все больные предъявляли жалобы на снижение памяти, в среднем в течение 4,2 лет. На головную боль жаловались 35 больных, у 28 отмечалось головокружение, которое соответствовало критериям доброкачественного позиционного головокружения, у всех больных отмечался шум в ушах, у 25 больных были выявлены признаки офтальмопатии. Больные получали адекватную гипотензивную терапию и Танакан по 40 мг 3 раза в сутки во время еды в течение 2 месяцев. Больные осматривались врачом общей практики и врачом-неврологом

до начала лечения, на 30-й и 60-й день лечения. При каждом осмотре оценивалась переносимость Танакана, больные проходили клиническое, неврологическое, нейропсихологическое исследование, проводилось также исследование остроты слуха, исследование картины глазного дна. Нейропсихологическое тестирование было направлено на выявление часто встречающихся при цереброваскулярных заболеваниях когнитивных нарушений – памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности, психомоторных функций. С этой целью использовались тесты: краткая шкала оценки психического статуса, тест повторения цифр и проб Шульте, пробы на речевую активность, заучивание 10 слов, запоминание фигур. Для диагностики эмоциональных нарушений использовались опросник депрессии Бека и шкала тревоги Спилбергера. Исследование показало, что у данной категории больных Танакан хорошо сочетается с различными гипотензивными препаратами, не вызывает серьезных побочных эффектов. Через 2 месяца лечения Танаканом все больные, а также члены их семей отметили субъективное улучшение самочувствия, повышение физической и умственной работоспособности. 68 пациентов отметили улучшение памяти – статистически значимо уменьшилось количество слов, которые запомнить не удалось, улучшилась зрительная память (уменьшилось количество ошибок при рисовании по памяти четырех фигур). Увеличилось количество повторяемых на слух цифр как в прямом, так и в обратном порядке уже на 30-й день лечения. Улучшение внимания у всех больных группы исследования на фоне приема Танакана было отмечено как самими пациентами, так и членами их семей. После лечения было зафиксировано достоверное увеличение речевой активности больных: увеличилось количество слов при выполнении пробы на ассоциации. У всех больных уменьшалась выраженность головных болей, эффективно устранялась выраженность головокружения, интенсивность ушного шума и звона. Все больные отметили уменьшение эмоциональных расстройств, улучшение сна. У больных отмечалось уменьшение показателей депрессии по шкале Бека и уменьшение личностной тревожности по шкале Спилбергера. На фоне приема Танакана было отмечено улучшение данных речевой аудиометрии уже к 60-му дню лечения, также отмечалась положительная динамика ушного шума и звона у 56% больных, улучшение разборчивости речи у 78% больных. При проведении прямой офтальмоскопии врачом общей практики на фоне приема Танакана в течение 2 месяцев у 48% больных было отмечено значимое улучшение остроты зрения вдаль и вблизи, уменьшение отека сетчатки, геморрагий и ишемии. Танакан хорошо переносился пациентами с артериальной гипертензией и когнитивными расстройствами и не вызывал серьезных побочных эффектов в комбинации с антигипертензивными средствами, повышал толерантность к физическим и психическим нагрузкам, социальную активность, комплаенс пациентов к проводимой терапии. Через 2 месяца лечения отмечено улучшение показателей большинства нейропсихологических тестов в сравнении с результатами

после первого месяца лечения. После курса лечения у больных отмечается значительное или умеренное улучшение самочувствия, что может способствовать регулярному приему антигипертензивных средств и нормализации артериального давления.

Танакан (EGb 761) в течение длительного времени применяется более чем в 60 странах мира по широкому спектру заболеваний, включая когнитивные нарушения и деменцию, шум в ушах и головокружение, диабетическую ретинопатию и возрастную макулодистрофию, заболевания периферических сосудов [5]. Несомненным достоинством Танакана является его хорошая переносимость, что является важным фактором при ведении пациентов пожилого и старческого возраста [5, 19, 21].

У пожилых клинически здоровых лиц Танакан (EGb 761) способствует повышению концентрации внимания, памяти, что проявляется и улучшением активности в повседневной жизни [5, 26]. Препарат Танакан (EGb 761) имеет широкое применение в практической оториноларингологии как рациональное средство лечения больных, страдающих сенсоневральной тугоухостью, вестибулярным головокружением, ушным шумом, обонятельными расстройствами [13]. Благодаря широкому патогенетическому механизму действия, доказанной эффективности и безопасности при ишемических и гипоксических состояниях, Танакан обоснованно применяется для лечения

широкого спектра заболеваний в различных областях медицины. Когнитивные расстройства являются междисциплинарной медико-социальной проблемой. Возможность предположительного выявления когнитивных расстройств при помощи простейших скрининговых нейропсихологических шкал в работе врачей общей практики определяет преювентивность ведения таких пациентов совместно с неврологами. Способность врачей общей практики провести офтальмологический и отоларингологический осмотр пациента дополняет нейропсихологическое тестирование. Своевременная диагностика и выбор оптимальной терапевтической тактики способны существенно задержать прогрессирование когнитивных нарушений и наступление деменции. Это в конечном итоге способствует улучшению качества жизни как самого пациента, так и членов его семьи, уменьшению расходов общества. Только при условии междисциплинарного взаимодействия диагностики и коррекции когнитивных нарушений врачами различных специальностей и назначения адекватной терапии можно добиться повышения качества жизни пациентов, позволяя отсрочить, а иногда и предотвратить развитие зависимости от окружающих [20]. Таким образом, изучение терапевтического потенциала Танакана продолжается не только неврологами, офтальмологами, отоларингологами, но и врачами общей практики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесова Т.А. Применение препарата Танакан в офтальмологии и других областях медицины. *РМЖ. Клиническая Офтальмология*, 2009, 2: 60.
2. Вельтищев Д.Ю. Возможности применения препарата Танакан в терапии генерализованного тревожного синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 2(2): 88-91.
3. Вельтищев Д.Ю. Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройств адаптации. *Врач*, 2009, 5: 67-70.
4. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Наумов А.В. Коморбидный пациент – герой нашего времени. *Доктор Ру*, 2014, 5(9): 31-36.
5. Дамулин И.В. Применение Танакана (EGb 761) в неврологической практике. *РМЖ*, 2009, 5: 335.
6. Евграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 47 с.
7. Корнетов Н.А. Коморбидность соматических заболеваний и депрессивных расстройств: преодоление психосоматического дуализма. Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии. Материалы XII Российского конгресса «Человек и лекарство». М. 2005: 226-244.
8. Краснов В.Н., Вельтищев Д.Ю. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии танаканом. *Журн. Неврол. и Психиатр. им. Корсакова*, 1999, 99(7): 37-40.
9. Кунельская Н.Л. Острая нейросенсорная тугоухость. Современные принципы лечения. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Надежность и достоверность научной информации в оториноларингологии». М., 2005.
10. Кунельская Н.Л., Камчатов П.Р., Гулиева А.Э. Кохлеовестибулярные нарушения, обусловленные дисциркуляторной энцефалопатией. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «100 лет Российской оториноларингологии. Достижения и перспективы». *Российская оториноларингология. Приложение №1*, 2008, Санкт-Петербург, 2008: 304-309.
11. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Красюк А.А., Доронина О.М. Оценка эффективности и переносимости Танакана при лечении нейросенсорной тугоухости и ушного шума. *Вестн. оторинолар.*, 2009, 2: 40-42.
12. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Расстройства обоняния и их коррекция. *Вестник оториноларингологии*, 2007, 5: 66-70.
13. Морозова С.В. Возможности применения препарата Танакан в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 4: 87-89.
14. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А. и др. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии. *Клиническая офтальмология*, 2006, 7: 2-3.
15. Наумов А.В. Полиморбидные состояния в практике врача и комплексный подход к их коррекции. Лекция. А.В. Наумов. М., 2012.
16. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. *Эксперимент. Клин. Психофармакол.*, 2002, 1: 22-28.
17. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией. *РМЖ*, 2005, 22: 1462-1465.
18. Гаврилова С.И., Кыхольхов И.В., Милопольская И.М. и др. Танакан в лечении начальных проявлений церебрально-сосудистой недостаточности. *Клиническая геронтология*, 1995, 4: 22-23.
19. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2006, 106(12): 41-46.
20. Топчий Н.В., Мовшович Б.Л., Денисова Н.В. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении цереброваскулярных расстройств. *РМЖ*, 2006, 29: 2069.
21. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Ерохина Л.Г. и др. Эффективность препарата танакан в лечении больных с начальными формами дисциркуляторной энцефалопатии. Открытое мультицентровое исследование. Науч.-практ. симпозиум: Танакан. Тезисы. М., 1996.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. *РМЖ*, 2005, 13(12): 2-7.
23. Ansseau M, Dierick M, Buntinx F et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J. Affect. Dis.*, 2004, 78: 49-55.
24. Cano Cuenca B, Marco Algarra J, Perez del Valle B, Pellicer Pascual FJ. Efecto del Ginkgo biloba sobre la patologia cocleovestibular de origen vascular. *An. Otorinolaringol. Iber-Amer.*, 1995, 22: 619-629.
25. Clostre F. Pathophysiology of ischemia: an overview. In: *Advances of Ginkgo biloba extract. Research*. 1994, 3: 9-17.
26. DeFeudis FV. A brief history of EGb761 and its therapeutic uses. *Pharmacopsych*, 2003, 36(suppl. 1): S2-S7.
27. Morgenstern C, Biermann E. Ginkgo Spezial-extrakt EGb 761 in der Behandlung des Tinnitus aurium. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie. *Fortschr. Med.*, 1997, 115(Originalien IV): 7-11.
28. Muller WE, Chatterjee SS. Cognitive and other behavioral effects of EGb761 in animal models. *Pharmacopsych.*, 2003, 36(suppl. 1): S24-S31.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад

тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье

тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	-
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия <i>Т.В. Косарева</i> (Косарева Т.В.)				



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	3010181040000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO