

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

23  
2015*неврология  
и психиатрия №3***Тема номера:  
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ****Коррекция расстройств сна у пациентов  
с когнитивным дефицитом****Классификация, патогенез, диагностика  
и лечение сосудистой деменции****Влияние нейрометаболической терапии  
на состояние когнитивных функций  
у пациентов с артериальной гипертензией  
и ишемической болезнью сердца****Клиническая практика****Опыт использования пролонгированной  
формы прамипексола на ранних  
и развернутых стадиях болезни Паркинсона****Как минимизировать осложнения  
со стороны желудочно-кишечного тракта  
при приеме НПВП****Медицинский форум****Опросник 4DSQ/4ДДТС – новое слово  
в диагностике соматизированных  
психических расстройств**

# Берлитион®

тиоктовая кислота



## ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



## Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота

**Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

**Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное

применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяется врачом.

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях - анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

**Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).

2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004, Vol.21, P.114-121



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.  
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

# Содержание

## Тема номера: когнитивные нарушения

- Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Неизбежность когнитивных нарушений в пожилом возрасте – это миф» 4
- В.А. ГОЛОВАЧЕВА, В.В. ЗАХАРОВ  
Сосудистая деменция: патогенез, диагностика, лечение 6
- А.Н. БОГОЛЕПОВА  
Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза 14
- И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ  
Когнитивные нарушения и расстройства сна 20
- А.А. ФЕДОРОВИЧ, Г.Н. СОБОЛЕВА  
Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца 30

## Терапия боли

- О.С. ЛЕВИН  
Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия: современные подходы к диагностике и лечению 40
- И.Г. ПАХОМОВА  
НО-ассоциированный НПВП: новые возможности минимизации осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта 50

## Заболевания периферической нервной системы

- Л.Т. АХМЕДЖАНОВА  
Диабетическая полиневропатия: от многообразия клинических форм к лечению 56

## Экстрапирамидные нарушения

- А.В. ОБУХОВА, Д.В. АРТЕМЬЕВ  
Опыт применения препарата Миралекс ПД на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона 62

## Медицинский форум

- Как избежать ошибок в борьбе с болью 70
- Стратегия и тактика борьбы за ум 78
- Счастье – это хорошее здоровье и плохая память?!  
Современные возможности повышения качества жизни пациента 82
- Проблема пациента: тайные знаки нервной системы 88

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor for Neurology and Psychiatry**

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

**Neurology**

A.V. AMELIN, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

V.I. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

**Psychiatry**

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNAKOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

**© Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

# Contents

## Issue Subject: Cognitive Impairment

- Professor V.V. ZAKHAROV: 'The Inevitability of Cognitive Impairment in Old Age – is a Myth' 4
- V.A. GOLOVACHEVA, V.V. ZAKHAROV  
Vascular Dementia: Pathogenesis, Diagnostics, Treatment 6
- A.N. BOGOLEPOVA  
Treatment of Cognitive Impairments of Vascular Etiology 14
- I.S. PREOBRAZHENSKAYA  
Cognitive Impairments and Sleep Disorders 20
- A.A. FEDOROVICH, G.N. SOBOLEVA  
Correction of Cognitive Impairments by Actovegin® in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease 30

## Pain Management

- O.S. LEVIN  
Vertebrogenic Lumbosacral Radiculopathy:  
Modern Approaches to Diagnostics and Treatment 40
- I.G. PAKHOMOVA  
NO-Releasing Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs: New Opportunities for Minimizing a Risk Coupled with Gastrointestinal Tract 50

## Peripheral Nervous System Disorders

- L.T. AKHMEDZHANOVA  
Diabetic Polyneuropathy: from Diversity of Clinical Forms to Treatment 56

## Extrapyramidal Disease

- A.V. OBUKHOVA, D.V. ARTEMYEV  
Experience of Using Mirapex ER  
at Early and Late Stages of Parkinson's Disease 62

## Medical Forum

- How to Avoid Mistakes in Fighting Pain? 70
- Strategy and Tactics in Fighting for Mind 78
- Happiness – is this a Good Health or Bad Memory?  
Modern Opportunities for Improving Patient's Quality of Life 82
- A Patient's Problem: Secret Signs of Nervous System 88

6-й Международный междисциплинарный конгресс  
6th International Interdisciplinary Congress



**MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

М О С К О В

---

**13-14** NOVEMBER  
НОЯБРЯ **2015 г.**

---

М О С К В А

Конгресс-парк гостиницы «РэдиссонРойал, Москва»  
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (м. Киевская)



## Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Неизбежность когнитивных нарушений в пожилом возрасте – это миф»



*Когнитивные нарушения – снижение памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой) – являются одним из самых частых симптомов в неврологической практике. О классификации, методах диагностики и лечения когнитивных расстройств, а также о том, можно ли предотвратить развитие деменции, – в беседе с доктором медицинских наук, профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимиром Владимировичем ЗАХАРОВЫМ.*

**– Какова распространенность когнитивных расстройств? Кто в группе риска?**

– Когнитивные нарушения не так часто встречаются среди лиц молодого и среднего возраста, но широко распространены среди пожилых людей. По эпидемиологическим данным, не менее 5% лиц старше 60 лет страдают деменцией и еще 10–15% имеют когнитивные расстройства, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции. Столь высокая частота когнитивных расстройств среди старших возрастных групп породила в обществе и, к сожалению, среди медиков миф о том, что когнитивные нарушения неизбежны и нормальны в пожилом возрасте. Это очень вредное заблуждение, которое ведет к низкой обращаемости лиц с нарушениями высших мозговых функций и запоздалой диагностике нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. В действительности в норме с возрастом человек становится только мудрее, если это не так – нужно искать причину и устанавливать диагноз. Возраст – это фактор риска заболеваний головного мозга. Однако сам по себе (в отсутствие заболевания) он не приводит к когнитивному снижению. Помимо возраста к факторам риска когнитивной недостаточности относятся генетическая отягощенность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, черепно-мозговая травма или инсульт в анамнезе, малоподвижный образ жизни, низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в молодые и средние годы жизни.

**– Какие современные методы используются сегодня для диагностики когнитивных нарушений различного генеза?**

– Как и 100 лет назад, единственным методом объективизации когнитивного состояния пациента является нейропсихологическое тестирование, которое осуществляется с помощью карандаша и бумаги. Самые передовые и рафинированные методы оценки состояния головного мозга, включая функциональную нейровизуализацию, не дадут ответ на вопрос о состоянии когнитивных функций. Эти методы оценивают состояние головного мозга, но, как известно, нет прямой корреляции между состоянием мозга и когнитивными функциями: многое зависит от преморбидного уровня пациента, характера основного заболевания, степени пластичности головного мозга. Например, самый пластичный мозг у детей: в детском возрасте даже грубо структурное поражение мозга может протекать без когнитивных расстройств или с минимальными изменениями высших психических функций.

Итак, современные технологии не помогают нам в синдромальной диагностике когнитивных расстройств, но их роль трудно переоценить, когда речь идет о нозологической диагностике, то есть об установлении причины когнитивных нарушений. Наиболее информативны нейровизуализационные методики. Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии головного мозга позволяют уточнить локализацию структурного и/или функционального дефекта в головном мозге. Так, в настоящее время в европейских странах



## Актуальное интервью

и Северной Америке используется позитронно-эмиссионная томография с так называемой питсбургской субстанцией – радиоактивным лигандом, тропным к амилоидному белку. Этот метод дает возможность прижизненно визуализировать церебральный амилоидоз и тем самым поставить диагноз болезни Альцгеймера на самых ранних стадиях. Наряду с нейровизуализацией в диагностике болезни Альцгеймера используется лабораторное исследование спинномозговой жидкости с определением маркеров нейродегенерации: фрагментов амилоидного белка и тау-протеина.

### – По какому принципу классифицируются когнитивные нарушения?

– Существует несколько классификаций. В основе наиболее простой и важной в практическом отношении классификации лежит степень тяжести когнитивных расстройств. Соответственно выделяют легкие, умеренные и тяжелые (выраженные) когнитивные нарушения.

Легкие когнитивные нарушения – это отдельные когнитивные симптомы (повышенная забывчивость, проблемы с концентрацией внимания, снижение умственной работоспособности), которые отмечаются непостоянно, часто на фоне утомления или эмоционального стресса. При этом объективное нейропсихологическое исследование большую часть времени или не выявляет каких-либо отклонений от принятых возрастных нормативов, или обнаруживает минимальные отклонения.

Умеренные когнитивные нарушения представляют собой уже не отдельные когнитивные симптомы, а сформировавшийся синдром, который отмечается постоянно и воспроизводится при повторных нейропсихологических исследованиях. Умеренные когнитивные нарушения могут быть заметны не только для самого пациента, но и для окружающих его

лиц. Несмотря на то что из-за умеренных когнитивных расстройств пациенты могут испытывать трудности в повседневной жизни, больные сохраняют самостоятельность: продолжают работать (если работали до болезни), справляются с домашними делами, обходятся без посторонней помощи в социальном общении и быту.

Диагностический критерий тяжелых (выраженных) когнитивных нарушений – это формирование зависимости пациента от посторонней помощи. Диагноз правомерен, даже если эта зависимость непостоянна, отмечается лишь в ряде ситуаций (например, при совершении финансовых операций, путешествиях по малознакомому маршруту). К тяжелым (выраженным) когнитивным нарушениям относятся деменция (слабоумие) и грубые монофункциональные когнитивные нарушения, такие как грубая афазия, апраксия, агнозия или амнезия.

### – Зависят ли методы лечения от степени тяжести когнитивных нарушений?

– Выраженность и причины когнитивных нарушений имеют существенное значение при выборе терапевтической стратегии. Причем в большей степени именно выраженность, поскольку самые распространенные этиологические варианты когнитивных расстройств (болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания, дегенеративный процесс с тельцами Леви) характеризуются единообразным подходом к терапии. При легких и умеренных когнитивных расстройствах назначают нейрометаболические препараты, при тяжелых (выраженных) нарушениях – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или мемантина.

### – Обратимы ли когнитивные нарушения?

– К сожалению, на современном этапе развития нейронаук в подавляющем большинстве случаев

когнитивные нарушения необратимы. Исключение составляют некоторые варианты так называемой вторичной деменции, когда в отсутствие первичного церебрального заболевания дисфункция головного мозга развивается вследствие системных дисметаболических расстройств. Потенциально обратимая деменция, на долю которой приходится около 5% всех тяжелых когнитивных нарушений, может быть результатом гипотиреоза, дефицита витамина В<sub>12</sub> или побочным эффектом проводимой лекарственной терапии. В этих случаях своевременное назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы, витамина В<sub>12</sub> или отмена «виновного» препарата позволит значительно уменьшить выраженность когнитивных расстройств или даже полностью восстановить когнитивные функции. В остальных случаях проводимая терапия способна уменьшить выраженность когнитивных расстройств и стабилизировать состояние пациента на некоторый промежуток времени (обычно один-два года). В дальнейшем, несмотря на терапию, когнитивные расстройства могут прогрессировать, но менее быстрыми темпами, чем в отсутствие терапии.

### – Можно ли предупредить развитие деменции?

– Вопрос о профилактике деменции остается очень сложным. Пока не удалось доказать эффективность применения какого-либо препарата с целью профилактики выраженных когнитивных нарушений. Согласно ретроспективным наблюдениям, риск деменции меньше у лиц, которые ведут здоровый образ жизни, активный в умственном и физическом отношении, получают своевременное и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Однако эти данные носят ретроспективный характер и поэтому требуют дальнейшего подтверждения в проспективных интервенционных исследованиях. \*

психиатрия



# Сосудистая деменция: патогенез, диагностика, лечение

В.А. Головачева, В.В. Захаров

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovator@gmail.com

*В статье рассмотрены вопросы классификации, патогенеза, патоморфологии, диагностики и лечения второй по частоте (после болезни Альцгеймера) причины приобретенного слабоумия – сосудистой деменции. Отмечается, что сосудистые когнитивные нарушения могут быть следствием не только хронической недостаточности мозгового кровообращения, но и острых процессов – инсультов головного мозга. Примерно у трети пациентов, перенесших инсульт, развивается деменция, причем у некоторых пациентов она имеет двойственную природу (сосудистую и нейродегенеративную). Представлены критерии диагностики сосудистой деменции, включающие данные анамнеза (наличие сосудистых факторов, перенесенных инсультов), нейровизуализации (признаки лейкоареоза, постинсультные лакуны и кисты) и результаты нейропсихологического тестирования (преимущественно дизрегуляторный характер когнитивных нарушений). Лечение сосудистой деменции заключается в своевременной коррекции сосудистых факторов (артериальной гипертензии, гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма, гипергликемии) и применении специфических препаратов для терапии деменции. К числу таких препаратов относится Церебролизин, который, по заключению авторов Кохрановского обзора, эффективен в лечении деменции легкой и средней степени.*

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, лечение, Церебролизин

Цереброваскулярные заболевания относятся к одним из самых распространенных и часто диагностируемых состояний в неврологической практике, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Причины развития цереб-

роваскулярных заболеваний – атеросклероз артерий головного мозга, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. Выделяют острые (инсульты, транзиторные ишемические атаки) и хронические формы цереброваскулярных

заболеваний. К самым частым клиническим проявлениям как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронической сосудистой мозговой недостаточности относятся когнитивные расстройства [1].

## Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы терминологии и классификации

В зарубежной литературе для обозначения когнитивных нарушений, развивающихся в рамках цереброваскулярного заболевания, используется термин «сосудистые когнитивные расстройства» (vascular cognitive impairment), который был предложен V. Nachevski и соавт. в 1994 г. [2, 3]. Выделяют недементные (легкие и умеренные) расстройства [4] и сосудистую деменцию.

Сосудистые когнитивные расстройства считаются основным симптомом дисциркуляторной энцефалопатии – одного из самых распространенных в России диагнозов, отражающих сосудистое страдание головного мозга [5]. Согласно определению, дисциркуляторная энцефалопатия – это хроническое цереброваскулярное заболевание, характеризующееся прогрессирующим очаговым и/или диффузным поражением головного мозга и приводящее к когнитивным и другим неврологическим нарушениям [6].





Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г. [3] и позже включен в отечественную классификацию поражений головного и спинного мозга [7]. Этот диагноз существует только в отечественной неврологии и отсутствует в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [8].

Нарушения когнитивных функций прогрессируют от первой до третьей стадии дисциркуляторной энцефалопатии [9]. При этом на первой-второй стадии обычно отмечаются легкие или умеренные когнитивные нарушения, а на третьей стадии развивается сосудистая деменция [5].

### Патогенез и патоморфология сосудистых когнитивных нарушений

Сосудистые когнитивные нарушения могут быть следствием не только хронической недостаточности мозгового кровообращения, но и острых церебральных катастроф (инсультов). Инсульт и хронические цереброваскулярные заболевания имеют общие причины, поэтому, как правило, в основе сосудистого поражения головного мозга лежат оба механизма. По данным эпидемиологических исследований, у 30–70% пациентов после инсульта развиваются когнитивные нарушения [1]. При этом примерно у трети пациентов, перенесших инсульт, когнитивные нарушения достигают выраженности деменции [10]. Сосудистая деменция является второй по частоте (после болезни Альцгеймера) причиной приобретенного слабоумия [10].

Основные факторы риска развития сосудистых когнитивных нарушений – инсульт, пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, недостаточная физическая активность и низкий уровень образования [11]. Между указанными факторами риска существует отягощающее взаимодействие, что может

приводить к повышению вероятности развития сосудистых когнитивных расстройств [11].

Сосудистые когнитивные расстройства весьма часто сопровождаются сопутствующим нейродегенеративным процессом [12–15]. Цереброваскулярные заболевания и самое частое нейродегенеративное заболевание – болезнь Альцгеймера – характеризуются общими факторами риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.), а потому их частое сосуществование закономерно и ожидаемо. Кроме того, известно, что болезнь Альцгеймера сама по себе повышает риск развития инсульта за счет амилоидной ангиопатии, характерной для данного заболевания [10]. По результатам клинико-морфологических исследований, при аутопсии лакунарные инфаркты и лейкоареоз выявляются у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера», тогда как у 77% пациентов с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» обнаруживаются морфологические признаки болезни Альцгеймера: сенильные бляшки и нейрофибрилярные сплетения [16].

Важно отметить, что наличие временной связи между инсультом и деменцией еще не доказывает сосудистую природу деменции. Так, показано, что в течение четырех лет после перенесенного инсульта деменция развивается у 21,5% пациентов [17]. При этом из указанного числа пациентов с деменцией в 37% случаев диагностируется болезнь Альцгеймера с типичной клинической картиной.

Объем инсульта и его локализация во многом определяют риск развития постинсультных когнитивных нарушений [1].

Выделяют несколько патогенетических вариантов постинсультных когнитивных расстройств [10]:

1) когнитивные расстройства в результате единичного инфаркта «стратегической» локализации. К «стратегическим» для познавательного процесса зонам

Многочисленные исследования и многолетний клинический опыт свидетельствуют о целесообразности использования повторных курсов нейрометаболического и нейротрофического препарата Церебролизин при сосудистой деменции и сосудистых когнитивных расстройствах, не достигающих выраженности слабоумия

головного мозга относятся префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии (в первую очередь хвостатое ядро), угловая извилина;

2) когнитивные расстройства в результате множественного очагового поражения серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», обнаруженных с помощью рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии;

3) когнитивные расстройства в результате диффузного поражения белого вещества (лейкоареоза), которое может сочетаться с инфарктами головного мозга;

4) когнитивные расстройства в результате декомпенсации нейродегенеративной патологии, чаще всего болезни Альцгеймера, которая существовала до инсульта, но протекала бессимптомно или с минимальными проявлениями.

Значимый фактор риска развития сосудистых когнитивных расстройств – артериальная гипертензия. По результатам крупных популяционных исследований, повышенные значения систолического и диастолического артериального давления, а также нарушение суточной динамики артериального давления способствуют развитию когнитивных расстройств.



### Диагностика сосудистой деменции

В соответствии с МКБ-10 сосудистая деменция – это следствие церебрального инфаркта или церебральное расстройство, обусловленное артериальной гипертензией [8]. Для установления диагноза сосудистой деменции по МКБ-10 необходимо наличие следующих критериев:

- деменция;
- гетерогенный (непропорциональный) когнитивный дефект (одни когнитивные сферы могут быть значительно нарушены, другие сохранены);
- очаговая неврологическая симптоматика (по меньшей мере одно из следующих проявлений: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлексы, псевдобульбарный паралич);
- анамнестические, клинические или параклинические признаки выраженного цереброваскулярного заболевания, которое способно вызвать деменцию (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта по данным компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головы).

Согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – NINDS-AIREN), диагноз сосудистой деменции устанавливается при наличии [18]:

- 1) деменции;
- 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов, транзиторных ишемических атак или «немых» инфарктов головного мозга);
- 3) временной связи между сосудистым поражением головного мозга и когнитивными нарушениями:

- развитие деменции в первые три – шесть месяцев после инсульта (за исключением подкоркового варианта сосудистой деменции);
- острая манифестация когнитивных нарушений или быстрое ухудшение когнитивных функций.

Существует ряд нейровизуализационных критериев сосудистой деменции, составленных рабочей группой NINDS-AIREN [18]. К ним относится, во-первых, инсульт в зоне кровоснабжения:

- передней мозговой артерии с двух сторон;
- задней мозговой артерии, включая парамедианные таламические инфаркты, поражение нижнемедиальной области височной доли;
- инсульт в ассоциативных областях (теменно-височной, височно-затылочной территории, включая угловую извилину) и зонах смежного кровоснабжения каротидных артерий (верхнелобных, теменных областях).

Во-вторых, поражение мелких сосудов:

- лакуны в области базальных ганглиев и белого вещества лобной доли;
- выраженный перивентрикулярный лейкоареоз;
- двустороннее поражение в области зрительного бугра.

Дополнительно к вышеперечисленным радиологическим изменениям, связанным с деменцией, относят:

- инфаркты в доминантном полушарии;
- двусторонние полушарные инфаркты;
- лейкоэнцефалопатию, захватывающую по крайней мере четверть общего объема белого вещества головного мозга.

Клинические характеристики сосудистых когнитивных нарушений могут значительно варьировать в зависимости от локализации острых нарушений мозгового кровообращения. Однако чаще всего наряду с синдромом сосудистых когнитивных нарушений выявляется ряд

общих признаков, вероятно связанных с диффузными изменениями белого вещества головного мозга, которые также присутствуют у большинства пациентов [19]. Речь идет о нарушении управляющих функций головного мозга, обусловленном разобщением лобных долей и других церебральных отделов [20–22].

К управляющим (или регуляторным, исполнительным) функциям головного мозга относятся планирование и контроль собственной познавательной деятельности и поведения – способность выбрать цель деятельности, разработать программу для достижения поставленной цели, а также возможность быстро менять парадигму деятельности и поведения в зависимости от внешних условий и мотивации. Управляющие функции головного мозга обеспечиваются в основном префронтальной корой в тесном взаимодействии с подкорковыми серыми узлами. При страдании указанных церебральных отделов у пациента не утрачиваются накопленные в течение жизни знания и навыки, но результативность познавательной деятельности существенно снижается из-за дефектов организации [23, 24].

К другим типичным особенностям синдрома сосудистых когнитивных нарушений относятся зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия. Предполагается, что в основе указанных расстройств лежит поражение полосатых тел, которые играют важную роль в синтезе афферентных потоков. Следует отметить, что подкорковые базальные ганглии – типичная локализация лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии [20–22].

Память при «чистом» синдроме сосудистых когнитивных нарушений (в отсутствие сопутствующего нейродегенеративного процесса) в большинстве случаев остается относительно сохранной. Исключение составляет локальное поражение в результате



острых нарушений мозгового кровообращения тех зон мозга, которые непосредственно связаны с функцией запоминания новой информации: гиппокампа, медиальных ядер таламуса и медиобазальных отделов лобных долей. В остальных случаях может присутствовать умеренная недостаточность воспроизведения, когда в нужный момент пациент не способен произвольно извлечь информацию из памяти. Однако сохранность следа при этом определяется с помощью специальных нейропсихологических методик (подсказки при воспроизведении, предоставление множественного выбора). В целом наличие прогрессирующих мнестических расстройств, характеризующихся законом Рибо (хуже вспоминается то, что было недавно, по сравнению с тем, что было давно), говорит о сопутствующем нейродегенеративном процессе [25, 26].

### Лечение сосудистой деменции

Терапия сосудистой деменции должна быть комплексной и направленной в первую очередь на коррекцию сосудистых факторов [22]. Эффективность терапии выше на начальных стадиях патологического процесса и снижается по мере накопления морфологического дефекта. Ведущую роль в лечении сосудистых когнитивных расстройств играет коррекция артериальной гипертензии. По данным исследования PROGRESS, посвященного изучению вторичной профилактики инсульта, более низкие значения артериального давления на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом в терапевтической группе сочетались с достоверным по сравнению с плацебо уменьшением числа рецидивов инсульта и меньшей распространенностью постинсультных когнитивных нарушений [27]. Частота когнитивных нарушений, прогрессирующие которых не было связано с рецидивами нарушений мозгового кровообращения, достоверно не

отличалась от таковой в группе плацебо.

Нормализация артериального давления представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [10]. Однако пациентам, имеющим выраженный стеноз или окклюзию хотя бы одной внечерепной или внутричерепной церебральной артерии, назначать антигипертензивную терапию следует с осторожностью. Данной группе пациентов показана консультация сосудистого хирурга с целью решения вопроса о возможности проведения оперативного вмешательства. В тех случаях, когда хирургическое лечение не проводится и у пациента остаются значимые стенозы или окклюзии артерий, необходимо придерживаться целевого уровня артериального давления 140/90 мм рт. ст. Более низкие значения артериального давления у данной категории пациентов связаны с повышенным риском ишемических осложнений и ухудшением когнитивных функций [10].

Тактика ведения пациентов с сосудистой деменцией должна быть ориентирована на коррекцию гиперлипидемии, гипергомоцистемии, свертываемости крови, гликемии, изменений сердечного ритма. Существенную роль играет оптимизация образа жизни: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, дозированная физическая нагрузка (особенно аэробные физические упражнения), поддержание социальной активности [1, 10].

Когнитивный тренинг (тренировка когнитивных функций) позволяет улучшать и поддерживать когнитивные возможности пациентов [1]. В ходе проведения когнитивного тренинга целесообразно использовать привычные навыки и интересы пациента. Целесообразность включения когнитивного тренинга в схему лечения сосудистой деменции продолжает обсуждаться. На сегодняшний день проведенные исследования не подтвердили эффективность когнитивного

При цереброваскулярных заболеваниях проводят курсовое лечение Церебролизином по 15–20 внутривенных инфузий один-два раза в год. Оптимальный режим дозирования при легких и умеренных когнитивных нарушениях составляет 10–15 мл, а при сосудистой деменции – 20–30 мл

тренинга в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами [28].

Для уменьшения выраженности когнитивных нарушений на стадии деменции применяются специфические препараты, к которым относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. У пациентов с сосудистой деменцией было выявлено снижение концентрации ацетилхолинэстеразы в спинномозговой жидкости, что подтверждает роль ацетилхолинергического дефицита в патогенезе когнитивных нарушений при сосудистой деменции [29]. В настоящее время показан симптоматический положительный эффект в отношении выраженных сосудистых когнитивных расстройств донепезила и галантамина [30].

Механизм действия мемантина заключается в повышении порога возбудимости постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату с уменьшением выраженности феномена эксайтотоксичности. По результатам проведенных исследований, терапия мемантином наиболее эффективна при подкорковом варианте сосудистой деменции, связанной с патологией церебральных сосудов небольшого калибра [31].

Многочисленные исследования и многолетний клинический опыт свидетельствуют о целесообразности использования повторных курсов нейрометаболического и нейротрофического препарата Церебролизин при со-



судистой деменции и сосудистых когнитивных расстройствах, не достигающих выраженности слабоумия. Так, Кохрановский обзор 2013 г. показал эффективность Церebroлизина в лечении сосудистой деменции легкой и умеренной степени выраженности: прием препарата способствовал улучшению когнитивных функций и позволял пациентам достичь большей самостоятельности [32].

Церebroлизин – пептидный препарат, полученный с помощью стандартизованного ферментативного гидролиза свободных от липидов белков головного мозга свиней [32]. Благодаря тому, что препарат содержит только низкомолекулярные олигопептиды, Церebroлизин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер при парентеральном (внутривенном и внутримышечном) введении. Терапевтическое действие Церebroлизина связано со стимуляцией процессов нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза [32]. Результаты нескольких исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, позволяют предположить следующие механизмы действия, лежащие в основе эффективности Церebroлизина при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и смешанной деменции [32]:

- Церebroлизин способен уменьшать образование амилоидных бляшек посредством регулирующего воздействия на белок-предшественник амилоида (amyloid precursor protein);
- Церebroлизин может защищать нейроны от апоптоза и дегенерации, вероятно, посредством ингибирования кальпаина;
- Церebroлизин способен модулировать соединения между нейронами посредством стимуляции роста аксонов и дендритов, защищая имеющиеся отростки нейронов от дегенерации и повышая синаптическую плотность, тем самым поддерживая процессы нейропластичности;
- Церebroлизин может подавлять физиологический апоптоз вновь образованных клеток и увеличивать количество новых нейронов, стимулируя таким образом нейрогенез.

При цереброваскулярных заболеваниях проводят курсовое лечение Церebroлизин по 15–20 внутривенных инфузий один-два раза в год. Минимальной терапевтической дозой является 5 мл, эта дозировка может вводиться внутримышечно. Однако оптимальный режим дозирования при легких

и умеренных когнитивных нарушениях составляет 10–15 мл, а при сосудистой деменции – 20–30 мл. Продолжительность терапевтического эффекта проведенного курса составляет до шести месяцев.

### Заключение

Сосудистые когнитивные расстройства могут развиваться как вследствие инсульта, так и при хроническом цереброваскулярном заболевании. Выделяют умеренную степень сосудистых когнитивных расстройств и сосудистую деменцию. Диагноз сосудистой деменции основывается на тщательном сборе анамнеза (наличие сосудистых факторов риска, перенесенных инсультов), результатах нейропсихологического тестирования и данных нейровизуализации (рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Основа лечения сосудистой деменции – коррекция сосудистых факторов риска и назначение специфических препаратов для лечения деменции. На стадии недементных когнитивных нарушений и сосудистой деменции легкой и умеренной степени целесообразны повторные курсы нейрометаболической и нейротрофической терапии препаратом Церebroлизин. \*

Неврология

### Литература

1. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 74–79.
2. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards // Stroke. 2006. Vol. 37. № 9. P. 2220–2241.
3. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Сосудистые заболевания нервной системы / под ред. Е.В. Шмидта. М.: Медицина, 1975. С. 501–512.
4. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 1. С. 4–12.
5. Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 9. С. 28–32.
6. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2007. С. 232–303.
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. Т. 85. № 9. С. 1281–1288.
8. International statistical classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 1992.
9. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальный диагноз и лечение // Клиницист. 2008. Т. 1. № 1. С. 38–44.
10. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014.
11. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения //



# Церебролизин®

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

препарат с доказанным нейротрофическим действием

Нейропротекция

Нейропластичность

Нейрогенез

Нейротрофичность

Церебролизин  
Нейрореставлирование

Рег. уд. П N013827/01 от 08.07.2007



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)  
Представительство компании:  
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1  
Телефон: (495) 933 87 02, факс: (495) 933 87 15  
E-mail: info.ru@everpharma.com  
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 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; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтрах, Австрия, Европа.

\* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

реклама



- Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 22. С. 16–21.
12. Преображенская И.С. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 4. С. 71–77.
  13. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. С1. С. 31–37.
  14. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // Arch. Pathol. Lab. Med. 2004. Vol. 128. № 1. P. 32–38.
  15. Korczyn A.D. Mixed dementia – the most common cause of dementia // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol. 977. P. 129–134.
  16. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
  17. Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study // Neurology. 2004. Vol. 62. № 12. P. 2193–2197.
  18. Roman G.V. Vascular dementia: NINDS-AIREN diagnostic criteria // New concepts in vascular dementia / ed. by A. Culebras, J. Matias Guiu, G. Roman. Barcelona, 1993. P. 1–9.
  19. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. 2000. № 6. С. 11–15.
  20. Cummings J.L. Vascular subcortical dementias: clinical aspects // Vascular dementia. Ethiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects / ed. by L.A. Carlson, C.G. Gottfries, B. Winblad. Basel: Karger, 1994. P. 49–52.
  21. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // Handbook of Demented Illnesses / ed. by J.C. Morris. New York: Marcel Dekker, Inc., 1994. P. 335–351.
  22. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
  23. Rosvold H.E. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships // Acta Neurobiol. Exp. (Wars.). 1972. Vol. 32. № 2. P. 439–460.
  24. Saint-Cyr J.A., Taylor A.E., Nicholson K. Behavior and the basal ganglia // Adv. Neurol. 1995. Vol. 65. P. 1–29.
  25. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. С. 150.
  26. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 320.
  27. 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. Vol. 163. № 9. P. 1069–1075.
  28. Clare L., Woods R.T., Moniz Cook E.D. et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD003260.
  29. Chertkow H., Massoud F., Nasreddine Z. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia // CMAJ. 2008. Vol. 178. № 10. P. 1273–1285.
  30. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards // Stroke. 2006. Vol. 37. № 9. P. 2220–2041.
  31. Möbius H.J., Stöffler A. Memantine in vascular dementia // Int. Psychogeriatr. 2003. Vol. 15. Suppl. 1. P. 207–213.
  32. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 1. CD008900.

### Vascular Dementia: Pathogenesis, Diagnostics, Treatment

V.A. Golovacheva, V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

*Issues of classification, pathogenesis, pathomorphology, diagnostics as well as treatment of the second common cause of the advanced dementia such as vascular dementia (after Alzheimer's disease) are being discussed. It is noted that vascular cognitive impairments may be a consequence not only chronic cerebrovascular insufficiency, but also acute disorders such as cerebral stroke. Approximately one third of post-stroke patients are known to develop dementia so that in some of them it has a mixed pattern (vascular and neurodegenerative). Diagnostic criteria for vascular dementia are presented in the paper including anamnestic data (vascular factors, previous strokes), neurovisualization (signs of leukoaraiosis, post-stroke lacunae and cysts) as well as results of neuro-psychological testing (mainly dysregulatory cognitive impairments). Treatment of vascular dementia includes timely correction of vascular factors (arterial hypertension, hyperlipidemia, disturbed heart rhythm, hyperglycemia) and administration of specific drugs for treating dementia according to the Cochrane review Cerebrolysin. Is considered as one of such drugs, which is efficacious in treatment of mild and moderate dementia.*

**Key words:** cerebrovascular diseases, cognitive impairments, vascular dementia, treatment, Cerebrolysin



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ»

**8–9 октября 2015 | Москва**

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»  
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль» на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко  
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины Сесиль»

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ:

- «Неврологические заболевания как основная причина сокращения продолжительности жизни и нарушения социальной адаптации»
- «Современные возможности лечения эпилепсии. Случаи из практики»
- «Эмоциональная лабильность, расстройства вегетативной нервной системы и боль у женщин с нарушениями менструального цикла»
- «Психологические аспекты взаимодействия врача и пациента»
- «CADASIL — особенности МР-визуализации клинического случая наследственного семейного заболевания»

Доклады читают: д.м.н., профессор, член Европейской академии эпилепсии, Президиума Всероссийского общества неврологов А.С. Петрухин, д.м.н., профессор, Член Европейской Академии Эпилепсии, Вице-президент «Объединения врачей-эпилептологов и пациентов» России К.В. Воронкова и другие.

**ТАКЖЕ В ПРОГРАММЕ МАСТЕР-КЛАСС ПО АНАЛИЗУ ПАТОЛОГИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ МРТ-ДИАГНОСТИКЕ**

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА**

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2015

+7 495 540 540 3 (127)

[www.neurology-msk.ru](http://www.neurology-msk.ru)

✉ [doc@mrt24.ru](mailto:doc@mrt24.ru)

В теме письма указывайте  
«Конференция «Практическая неврология»



Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза

А.Н. Боголепова

Адрес для переписки: Анна Николаевна Боголепова, annabogolepova@yandex.ru

*Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, которые могут развиваться постепенно либо иметь относительно острое начало. В европейских рекомендациях отмечается необходимость контроля сосудистых факторов риска и предупреждения развития повторных ишемических эпизодов, обсуждается использование аспирина, дипиридамола и клопидогрела. В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантил). Курантил наряду с антиагрегантным оказывает фибринолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное и стимулирующее ангиогенез действие, что обосновывает использование препарата у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными нарушениями.*

**Ключевые слова:** сосудистые когнитивные нарушения, деменция, антиагреганты, дипиридамола

## Введение

Цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений. На долю сосудистой деменции, по результатам европейского исследования, приходится 17,6% в структуре всех деменций [1].

По одним данным, в США распространенность сосудистой деменции варьирует от 0,2% в группе 65–70 лет до 16% в группе старше 80 лет. Несколько выше данные, приведенные в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Американской ассоциации психиатров (American

Psychiatric Association): 13% среди лиц в возрасте 70 лет и 44,6% среди лиц старше 90 лет.

## Клинические проявления сосудистых когнитивных нарушений в зависимости от их тяжести

Когнитивные нарушения сосудистого генеза – это гетерогенная группа клинических симптомов, обусловленная ишемическим, геморрагическим, аноксическим или гипоксическим поражением головного мозга. Они могут либо развиваться постепенно как следствие хронической недостаточности мозгового кровообращения, либо иметь относительно острое нача-

ло при церебральных катастрофах: у 20–30% больных через три месяца после инсульта диагностируется деменция. В 2010 г. 16,9 млн человек перенесли инсульт впервые, еще почти 33 млн человек имели его в анамнезе [2], а заболеваемость инсультом в РФ составила 3,27 на 1000 населения [3]. Можно утверждать, что инсульт вносит огромный вклад в развитие сосудистых когнитивных нарушений.

В своем развитии сосудистые когнитивные нарушения проходят следующие этапы:

- сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- клинически бессимптомное сосудистое поражение головного мозга;
- легкие сосудистые когнитивные нарушения;
- умеренные сосудистые когнитивные нарушения;
- сосудистая деменция [4].

Отличительная черта сосудистых когнитивных нарушений – доминирование в клинической картине проявлений лобной дисфункции независимо от тяжести поражения. Для сосудистых когнитивных расстройств характерно также облигатное сочетание с очаговыми неврологическими симптомами (двигательными, чувствительными, координаторными, амиостатическими и др.).

При постепенном развитии когнитивного дефицита на начальном этапе у больных наблюдаются ней-





родинамические расстройства, снижение скорости психических процессов, трудности концентрации внимания. Могут отмечаться снижение работоспособности, истощаемость. Стадия легких сосудистых когнитивных нарушений характеризуется субъективными расстройствами, которые не диагностируются при использовании стандартных скрининговых тестов. Только задания с ограничением времени могут вызывать у больных затруднения из-за снижения скорости психических процессов. Несмотря на то что подобные нарушения выходят за пределы возрастной нормы, они не ограничивают жизнедеятельность пациентов.

В дальнейшем по мере прогрессирующего заболевания у больных формируется синдром умеренного когнитивного расстройства, при котором, как правило, страдают исполнительные функции. Пациенты становятся менее инициативными, у них удлиняется время реакций, замедляется психическая деятельность, отмечаются рассеянность внимания, трудности с планированием, организацией и контролем деятельности, наблюдаются нарушения адаптации и социального поведения, персевераторные реакции. Для таких больных характерно также снижение беглости речи, появление вербальных стереотипов и эхолалий [5]. Подобные расстройства обнаруживаются при проведении Висконсинского теста сортировки карточек, теста Струпа, тестов на речевую активность и других нейропсихологических тестов [6].

При исследовании зрительно-пространственных функций у пациентов с сосудистым когнитивным расстройством отмечаются трудности самостоятельного рисования при сохранном копировании, что указывает на дисрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобных долей. Оценка речевой активности демонстрирует снижение количества фонетически опосредуемых ассоциаций при относительной сохранности

семантической речевой активности. Снижение памяти может быть значимым симптомом или вообще отсутствовать [7]. Поражение областей мозга, связанных с хранением или воспроизведением информации, может привести к развитию нарушений памяти, сходных с таковыми при болезни Альцгеймера. Однако в большинстве случаев расстройства памяти вторичны и имеют характерные особенности.

На стадии деменции наряду с выраженными нейродинамическими и регуляторными нарушениями наблюдаются операциональные нарушения, которые дают о себе знать при выполнении тестов на память, речь, праксис, зрительно-пространственные функции, мышление. Когнитивный дефицит приводит к ограничению социальной и профессиональной активности пациента. В дальнейшем по мере утяжеления когнитивного дефицита отмечаются существенные нарушения памяти, агнозии, дезориентация во времени и пространстве, отсутствие критики к своему состоянию, снижение мотивации и повседневной активности.

Следует отметить, что описанное выше развитие когнитивного дефицита характерно только для постепенного нарастания цереброваскулярной недостаточности. После перенесенного инсульта когнитивные нарушения соответствуют локализации сосудистых очагов, а операциональные расстройства отмечаются уже на начальных стадиях.

### Сосудистые факторы риска

Сосудистая деменция является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга – медленно прогрессирующего нарушения кровоснабжения мозга, ведущего к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций. Если на начальных этапах эти изменения обратимы, то в дальнейшем по мере прогрессирования недостаточности мозго-

вого кровообращения они становятся необратимыми, возникают диффузные морфологические повреждения мозга.

На начальных этапах когнитивного снижения помимо сосудистых поражений для пожилых лиц характерно снижение нейрональной пластичности и функционального резерва мозга, что приводит к большей чувствительности мозгового вещества к повреждающим факторам. Снижение когнитивных функций также соответствует уменьшению объема мозга, которое наблюдается в норме по мере старения (в возрасте 70–89 лет масса мозга составляет 930–1350 г). Состояние когнитивных функций определяется преморбидным уровнем когнитивных способностей, наличием цереброваскулярной патологии, нейродегенеративных изменений и перенесенных повреждений мозга вследствие травм, приема препаратов и др.

Среди основных факторов, определяющих развитие сосудистой деменции, следует отметить общий объем поврежденной мозговой ткани (при этом число очагов имеет меньшее значение) и локализацию очагов в стратегически важных зонах. Когнитивные нарушения при хронической цереброваскулярной недостаточности в большей мере, чем другие симптомы, коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани и зачастую определяют общую тяжесть состояния [8].

При этом объем пораженной мозговой ткани также зависит от наличия у больного асимптомных инфарктов. По данным литературы, их частота может достигать 20–30% [9]. Асимптомные инфаркты – серьезные предикторы развития инсультов в дальнейшем. Наблюдения показали, что у 13,0% больных с асимптомными инфарктами в течение последующих двух с половиной лет развился повторный инсульт (и только у 9,2% больных без «немого» инфаркта) [10]. Полученные данные подтверждают негативное влияние асимптомных инфарктов на состо-



яние когнитивных функций и повышенный риск прогрессирования хронической ишемии мозга у таких больных. Это еще раз свидетельствует о значимости мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11].

Важным морфологическим субстратом является поражение белого вещества в перивентрикулярных зонах. Для возникновения клинически значимого когнитивного дефицита при сосудистом поражении должно быть затронуто более 10% объема всего белого вещества полушарий. При развитии сосудистой деменции, как правило, повреждено не менее 25% белого вещества больших полушарий. Была обнаружена тесная взаимосвязь между распространенностью лейкоареоза и объемом гиппокампа, который не коррелировал с объемом остальной мозговой ткани [12]. Возможно, это еще одно свидетельство в пользу роли нейродегенеративных процессов в формировании сосудистого когнитивного снижения.

Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в значительной мере связаны с капилляропатией [13]. В области лейкоареоза плотность капилляров в среднем на 20% меньше, чем в неизменном белом веществе. Одним из патогенетических механизмов сосудистого повреждения является эндотелиальная дисфункция.

Среди этиологических факторов развития сосудистых когнитивных расстройств важнейшее место занимают такие заболевания, как атеросклероз и артериальная гипертензия. Большую роль играет кардиальная патология, которая может быть причиной развития повторных эмболий и хронического гипоксического состояния, а также заболевания крови, системные воспалительные и невоспалительные ангиопатии и др.

Когнитивный дефицит при цереброваскулярной патологии оказывает негативное влияние на течение основного заболевания. Развитие умеренного когнитивного расстройства приводит к утяжелению

состояния больного и ухудшению прогноза основного заболевания. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями достоверно выше риск летального исхода и развития в дальнейшем болезни Альцгеймера по сравнению с лицами аналогичного возраста с сохраненными когнитивными функциями. Стоит отметить, что когнитивные нарушения сами по себе могут быть независимым фактором риска развития инсульта [14]. Были проанализированы все проспективные исследования (12 исследований, 82 899 участников), доступные в базах PubMed, EMBASE и Web of Science за период с 1 января 1980 г. по 1 октября 2013 г. У больных с глобальным когнитивным снижением относительный риск инсульта составлял 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,27), при этом расстройству исполнительных функций или внимания ассоциировались с 1,14-кратным (95% ДИ 1,06–1,24) увеличением риска. Несколько меньшее влияние на относительный риск инсульта оказывали нарушения памяти (1,07 (95% ДИ 1,02–1,12)) и речи (1,08 (95% ДИ 1,02–1,16)).

Одним из важнейших направлений терапии больных с когнитивными расстройствами является контроль сосудистых факторов риска, который позволяет предупредить или существенно замедлить прогрессирование заболевания. Особое внимание следует уделять первичной и вторичной профилактике инсультов, лечению хронической цереброваскулярной недостаточности. Контроль сосудистых факторов риска должен включать коррекцию артериального давления и сердечного ритма, уровня глюкозы крови, снижение уровня холестерина крови до нижних границ (посредством изменения образа жизни и/или назначения статинов), разрешение актуальных стрессовых ситуаций, соблюдение режима труда и отдыха, достаточный сон, исключение алкоголя и отказ от курения, регулярную физическую активность.

В рекомендациях Европейской федерации неврологических об-

ществ (European Federation of Neurological Societies) подчеркивается, что контроль сосудистых факторов риска, включая антитромбоцитарную терапию, должен осуществляться не только у пациентов с сосудистой деменцией, но и у пациентов с другими деменциями или коморбидными сосудистыми заболеваниями [6].

Сосудистые факторы риска в середине жизни позволяют предугадать снижение когнитивных функций в позднем возрасте в исходно нормальной популяции. Обследование 2975 участников базы данных Национального координационного центра по изучению болезни Альцгеймера США (National Alzheimer Coordinating Center) ставило целью выявить связь между сосудистыми факторами риска (на основании Framingham Stroke Risk Profile) и когнитивными функциями [15]. Было показано, что, несмотря на существующее влияние различных факторов риска, анамнез инсульта независимо определяет темп когнитивного снижения у этих лиц.

### Профилактика повторных инсультов

Предупреждение развития повторных ишемических эпизодов – важнейшая цель терапии, тем более что, по мнению ряда авторов, потенциально можно предотвратить до 90% инсультов [16].

Несмотря на совершенствование методов терапии и достигнутые позитивные результаты, частота повторных инсультов остается достаточно высокой. Соотношение первичных и повторных случаев инсульта за 2009–2010 гг. в РФ у мужчин составило 3:1, у женщин – 3,5:1 [3]. По данным территориально-популяционного регистра России, пик инсультов у мужчин и женщин приходился на возраст 61–63 и 68–74 года соответственно. В этой связи при подборе медикаментозной терапии необходимо учитывать фактор возраста.

В соответствии с рекомендациями по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008),



подготовленными Европейской организацией по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO), больные, которым не показана антикоагулянтная терапия, с целью профилактики повторного инсульта должны получать антитромбоцитарные препараты (класс I, уровень A). Развитие атеросклеротического поражения со стенозом более 70% при наличии у больных умеренного когнитивного расстройства является показанием к проведению хирургического вмешательства. Такие стенозы и менее выраженное гемодинамически значимое сужение сосудов также требуют назначения антитромбоцитарной терапии.

Предпочтение следует отдавать комбинации аспирина и дипиридамола/клопидогрела (75 мг/сут) или монотерапии аспирином (50–325 мг/сут) (класс I, уровень A). Комбинация клопидогрела и аспирина не рекомендована пациентам после недавно перенесенного инсульта, за исключением специальных показаний (например, нестабильная стенокардия, не-Q-образующий инфаркт миокарда, недавнее стентирование) (класс I, уровень A). Эффективность дипиридамола в снижении риска повторных инсультов близка к таковой аспирина [17].

Из рекомендованных ESO антитромбоцитарных препаратов наиболее широко используется аспирин. Проводились разнообразные исследования по оценке применения аспирина у больных с когнитивными нарушениями, некоторые из них демонстрировали положительные результаты. Вместе с тем метаанализ показал отсутствие доказательств эффективности аспирина в отношении снижения прогрессирования когнитивного дефицита [18].

Поскольку возможна индивидуальная реакция пациента на антиагреганты, включая развитие проагрегантного эффекта, применение ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела требует проведения лабораторного исследования агрегации форменных элементов крови, что в ряде случаев сопряже-

но с техническими трудностями. При использовании аспирина все чаще отмечается развитие аспиринорезистентности, которая, по некоторым данным, при повторном инсульте достигает 75%. Кроме того, достаточно высок риск геморрагических осложнений, соответственно препарат имеет широкий список противопоказаний.

В последнее время все больше внимания уделяется дипиридамолу (Курантил®). Основной механизм действия дипиридамола заключается в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов. Управляемый антиагрегантный и антитромботический эффект достигается путем ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов и активации аденилатциклазы, повышающей образование простаглицина и циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Еще один механизм антитромботического действия дипиридамола – стимуляция выброса важнейшего фибринолитического фермента – активатора плазминогена. Дипиридамолом оказывает вазодилатирующий эффект за счет активации синтеза простаглицина и усиления синтеза оксида азота в эндотелии [19]. Доказано его позитивное влияние у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, которая является важным звеном патогенеза при цереброваскулярной патологии [20]. Современные исследования продемонстрировали противовоспалительное действие дипиридамола, что может использоваться во вторичной профилактике инсульта и прогрессирования когнитивного дефицита, независимо от антиагрегантного эффекта [21].

Значимым аспектом действия дипиридамола является активация ангиогенеза, увеличение плотности капилляров и интенсивности коллатерального кровотока. Препарат инициирует кровоток в старых коллатеральных и стимулирует образование новых. В сочетании с коррекцией эндотелиальной дисфункции это способствует восстановлению мозгового кровотока, уменьшению

повреждения нейронов и потенциально сохранению когнитивного статуса.

Дипиридамолом усиливает коронарное кровообращение, улучшая кровоснабжение миокарда кислородом, что может быть дополнительно использовано у пациентов с кардиальной патологией – серьезнейшим фактором риска развития когнитивного снижения. У большинства пациентов хроническая ишемия головного мозга развивается на фоне выраженной артериальной гипертензии, что требует назначения гипотензивной терапии. При совместном назначении дипиридамола с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента гипотензивный эффект последних потенцируется, в отличие от совместного назначения с аспирином, который его снижает.

Все вышеперечисленное позволяет считать обоснованным использование препарата у больных с хронической недостаточностью мозгового кровотока и когнитивными расстройствами. Очень важно, что дипиридамолом не повышается риск геморрагических инсультов и обеспечивает дозозависимый управляемый антиагрегантный эффект, который не уступает таковому аспирина. В европейском исследовании ESPS-2 с участием 6602 пациентов на протяжении двух лет применялись аспирин (50 мг/сут), дипиридамолом (400 мг/сут), их комбинация и плацебо. На фоне монотерапии дипиридамолом риск инсульта снижался на 16%, что было достоверно сравнимо с результатами, полученными при монотерапии аспирином (снижение риска инсульта на 18%) [22].

Таким образом, дипиридамолом (Курантил®) может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пожилых пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, развившимися на фоне артериальной гипертензии (совместно с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у больных с перенесенным ранее инсультом, а также при невозможности контроля гемостаза и высоком риске геморрагических осложнений. \*

психиатрия



### Литература

1. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology*. 2000. Vol. 54. № 11. Suppl. 5. P. 10–15.
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9963. P. 117–171.
3. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 5. С. 4–10.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
6. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline // *Eur. J. Neurol*. 2007. Vol. 14. № 1. P. 1–26.
7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Структура когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 8. С. 119–120.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методические рекомендации. М., 2010.
9. Ritter M., Dittrich R., Ringelstein E. Silent brain infarcts // *Nervenarzt*. 2011. Vol. 82. № 8. P. 1043–1052.
10. Weber R., Weimar Ch., Wanke I. et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) imaging substudy // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 2. P. 350–355.
11. Жетишев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко А.Р. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями // *Неврологический вестник*. 2014. Т. XLVI. № 2. С. 8–12.
12. Godin O., Maillard P., Crivello F. et al. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study // *Cerebrovasc. Dis*. 2009. Vol. 28. № 2. P. 177–184.
13. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 9. С. 10–16.
14. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T. et al. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 5. P. 1342–1348.
15. Viswanathan A., Macklin E.A., Betensky R. et al. The influence of vascular risk factors and stroke on cognition in late life: analysis of the NACC Cohort // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord*. 2015. [Epub. ahead of print].
16. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet Glob. Health*. 2013. Vol. 1. № 5. P. 259–281.
17. Рекомендации по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI), 2008 // [www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Russian.pdf](http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf)
18. Williams P.S., Rands G., Orrel M., Spector A. Aspirin for vascular dementia // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000. Vol. 4. CD001296.
19. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipiridamole // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 10. P. 2170–2175.
20. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyrindamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res*. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
21. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A. et al. Dipyrindamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 280–289.
22. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European stroke prevention study 2. Dipyrindamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci*. 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.

### Treatment of Cognitive Impairments of Vascular Etiology

A.N. Bogolepova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Anna Nikolayevna Bogolepova, [annabogolepova@yandex.ru](mailto:annabogolepova@yandex.ru)

*Cognitive impairments of vascular etiology represent rather a heterogeneous group of clinical symptoms that may develop gradually or have quite acute onset. European recommendations on treatment of dementia (2007) note that vascular risk factors must be controlled, and development of the repeated ischemic episodes to be prevented. Administration of aspirin, dipiridamol and clopidogrel is discussed. Recently, more attention has been paid to dipiridamol (Curantyl), which has fibrinolytic, vasodilating, anti-inflammatory and pro-angiogenic action along with antiaggregant effects, thus allowing to consider its use justified in patients with chronic insufficiency of cerebral blood flow.*

**Key words:** vascular cognitive impairment, dementia, antiaggregants, dipiridamol



## ПРИГЛАШАЕМ

АНЕСТЕЗИОЛогов, НЕВРОЛОГов, ХИРУРГов, НЕЙРОХИРУРГов,  
ТРАВМАТОЛОГов-ОРТОПЕДов и ВРАЧЕй ОБЩЕй ПРАКТИКИ

### ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В IV ЕЖЕГОДНОМ МЕЖДУНАРОДНОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ СЕМИНАРЕ «ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ» 25–26 СЕНТЯБРЯ 2015 ГОДА

«БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ШЕИ, ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА И ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ»  
ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА:

- Анатомия/соноанатомия/рентгеноанатомия
- Миофасциальные и мышечно-тонические болевые синдромы
- Роль ботулинического токсина в лечении цервикогенных болевых синдромов
- Цервикогенная головная боль: pro&contra
- Туннельные нейропатии в структуре болевых синдромов руки и верхней половины туловища
- Высокотехнологичные методы лечения
- Хирургическое лечение
- Патология суставов в генезе болевых синдромов шеи, плечевого пояса и верхних конечностей
- Симпатически поддерживаемая боль/комплексный региональный болевой синдром
- Боль при онкологических заболеваниях в области плечевого пояса и верхних конечностей
- Фармакотерапия
- Малоинвазивные методы лечения
- Реабилитация

**СЕМИНАР «ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ» –  
УНИКАЛЬНЫЙ ОБУЧАЮЩИЙ КУРС, КОТОРЫЙ ПРОВЕДУТ ДЛЯ ВАС ВЕДУЩИЕ МИРОВЫЕ  
И РОССИЙСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ В ОБЛАСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

СЕМИНАР БУДЕТ СОСТОЯТЬ ИЗ ДВУХ ЧАСТЕЙ

• **теоретическая часть:**

курс лекций (1–й день, 25 сентября)

**в рамках учредительного съезда ассоциации «СООБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ  
И РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА» (региональное отделение ФАР) – БЕСПЛАТНО**

Место проведения: Санкт–Петербург, отель «Сокол Олимпия Гарден», Батыйский переулок, 3А

• **практическая часть:**

занятия на анатомическом препарате под УЗИ- и рентген-навигацией

Количество участников практического курса ограничено – не более 20 человек  
(2–й день, 26 сентября) – 50 000 руб.

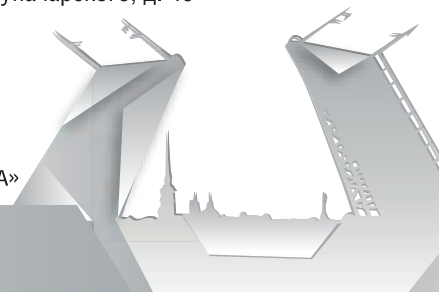
Место проведения: Санкт–Петербург, клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, пр. Луначарского, д. 49



**УЧАСТНИКАМ, ПРИСЛАВШИМ ЗАЯВКУ ДО 31.07.2015,  
ГАРАНТИРУЕТСЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СКИДКИ 10%**

Клиника лечения боли «МЕДИКА» входит в состав крупнейшего медицинского холдинга «МЕДИКА»

Единый контакт-центр: (812) 458-00-00  
www.spbpainclinic.ru | www.spbmedika.ru





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

# Когнитивные нарушения и расстройства сна

И.С. Преображенская

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, irinasp2@yandex.ru

*В статье подробно рассматриваются основные аспекты развития когнитивных нарушений, а также возможности их профилактики и лечения на ранних стадиях. Приводятся современные представления о лекарственной и нелекарственной коррекции когнитивных расстройств. Обсуждаются возможные взаимосвязи когнитивных нарушений и инсомний, даны рекомендации по лечению нарушений сна у пациентов со снижением когнитивных функций.*

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, умеренные когнитивные расстройства, деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные расстройства, нарушения сна, эмоциональные нарушения

**П**од когнитивными понимаются функции головного мозга, которые обеспечивают человеку процесс познания себя и окружающей реальности и дают возможность взаимодействовать с окружающими объектами посредством вербальной и невербальной коммуникации. Согласно теории А.Р. Лурия [1], когнитивные функции подразделяются на три блока, которые, действуя совместно, позволяют максимально эффективно организовать познавательный процесс.

Первый блок организации психических функций (блок активации) включает в себя ствол головного мозга, ряд подкорковых образований (таламус, базальные ганглии), гиппокамп, переднюю цингулярную извилину, медиобазальные отделы лобной коры. Основная

задача этого блока – создание и поддержание необходимой активности и скорости усвоения и переработки информации, ее хранение и своевременное извлечение (память). Познавательный процесс – это активная мыслительная деятельность, в значительной степени определяемая сохранностью сознания и мотивированностью человека.

Из сказанного следует, что для сохранности когнитивных функций важен не только достаточный уровень бодрствования, но и качество предыдущего сна. Кроме того, когнитивные нарушения зависят от состояния лимбической системы, наличия и выраженности сопутствующих депрессивных или тревожных расстройств.

Второй блок организации психической деятельности включает отделы коры височных, теменных

и затылочных долей головного мозга. Это зоны первичного восприятия и обработки поступающей информации, ее начального синтеза.

Окончательный синтез полученной информации происходит в зоне коры на стыке теменных, височных и затылочных отделов головного мозга (так называемая ТРО-зона) и в лобных долях головного мозга (третий функциональный блок). В этих зонах творчества и принятия решения создаются и усваиваются новые программы деятельности человека, осуществляется контроль над их исполнением. Эти же зоны мозга в значительной степени обеспечивают уровень необходимой мотивации и контроль личного и социального поведения [1, 2].

Качество познавательного процесса тесно связано с качеством сна. Проведенные нейрофизиологические эксперименты показали, что сон – активный процесс. Во сне происходит упорядочивание и укрепление (консолидация) знаний, полученных в течение дня. Показано, что здоровые люди, лишенные сна на 36 часов, запомнили информацию достоверно хуже, чем участники аналогичной по возрасту контрольной группы, которым позволяли спать [3].

Согласно сравнительному анализу данных, полученных в исследовании М.Р. Walker и соавт. [4], качество запоминания заученного материала зависит от качест-



ва сна. Исследуемые заучивали информацию и воспроизводили ее дважды – вечером перед сном и на следующее утро. После сна точность и объем воспроизводимой информации достоверно увеличивались.

Результаты последующих экспериментов показали, что важен сам факт сна. Время сна (днем или ночью) имеет значение, но не первостепенное. Ученники исследования, которым позволили днем спать, демонстрировали достоверно лучшее запоминание и воспроизведение материала, заученного до сна, чем участники контрольной группы, которые не спали днем [2].

Сегодня взаимосвязь между инсомнией и когнитивными нарушениями очевидна. Многочисленные исследования когнитивных функций у пациентов с инсомнией выявили интересные закономерности. Например, снижение длительности или качества сна может приводить к развитию или усугублению имеющихся структурных церебральных дефектов. Магнитно-резонансная спектроскопия, выполненная пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна, показала, что для них органическое поражение головного мозга типично – отмечается поражение как белого вещества передних отделов головного мозга [5], так и серого вещества, преимущественно коры лобных и височных отделов головного мозга [6].

Известно, что при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, деменция с тельцами Леви) определенную роль играет сопутствующая церебральная ишемия. Исходя из современных представлений, только в 10% случаев болезни Альцгеймера имеет место генетическая предрасположенность, в 90% выраженность генетического дефекта такова, что может никогда не привести к развитию заболевания. Однако при сердечно-сосудистом заболевании и сопутствующей церебральной ишемии нейродеге-

неративный процесс протекает быстрее и в конечном итоге приводит к декомпенсации и развитию клинических проявлений заболевания. Очевидно, что синдром обструктивного апноэ сна также негативно влияет на скорость развития церебральных нейродегенераций и когнитивных симптомов при этих заболеваниях. Тем не менее исследования показали, что снижение количества и качества сна может стать одной из причин развития болезни Альцгеймера и сходных состояний даже без сопутствующей церебральной ишемии. Так, все пациенты с инсомнией, независимо от ее природы, были в большей степени склонны к развитию когнитивных расстройств в рамках церебральных дегенераций [7–9]. Полученные данные позволили предположить, что недостаточность сна – важный патогенетический фактор развития нейродегенеративных когнитивных расстройств.

W.P. Chang и соавт. [7] установили, что риск развития деменции прямо связан с предшествующими нарушениями сна. В ходе исследования, проведенного ранее, M. Jelicic и соавт. [9] получили сходные результаты. По мнению исследователей, нарушения сна служат предиктором когнитивного снижения и возникают задолго до развития у пациентов собственно когнитивных расстройств.

Наконец, эпохальным стало открытие L. Xie и соавт. [10]. Исследователи установили, что клиренс патологического амилоидного белка – соединения, лежащего в основе патогенеза болезни Альцгеймера, – различен во время сна и во время бодрствования: во время сна скорость элиминации патологического амилоидного белка возрастает более чем на 60%. Эти результаты многие ученые назвали величайшим научным достижением XXI века, которое позволит не только иначе взглянуть на причины развития болезни Альцгеймера и других нейродегенераций, но и прибли-

зиться к познанию механизмов старения, а также пересмотреть функциональную значимость сна. В соответствии с этим исследованием сон – важнейший процесс, не только способствующий оптимальной организации информации, полученной в течение дня, но и усиливающий выведение вредных и ненужных белков, то есть прямо замедляющий процесс старения человека [11].

В развитии когнитивных нарушений важны наличие и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, степень физической и интеллектуальной нагрузки человека, диетические предпочтения. Так, множество проведенных эпидемиологических исследований показали, что когнитивные нарушения развиваются достоверно чаще и протекают тяжелее у тех, чей образ жизни не связан с активной познавательной деятельностью (низкий уровень образования, неинтеллектуальный труд и т.д.). В связи с этим была создана теория когнитивного резерва, которая сводится к следующему. В течение жизни мы, используя интеллект, создаем в головном мозге дополнительные межнейрональные связи. Тем самым в ежедневный познавательный процесс вовлекается все большее число нейронов коры и подкорковых образований головного мозга. При развитии заболевания компенсаторные возможности головного мозга оказываются выше. Когнитивный резерв чрезвычайно значителен. Так, при болезни Альцгеймера первые клинические проявления развиваются, только когда большинство клеток головного мозга уже погибло (в среднем через 10–15 лет от дебюта заболевания). Причем первые клинические проявления этого заболевания – легкая забывчивость – часто даже не идентифицируют при проведении нейропсихологического исследования.

При сосудистом поражении головного мозга отмечается та же закономерность. Для развития

психиатрия



когнитивных нарушений необходимо поражение большого объема белого или серого вещества головного мозга (например, вследствие инсульта или череды инсультов) либо поражение так называемых стратегических зон – отделов головного мозга, имеющих значение для когнитивного функционирования (таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли). В таком случае на первый план выходят снижение скорости психических процессов, уровня внимания, регуляции психической деятельности, колебания уровня активности, мотивации, нарушение контроля за личным поведением и, конечно же, нарушение цикла «сон – бодрствование».

Интересна взаимосвязь между уже развившимися когнитивными нарушениями и расстройствами сна. У пациентов с когнитивными нарушениями разной степени выраженности (легкие и умеренные, деменция) нарушения сна наблюдаются чаще, чем в среднем в популяции. Инсомния у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалась более чем в 35% случаев, у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами – в 60% случаев [12–14]. Очевидна взаимосвязь нарушений сна и сосудистых заболеваний головного мозга: частота инсомнии у пациентов с острыми и хроническими сосудистыми церебральными заболеваниями достоверно выше, чем в популяции. Следует учитывать и обратное негативное влияние инсомнии на развитие сосудистых когнитивных расстройств: у пациентов с нарушением сна артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия протекают тяжелее и труднее поддаются лечению.

Когнитивные нарушения сами по себе способны приводить к развитию нарушений сна. Крайне частым проявлением болезни Альцгеймера и ряда других деменций на начальных стадиях развития считается депрессия. Единого мнения о причине разви-

тия эмоциональных нарушений в этом случае нет. Предполагается как эмоциональная реакция на хроническую, прогрессирующую и стойкую утрату памяти, так и патоморфологическая и нейрохимическая общность данных состояний. Очевидно, что депрессия при болезни Альцгеймера будет негативно влиять на сон пациентов – сочетание депрессии и инсомнии усилит выраженность когнитивных расстройств. Распространенная проблема современного общества – обилие информации и сжатые сроки для ее обработки. Слишком быстрый ритм жизни часто приводит к развитию тревожных расстройств и, как следствие, нарушению сна и когнитивных функций [15]. Пациенты жалуются на нарушения памяти, замедление скорости психических процессов, невозможность в заданные сроки справиться с поставленной задачей. Подобное состояние обычно рассматривается в рамках так называемого синдрома менеджера. По выраженности когнитивные нарушения в большинстве случаев соответствуют субъективным или легким когнитивным: нейропсихологическое исследование не выявляет нарушений либо они минимальны; пациенты живут привычной для них жизнью и не отказываются от каких-либо дел или хобби в связи с когнитивными расстройствами (например, несмотря на ощущение неспособности справиться с рабочей нагрузкой, продолжают работать в той же должности и в целом справляются).

У пациентов с деменцией, особенно сосудистой, смешанной и лобной, снижение мотивации и активности в повседневной жизни – типичный симптом. Такие пациенты днем мало двигаются, много лежат и спят, что в свою очередь приводит к развитию инсомнии, обусловленной нарушением гигиены сна [12].

У пациентов с умеренными или тяжелыми когнитивными нарушениями вследствие сосудистого поражения головного мозга,

а также у пациентов с деменцией с тельцами Леви отмечается эпизодическое, обусловленное сердечно-сосудистой декомпенсацией или (при деменции с тельцами Леви) спонтанное снижение уровня психической активности, сочетающееся со значительным нарастанием выраженности когнитивных расстройств. Как правило, вместе со снижением уровня направленной активации у пациентов нарушается цикл «сон – бодрствование»: отмечаются сонливость днем и бессонница ночью; пик неправильного поведения, спутанности, дезориентации, нередко галлюцинаций, приходится на ночное время.

При нарушениях когнитивных функций любой степени выраженности распространено такое состояние, как агнозия сна: пациент ощущает себя неспящим, хотя на самом деле спит. Агнозия сна – симптом, обычно встречающийся в норме при напряженном ожидании событий. Появление и нарастание выраженности когнитивных нарушений приводит к нарастанию частоты встречаемости этого симптома [12, 14].

Таким образом, высокая коморбидность когнитивных нарушений и расстройств сна диктует обязательное и необходимое выявление инсомнии у пациентов любого возраста, а также ее коррекцию для дальнейшей профилактики когнитивных нарушений. Необходимо также своевременно выявлять и лечить сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства, которые могут негативно влиять как на сон, так и на когнитивные функции. У пациентов среднего возраста, особенно с когнитивными нарушениями, тщательный анализ состояния сна, тревоги и депрессии приобретает еще большую актуальность с учетом прямого влияния инсомнии и тревожно-депрессивных состояний на дальнейшее развитие когнитивных расстройств.

Лечение когнитивных расстройств, в частности легких, умеренных и субъективных, – задача





не простая [16–19]. Препараты базисной симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов) с доказанной эффективностью в отношении деменции не показали эффективности у пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями [12, 16]. Вместе с тем сложно переоценить роль раннего начала терапии когнитивных расстройств.

Согласно современным представлениям, лечение прежде всего должно быть направлено на профилактику последующего развития когнитивных нарушений. Надо информировать пациента о необходимости достаточной интеллектуальной нагрузки. Чрезвычайно важна и двигательная активность. Данные большинства проведенных к настоящему моменту эпидемиологических исследований показали, что ежедневные, преимущественно аэробные, физические нагрузки достоверно уменьшают риск развития когнитивных расстройств. Снижение массы тела, отказ от курения, изменение привычек питания в пользу так называемой средиземноморской диеты (отказ от мяса и животных жиров в пользу рыбы, фруктов, овощей и оливкового масла) – основные составляющие здорового образа жизни, а значит, длительной сохранности когнитивных функций.

При развитии когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, основная роль отводится когнитивно-моторному тренингу. Проведенные исследования показывают высокую эффективность этого метода в лечении умеренных когнитивных нарушений как нейродегенеративной, так и сосудистой природы. Обязательны своевременное выявление и лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Медикаментозная коррекция недементных когнитивных расстройств практически не разработана – на данный момент

Таблица. Заболеваемость деменцией на фоне длительной терапии Танаканом по сравнению с плацебо [21]

Подгруппа	Группа Танакана, n	Группа плацебо, n	p
Пациенты с деменцией	64 из 1406 (4,3%)	73 из 1414 (5,2%)	–
Пациенты, получавшие терапию длительно (не менее четырех лет)	15 из 947 (1,58%)	29 из 966 (3,0%)	0,03
Мужчины	14 из 480 (2,9%)	32 из 460 (7,0%)	0,01
Пациенты с артериальной гипертензией	28 из 794 (3,5%)	41 из 773 (5,3%)	0,07
Пациенты с индексом массы тела более 27 кг/м <sup>2</sup>	19 из 539 (3,5%)	32 из 534 (6,0%)	0,07

почти нет двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность того или иного препарата у пациентов с легкими и умеренными когнитивными расстройствами. В связи с этим представляют интерес результаты исследований препарата Танакан (EGb 761<sup>®</sup>) [15, 16, 18–20, 21].

Танакан (EGb 761<sup>®</sup>) – стандартизованный экстракт листьев реликтового дерева гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), содержащего флавоновые гликозиды, терпеновые вещества и гинкголиды. Препарат оказывает сложное полимодальное положительное действие на состояние клеток головного мозга и церебральную циркуляцию. Как показали результаты исследований, компоненты препарата положительно воздействуют на церебральную микроциркуляцию, не вызывая симптома обкрадывания. Важным действием препарата является его влияние на агрегацию тромбоцитов. Наиболее изучен выраженный антиоксидантный эффект Танакана, реализуемый вследствие снижения скорости перекисного окисления липидов. Этот эффект представляется важным для замедления прогрессирования как сосудистых, так и нейродегенеративных когнитивных расстройств: активация перекисного окисления лежит в основе указанных групп заболеваний. Препарат оказывает нейропротективное действие за счет образования новых синап-

тических межнейрональных связей. Важны также активирующий эффект препарата и его влияние на многие церебральные медиаторные системы. Данный эффект не только лежит в основе положительного влияния Танакана на когнитивные функции, но и определяет его противотревожное и антидепрессивное действие.

Проведенные исследования убедительно доказали эффективность Танакана в лечении недементных когнитивных нарушений у пациентов как молодого, так и среднего возраста. В крупнейшем исследовании GuildAge, которое длилось семь лет, участвовали 2584 пациента и 686 врачей из 25 медицинских центров Франции [21]. Критериями включения были пожилой возраст (не менее 70 лет), наличие жалоб на нарушения памяти и отсутствие деменции на момент включения в исследование, а также отсутствие выраженной тревоги и депрессии. Средний возраст пациентов составил 76,3 года. Пациенты были рандомизированы в две параллельные группы, сопоставимые по половозрастным признакам и уровню образования: 1406 пациентов получали Танакан и 1414 – плацебо. Длительность лечения составила пять лет. Каждые три месяца состояние пациентов отслеживал врач общей практики. Каждый год участники исследования проходили нейропсихологическое тестирование в специализированном центре памяти. В качестве основного параметра

психиатрия

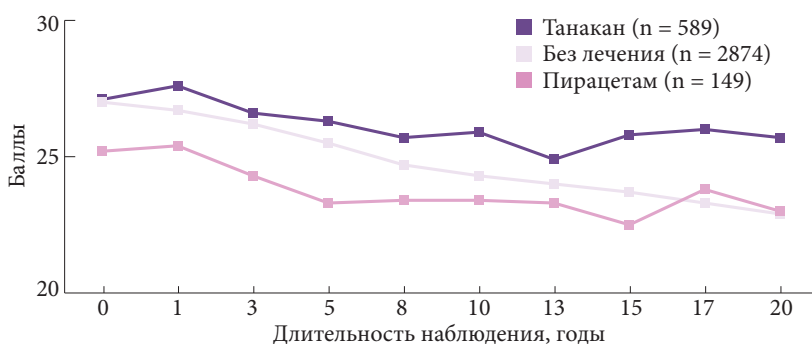


Рис. 1. Динамика изменений по краткой шкале оценки психического статуса в различных терапевтических группах по данным исследования Raquid [20]

эффективности в исследовании GuidAge фигурировала заболеваемость деменцией за весь период наблюдения.

Показано, что при длительном применении (более четырех лет) у пациентов, принимавших Танакан, риск развития деменции достоверно снижался (по сравнению с группой плацебо). У пациентов мужского пола достоверно меньший риск развития деменции на фоне приема Танакана отмечался и при меньших сроках терапии (один год и более). Более высокая эффективность лечения, в том числе снижение риска прогрессирования когнитивных нарушений, имела место у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, принимавших Танакан (таблица). Препарат продемонстрировал несомненное нейропротективное действие при длительном применении, особенно у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями или сосудистыми факторами риска, потенцирующими развитие когнитивных нарушений другой природы.

Второе исследование эффективности Танакана – Raquid длилось свыше 20 лет. На сегодняшний день это одно из самых долгих исследований с участием пациентов с когнитивными нарушениями [20].

В исследовании Raquid было включено 3777 пациентов старше 65 лет. Оценка когнитивных функций выполнялась на момент включения, а также через 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 и 20 лет наблюде-

ния. Анализировались скорость прогрессирования когнитивных нарушений и процент исхода в деменцию у пациентов, принимавших Танакан, и пациентов контрольных групп. Пациенты контрольных групп принимали пирацетам или не получали лекарственных средств, потенциально влияющих на когнитивные нарушения.

Доказано, что, хотя в целом когнитивные функции с возрастом имели тенденцию к снижению, скорость когнитивного снижения достоверно зависела от вида получаемой терапии. Пациенты, принимавшие Танакан, демонстрировали статистически достоверно меньшую скорость прогрессии когнитивных расстройств (рис. 1) [20].

Важнейшим является действие Танакана на состояние когнитивных функций у молодых пациентов. Выраженность когнитивных нарушений, равно как и выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с легкими когнитивными нарушениями вследствие синдрома менеджера, достоверно уменьшалась на фоне приема Танакана [15].

Очевидно, что лечение тревоги и депрессии должно благотворно влиять на сон. Рассмотрим другие, наиболее часто применяемые лекарственные и нелекарственные методы коррекции нарушений сна.

Необходимо соблюдать гигиену сна – комплекс правил, позволяющих пациенту быстрее заснуть.

Так, желательно вставать и ложиться в одно и то же время, не заниматься активными физическими и умственными нагрузками перед сном, не употреблять вечером чай, кофе, не курить, не переедать. Место для сна должно быть максимально удобным, тихим, мало освещенным и предназначенным исключительно для сна. К факторам, нарушающим сон, относятся, в частности, привычка пребывать в постели без сна, чтение и прием пищи в постели. Часто соблюдение простых правил позволяет пациентам если не полностью избавиться от нарушений сна, то хотя бы уменьшить их выраженность.

Медикаментозное лечение инсомнии предполагает применение препаратов разных лекарственных групп. Как правило, это препараты, не являющиеся снотворными (транквилизаторы, Валокордин и Корвалол, антигистаминные препараты и т.д.).

К препаратам первого выбора в лечении инсомнии относятся так называемые Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) [13, 17, 22, 23]. К сожалению, они часто не могут применяться у пациентов с когнитивными нарушениями, поскольку способны усиливать выраженность когнитивных расстройств. Применение же препаратов из групп транквилизаторов, антигистаминных и прочих лекарственных средств, одновременно оказывающих и снотворное, и седативное действие, у пациентов с когнитивными нарушениями категорически противопоказано. Использование таких лекарственных средств может привести к значительному усугублению когнитивных нарушений из-за снижения уровня активации, внимания и скорости психических процессов.

В отношении пациентов с когнитивными нарушениями любой степени выраженности препаратами выбора для лечения инсомнии могут быть мелатонинергические препараты.

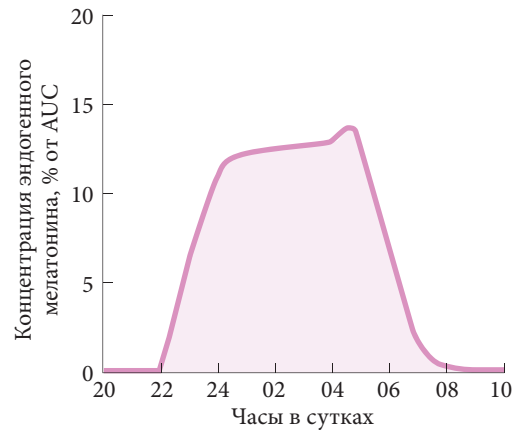
Говоря об этой группе лекарст-



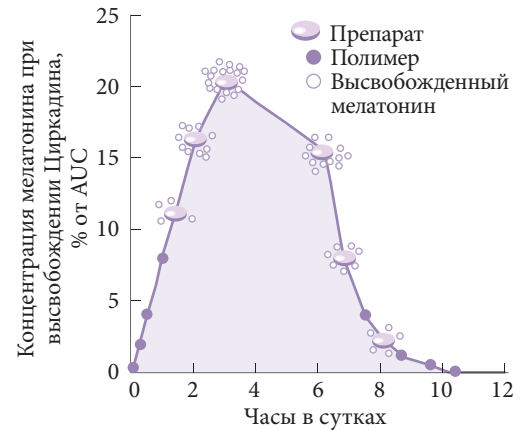
венных средств, нельзя не упомянуть о взаимосвязи мелатонина, нарушений сна и состояния когнитивных функций. На сегодняшний день необходимая и достаточная концентрация эндогенного мелатонина, по данным ряда исследований [23–25], определяет как наступление, так и качество сна. Максимальная концентрация мелатонина достигается в середине ночи, к утру его уровень снижается. В дневное время мелатонин вырабатывается в очень небольших количествах. Описан анксиолитический эффект мелатонина, предположительно осуществляемый через модуляцию активности ГАМКергической церебральной системы [26, 27]. Обсуждается положительное влияние на когнитивные функции. Нормализация концентрации уровня мелатонина у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями разной степени выраженности приводит к уменьшению выраженности нарушений памяти [23, 25]. Предполагается также позитивное влияние мелатонина на процессы старения. Мелатонин повышает выработку ряда нейротрофических факторов, например фактора роста нервов (nerve growth factor) и церебрального нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor) [25]. Более того, данные о применении мелатонина у пациентов с болезнью Альцгеймера позволили предположить наличие его положительного влияния на скорость амилоидогенеза, то есть на само развитие заболевания [28, 29].

Препаратом мелатонина с функцией постепенно высвобождения является Циркадин. На фоне его применения кривая концентрации мелатонина максимально соответствует физиологической кривой выработки мелатонина в зависимости от времени суток (рис. 2) [30]. Препарат содержит 2 мг активного мелатонина и принимается за один-два часа до сна. Обычно длительность лечения составляет 21 или 42 дня

Физиологическая концентрация эндогенного мелатонина в плазме крови



Концентрация мелатонина в плазме крови при приеме Циркадина



Примечание. AUC (Area Under the Curve) – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

Рис. 2. Концентрация мелатонина в плазме крови при приеме Циркадина в сравнении с физиологической концентрацией эндогенного мелатонина в плазме крови [30]

с последующим перерывом и повтором курса лечения при необходимости. Циркадин достоверно улучшает качество сна, а также качество жизни пациентов, при этом не оказывает влияния на качество дневного бодрствования и не вызывает дневную сонливость. Физиологически оправдано назначение Циркадина на более длительный период. Препарат не вызывает синдрома отмены, его прием может быть прекращен сразу после лечебного курса любой продолжительности [30, 31].

В клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено исследование качества сна и эффективности препаратов, назначаемых в качестве снотворных средств у пациентов с когнитивными нарушениями. В исследовании участвовали 42 пациента с умеренными когнитивными нарушениями и 36 пациентов с деменцией, предъявлявших жалобы на нарушения сна и принимавшие по этому поводу лекарственные препараты. Группу с умеренными когнитивными нарушениями составили 28 женщин и 14 мужчин, средний возраст –  $64,3 \pm 7,7$  года. Группу деменции составили 21 женщина и 15 мужчин, средний возраст –  $66,4 \pm 5,9$  года. Диагноз умерен-

ных когнитивных расстройств ставили в соответствии с критериями R.C. Peterson [32], диагноз деменции – в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра и руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Анализ когнитивных нарушений показал, что у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями преобладал неамнестический тип умеренных когнитивных расстройств, у пациентов группы деменции – болезнь Альцгеймера и смешанная деменция (рис. 3). Жалобы на нарушения сна предъявляли 60% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и 43% пациента с деменцией. Нарушения сна, согласно дизайну исследования, отмечались у всех пациентов исследуемых групп.

Анализ препаратов, принимаемых для уменьшения выраженности нарушений сна, показал следующее. В группе с умеренными когнитивными расстройствами наиболее часто применяемым препаратом был Валокордин (80%), в 52,5% случаев пациенты использовали Феназепам и лишь в 33,3% случаев – Z-препараты

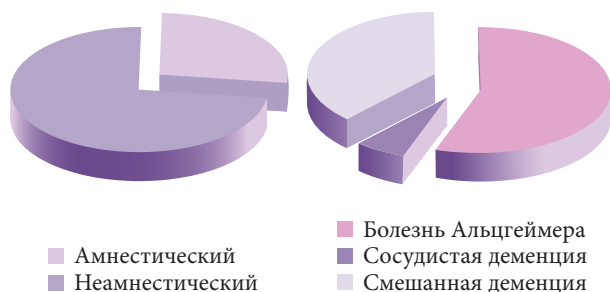


Рис. 3. Распределение пациентов исследуемых групп по типу когнитивных нарушений и в зависимости от диагноза (в соответствии с общепринятыми международными критериями)

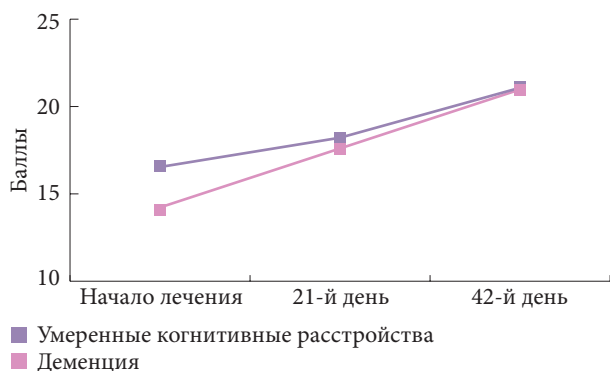


Рис. 4. Качество сна на фоне лечения Циркадином у пациентов исследуемых групп по результатам анкетирования

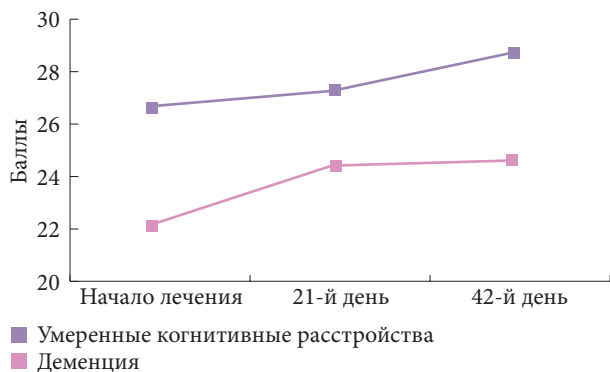


Рис. 5. Когнитивные функции пациентов исследуемых групп на фоне лечения Циркадином (краткая шкала оценки психического статуса)

(зопиклон, золпидем и залеплон). На фоне указанной терапии положительный эффект в виде некоторого уменьшения выраженности инсомнии отмечался у 32% пациентов, в то время как о наличии дневной сонливости сообщали 80% пациентов.

У пациентов с деменцией частота и вид принимаемых снотворных препаратов были аналогичны таковым группы с умеренными когнитивными расстройствами: в 88,8% случаев применяли Валокордин, в 78% случаев – Феназепам и лишь в 24,5% – Z-препараты. У всех пациентов этой группы снотворные препараты вызывали дневную сонливость и апатию. У 36,5% пациентов прием Валокордина и/или Феназепама вызвал хотя бы однократную утреннюю спутанность мыслей, появление ярких сновидений, иллюзий и галлюцинаций. У 12% пациентов выраженность психических расстройств стала основанием для госпитализации. У всех пациентов, принимавших Феназепам, и у 39,8% пациентов, получавших Z-препараты, родственники отмечали нарастание выраженности когнитивных расстройств, снижение повседневной активности и качества жизни.

Впоследствии всем исследуемым пациентам был назначен Циркадин в дозе 2 мг однократно, за час до сна, курс – 42 дня. Анализ качества сна проводили методом анкетирования. Показано, что на фоне терапии Циркадином выраженность нарушений сна достоверно снизилась как у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, так и у пациентов с деменцией.

Различия показателей носили характер статистической достоверности при сравнении выраженности нарушений сна на первый и 21-й день, на первый и 42-й день ( $p < 0,05$ ). При сравнении выраженности нарушений сна на 21-й и 42-й день различия имели тенденцию к статистической достоверности ( $0 < p < 1$ ) (рис. 4). Все пациенты на момент включения в исследование получали симптоматическую лекарственную терапию когнитивных нарушений. В течение всего периода исследования терапия оставалась неизменной. Однако анализ выраженности когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп на 21-й и 42-й день терапии Циркадином показал, что выраженность когнитивных расстройств уменьшилась как у пациентов группы с умеренными когнитивными расстройствами, так и у пациентов с деменцией. Указанная положительная динамика носила характер статистической достоверности на 21-е сутки лечения (рис. 5). Уровень когнитивных нарушений на 21-й и 42-й день статистически достоверно не отличался. Таким образом, на основании современных знаний о физиологии головного мозга человека можно утверждать наличие взаимосвязи сна, эмоционального фона и качества познавательного процесса. Подобная закономерность типична для любого возраста и сохраняется не только у здоровых людей на протяжении всей жизни, но и у пациентов с заболеваниями, затрагивающими сферу сна, познания или эмоций. \*

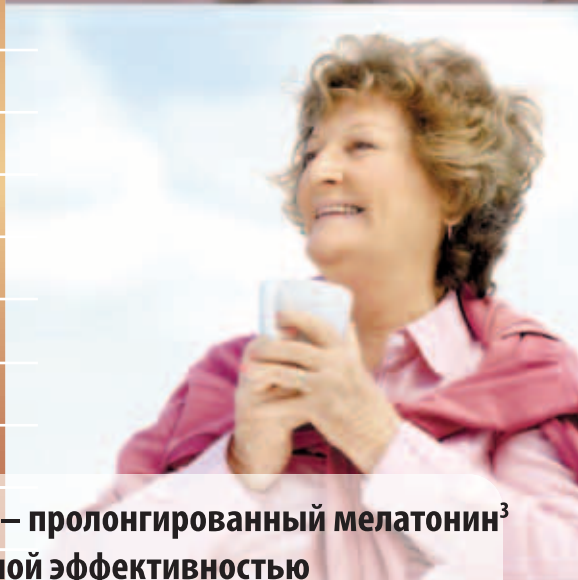
## Литература

1. Лурия А.П. Мозг человека и психические процессы. Т. 1. М., 1963; Т. 2. М., 1970.
2. Ковальзон В.М. Обучение и сон // Природа. 2009. № 7. С. 3–11.
3. Stickgold R., Walker M.P. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation // Sleep Med. 2007. Vol 8. № 4. P. 331–343.
4. Walker M.P., Stickgold R. Sleep, memory and plasticity // Annu. Rev. Psychol. 2006. Vol. 57. P. 139–166.
5. Alchanatis M., Zias N., Deligiorgis N. et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea // Sleep Breath. 2008. Vol. 12. № 1. P. 17–24.
6. Macey P.M., Henderson L.A., Macey K.E. et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. № 10. P. 1382–1387.

**Циркадин**  
Мелатонин пролонгированного высвобождения

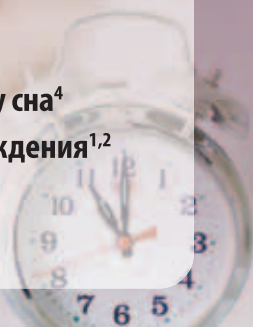
– новое слово  
в лечении бессонницы<sup>5</sup>

**МЫСЛИ ЯСНО – ЖИВИ КЛАСНО!**



**Циркадин – пролонгированный мелатонин<sup>3</sup>  
с доказанной эффективностью  
для лечения инсомнии<sup>1</sup>:**

- сокращает период засыпания<sup>2</sup>
- действует в течение всей ночи<sup>1,2</sup>
- сохраняет естественную структуру сна<sup>4</sup>
- улучшает состояние после пробуждения<sup>1,2</sup>
- улучшает качество жизни<sup>2</sup>
- не вызывает привыкания<sup>6</sup>



<sup>1</sup> Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372-380.  
<sup>2</sup> Wade A. G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; №10; p. 2597-2605  
<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (НПДСР-002400/10 от 24.03.10)  
<sup>4</sup> Luthringer et al., 2009  
<sup>5</sup> Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx?s=циркадин>)  
<sup>6</sup> Alan G Wade, 2010 Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety



РУ ЛСР – 002400/10 от 24.03.10

**танакан®**  
**АКТИВНОСТЬ ПАМЯТЬ ВНИМАНИЕ**



- \* активизирует память
- \* улучшает внимание
- \* натуральный препарат
- \* улучшает работу мозга

П№ 011709/01  
Реклама



Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.  
Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipsen.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipsen.com)  
В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

ООО «ИПСЕН»  
Россия 109147, Москва, ул. Таганская, 19,  
Тел.: +7(495) 258-5400, факс: +7(495) 258-5401  
[www.ipsen.ru](http://www.ipsen.ru)

**IPSEN**  
Innovation for patient care



7. Chang W.P., Liu M.E., Chang W.C. et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 10. ID e78655.
8. Noh H.J., Joo E.Y., Kim S.T. et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia // J. Clin. Neurol. 2012. Vol. 8. № 2. P. 130–138.
9. Jelacic M., Bosma H., Ponds R.W. et al. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2002. Vol. 17. № 1. P. 73–77.
10. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // Science. 2013. Vol. 342. № 6156. P. 373–377.
11. Nørgaard M. Garbage truck of the brain // Science. 2013. Vol. 340. № 6140. P. 1529–1530.
12. Захаров В.В. Нарушения памяти и сна в амбулаторной практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 1. С. 54–58.
13. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал. 2012. № 10. С. 1188–1199.
14. Полуэктов М.Г., Магомедова К.А. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013. № 3. С. 44–46.
15. Филатова Е.Г., Наприенко М.В. Терапия нарушений памяти и внимания у молодых пациентов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. С. 18–23.
16. Захаров В.В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 8. С. 69–74.
17. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005.
18. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 1. С. 27–33.
19. Соловьева Э., Карнеев А. Эффективность Танакана в лечении когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга // Врач. 2012. № 12. С. 50–57.
20. Amieva H., Meillon C., Helmer C. et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 1. ID e52755.
21. Vellas B., Coley N., Ousset P.J. et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 10. P. 851–859.
22. Полуэктов М.Г. Нарушение цикла сон-бодрствование: диагностика и лечение // Лечение заболеваний нервной системы. 2012. № 1. С. 3–9.
23. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep Med. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
24. Полуэктов М.Г. Мелатонин и нарушение цикла сон-бодрствование // Справочник поликлинического врача. 2012. № 3. С. 16–18.
25. Srinivasan V. Melatonin, oxidative stress and neurodegenerative disorders // Ind. J. Exp. Biol. 2002. Vol. 40. № 6. P. 668–679.
26. Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G.M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression // J. Pineal Res. 2012. Vol. 52. № 4. P. 365–375.
27. Srinivasan V., Smith M., Spence W. et al. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psych. 2006. Vol. 7. № 3. P. 138–151.
28. Cardinali D.P., Brusco L., Liberczuk C., Furio A.M. The use of melatonin in Alzheimer's disease // Neuro Endocrinol. Lett. 2002. Vol. 23. Suppl. 1. P. 20–23.
29. Papolla M.A., Bozner B., Soto C. et al. Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. № 13. P. 7185–7189.
30. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects // J. Sleep. Res. 2007. Vol. 16. № 4. P. 372–380.
31. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 10. P. 2597–2605.
32. Petersen R.C. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? // Curr. Alzheimer Res. 2009. Vol. 6. № 4. P. 324–330.

## Cognitive Impairments and Sleep Disorders

I.S. Preobrazhenskaya

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya, irinasp2@yandex.ru

*The main aspects of developing cognitive impairments as well as opportunities of their prophylaxis and treatment at early stage are outlined in the paper. Modern understanding regarding medicated and non-medicated correction of cognitive impairments is presented. Potential relationships between cognitive impairments and insomnia are discussed with providing recommendations on treating sleep disorders in patients with lowered cognitive function.*

**Key words:** cognitive impairments, mild cognitive impairments, dementia, Alzheimer's disease, vascular cognitive disorders, sleep disorders, emotional impairments



# X НАУЧНЫЙ КОНГРЕСС

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

[www.clinicpharm.ru](http://www.clinicpharm.ru)

Санкт-Петербург, 8–10 октября 2015 г.

### КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» -

это ежегодный форум, главной целью которого является формирование клинико-фармакологического мышления у практикующих врачей различных специальностей.

### ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ ВКЛЮЧАЕТ:

пленарное заседание, профильные школы, круглые столы, семинары, симпозиумы, образовательные лекции, мастер-классы от лидеров направлений.

### ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ ПОЗВОЛЯЕТ:

- повысить уровень профессиональной подготовки;
- усовершенствовать знания по вопросам фармакотерапии различных заболеваний;
- освоить новейшую информацию о лекарственных средствах и схемах их применения;
- ознакомиться с современными тенденциями развития мировой клинической медицины;
- получить необходимые знания по вопросам социальных, экономических, юридических и этических норм деятельности врача.

### Организаторы:



Комитет по  
здравоохранению  
Санкт-Петербурга



АССОЦИАЦИЯ  
КЛИНИЧЕСКИХ  
ФАРМАКОЛОГОВ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Профессиональная  
медицинская Ассоциация  
клинических фармакологов  
Санкт-Петербурга



<sup>1</sup> Российский  
кардиологический  
научно-  
производственный  
комплекс

<sup>2</sup> Институт  
медико-  
биологических  
проблем

# Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

А.А. Федорович<sup>1, 2</sup>, Г.Н. Соболева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Андрей Александрович Федорович, faa-micro@yandex.ru

**Цель:** изучить динамику капиллярного русла в коже у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций в процессе антигипертензивной и нейрометаболической терапии.

**Материал и методы.** 60 пациентов с артериальной гипертензией второй-третьей стадии и ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения первого-второго функционального класса) с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций были рандомизированы на две группы. В первой группе антигипертензивная терапия была дополнена курсовым приемом препарата нейрометаболического механизма действия (Актовегин®). Пациенты второй группы (группы сравнения) получали только антигипертензивную терапию. Всем пациентам проводили исследование микроциркуляции в коже ногтевого ложа методом капилляроскопии и тестирование когнитивных функций на устойчивость внимания (проба Шульте). Состояние оценивалось в динамике: T0 – до начала коррекции антигипертензивной терапии, T1 – перед выпиской после достижения целевых значений артериального давления, T2 – через четыре-пять недель в амбулаторном порядке.

**Результаты.** Подбор эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов позволил достичь целевого уровня артериального давления у всех пациентов в обеих группах без достоверных различий. В основной группе в точках T1 и T2 отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение когнитивных функций, увеличение количества функционирующих капилляров ( $p < 0,05$ ), уменьшение функциональной rareфикации, уменьшение степени гидратации интерстициального пространства ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы сравнения достоверной положительной динамики на уровне капиллярного русла кожи и когнитивных функций выявлено не было.

**Выводы.** Достижение целевого уровня артериального давления не приводит к улучшению когнитивных функций. Дополнение антигипертензивной терапии препаратом нейрометаболического действия (Актовегин®) не оказывает влияния на уровень артериального давления, но увеличивает количество функционирующих капилляров, уменьшает скрытую задержку воды в тканях и способствует улучшению нарушенных когнитивных функций.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, микроциркуляция, капилляроскопия, rareфикация, когнитивные функции, Актовегин®





## Введение

По состоянию на 2002 г. артериальной гипертензией в мире страдали 26,4% (957–987 млн) взрослого населения планеты. По прогнозам, к 2025 г. заболеваемость достигнет значения 29,2%, охватив таким образом почти 1,5 млрд человек [1].

Нарушение когнитивных функций – одно из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии [2]. Легкие и умеренные расстройства наблюдаются у 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительным (более пяти лет) течением заболевания [3]. Существенный вклад в развитие когнитивных нарушений вносит атеросклеротический процесс, который часто сопутствует артериальной гипертензии. В последние годы взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций отмечена в ряде работ [4–6].

Когнитивные расстройства характеризуются прогрессирующим течением с неизбежной трансформацией в деменцию. Принципиально деменцию от легких и умеренных форм когнитивных расстройств отличает наличие инвалидизации (невозможность поддерживать профессиональную деятельность) и социальной и бытовой дезадаптации [7]. В проспективном исследовании было показано, что через четыре года с момента диагностирования умеренных когнитивных расстройств деменция развилась у 70% пациентов, а через пять лет – у 100% больных [8].

Нормализация уровня артериального давления считается одним из наиболее эффективных направлений профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией [9–11]. Тем не менее когнитивные нарушения могут сохраняться даже на фоне достижения целевых уровней артериального давления, что не только способствует сокращению продолжительности

и качества жизни, но и уменьшает приверженность пациентов лечению [11–13].

С одной стороны, состояние тонуса сосудов на уровне микроциркуляторного русла определяет показатели периферического сопротивления и, как следствие, становление артериальной гипертензии. Медикаментозная коррекция нарушений микроциркуляции, таким образом, представляет собой патогенетически обоснованную стратегию лечения артериальной гипертензии [14]. С другой стороны, находясь под системным воздействием нейрогуморальных изменений, характерных для артериальной гипертензии, сосуды микроциркуляции одновременно сами становятся мишенью патологии. А. Triantafyllou и соавт. [15] наглядно показали, что нарушения в системе микроциркуляции относятся к наиболее распространенным формам поражения органов-мишеней у пациентов, которые не получали антигипертензивную терапию.

Современная антигипертензивная терапия в подавляющем большинстве случаев позволяет достичь целевых значений артериального давления, но сохраняющиеся на этом фоне у некоторых пациентов когнитивные нарушения требуют применения дополнительных лекарственных средств нейрометаболического типа действия. Одним из препаратов данной группы является Актовегин®, который, по результатам многочисленных исследований, не только способствует регрессу когнитивных нарушений [16], но и оказывает непосредственное влияние на сосуды микроциркуляторного русла, улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [17–19].

## Цель

Неинвазивное изучение динамики капиллярного кровотока в коже у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании

с ишемической болезнью сердца и нарушением когнитивных функций в процессе терапии антигипертензивными препаратами и препаратом Актовегин®.

## Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с артериальной гипертензией второй-третьей стадии, ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения первого-второго функционального класса и имеющие легкие или умеренные когнитивные расстройства (по заключению невролога). Критерием исключения было наличие сахарного диабета, диффузных заболеваний соединительной ткани, нарушения ритма сердца, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе. Средняя длительность артериальной гипертензии (от момента установления диагноза и начала антигипертензивной терапии) составляла  $8,4 \pm 3,4$  года.

Всем пациентам при госпитализации проводили обследование и коррекцию антигипертензивной терапии. Назначались такие гипотензивные препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы. Препараты с диуретическим эффектом принимали только три пациента при поступлении и двое на момент выписки. 45 больных в связи с нарушениями липидного обмена получали гиполипидемическую и антиагрегантную терапию, которая не требовала коррекции в процессе исследования.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы. В первую группу вошли 30 пациентов, которым с целью коррекции нарушений когнитивных функций на протяжении периода госпитализации вводили дополнительные ежедневные инфузии 250,0 мл (8 мг/мл) препаратом Актовегин® в течение



Таблица 1. Основные характеристики пациентов анализируемых групп

Параметр	Основная группа (Актовегин®)		Группа сравнения		
	исходно	выписка	исходно	выписка	
Возраст	62,3 ± 7,3		58,3 ± 11,2		
Пол (м/ж)	12/18		14/16		
Длительность артериальной гипертензии (терапии)	8,7 ± 3,9		8,2 ± 3,7		
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140,4 ± 16,4	122,7 ± 6,9	141,8 ± 19,6	121,4 ± 8,3	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	81,5 ± 8,1	72,9 ± 5,5	82,9 ± 11,3	74,8 ± 8	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	68,1 ± 7,9		65,8 ± 8,5		
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,5 ± 5,4		30,4 ± 2,9		
Общий холестерин, ммоль/л	5,61 ± 1,29		5,67 ± 1,69		
Триглицериды, ммоль/л	1,28 ± 0,53		1,76 ± 0,91		
Глюкоза, ммоль/л	5,51 ± 0,84		5,33 ± 0,68		
Гипотензивная терапия	один препарат	6	3	8	3
	два препарата	9	11	9	12
	три препарата	15	16	13	15
	диуретики	1	1	2	1
Статины + антиагреганты	21	21	24	24	

десяти дней. После выписки из стационара пациенты данной группы продолжали прием таблетированной формы Актовегина в дозе 1200 мг/сут (400 мг три раза в день) на протяжении четырех недель. Вторая группа – группа сравнения – состояла из 30 пациентов, которые получали только антигипертензивную терапию. Пациенты обеих групп исходно и перед выпиской были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

Исследование микроциркуляции проводили в помещении с постоянно поддерживаемой температурой на уровне  $+23 \pm 1$  °C после 15-минутного периода адапта-

ции. Во время периода адаптации пациенты проходили тестирование на определение устойчивости внимания с использованием пробы Шульце.

Для исследования капиллярного кровотока использовали прибор «Капилляроскан-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Москва, Сколково, Россия). Пациент находился в положении сидя, рука располагалась на уровне сердца. Для изучения выбиралась ногтевая фаланга безымянного пальца или мизинца правой или левой кисти, в зависимости от «качества» объекта исследования (ногтевого ложа). В процессе динамического наблюдения капилляроскопию проводили в одном и том же для каждого испытуемого пальце.

Средний размер перикапиллярной зоны (линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рис. 1)) определяли по 15–20 ( $17,3 \pm 2,1$ ) капиллярам в области ногтевого ложа. В данной области капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи, что позволяет визуализировать их на всем протяжении. Величина перикапил-

лярной зоны отражает степень гидратации интерстициального пространства кожи и косвенно позволяет оценивать эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ и скрытую задержку жидкости в тканях.

Для определения плотности капилляров в 1 мм<sup>2</sup> кожи объектив капилляроскопа перемещали от ногтевого ложа в сторону межфалангового сустава, где капилляры располагаются перпендикулярно поверхности кожи и можно визуализировать только переходный отдел капилляров. Оценку параметров функциональной и структурной rareфикации проводили в два этапа. Первый снимок в режиме стоп-кадра делали исходно (функциональная rareфикация), второй снимок – через две минуты венозной окклюзии (рис. 2), для чего в предварительно наложенной на плечо манжете нагнетали давление до 60 мм рт. ст. (структурная rareфикация).

Неинвазивное исследование капиллярного кровотока в коже и оценка когнитивных функций проводились трижды: при поступлении в стационар (Т0), на 10–12-й день госпитализации не-

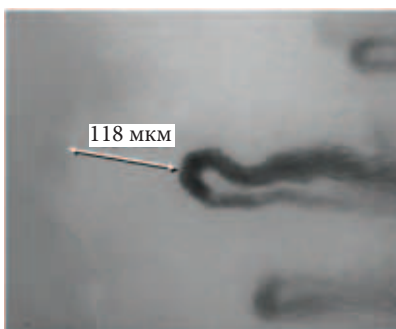


Рис. 1. Капилляроскопия в области ногтевого ложа для определения размера перикапиллярной зоны



посредственно перед выпиской из стационара (Т1) и на амбулаторном этапе через 40–50 дней от момента первого исследования (Т2). Полученные результаты представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Для оценки достоверности динамики анализируемых параметров применяли непараметрический метод с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon test) для парных сравнений, для определения различий показателей между группами – критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи различных показателей использовали метод ранговых корреляций по Спирмену (Spearman). Взаимосвязь считали достоверной при значении  $p < 0,05$ . Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

## Результаты

Исследование микроциркуляции и когнитивных функций в точках Т0 и Т1 проведено всем пациентам в обеих группах. Контрольное исследование в Т2 на амбулаторном этапе в группе Актовегина прошли 29 пациентов: 24 в интервале четыре-пять недель после выписки, пять в интервале пять-шесть недель. Один пациент от контрольного исследования отказался. В контрольной группе исследование в точке Т2 удалось выполнить только 22 пациентам: девяти в интервале четыре-пять

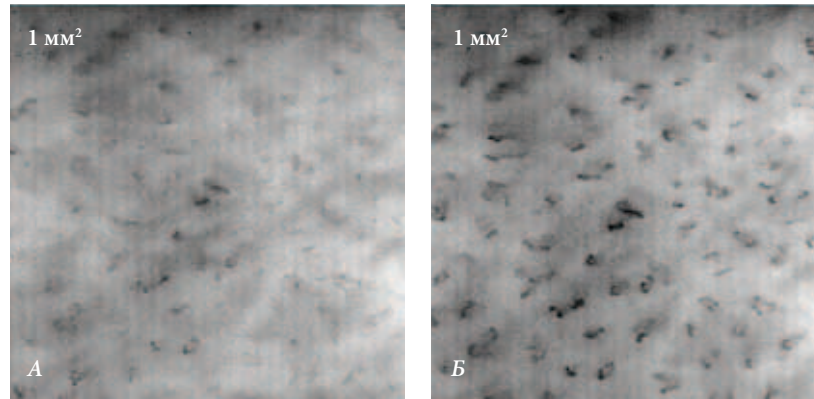


Рис. 2. Капилляроскопия кожи ногтевой фаланги пальца в непосредственной близости от межфалангового сустава для определения плотности капилляров в  $1 \text{ мм}^2$  и оценки элементов функциональной (исходно – А) и структурной рарефикации (венозная окклюзия две минуты – Б)

недель и 13 в интервале пять – семь недель после выписки. Восемь пациентов от контрольного исследования отказались. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли пациентам на левой руке в положении сидя на десятой минуте периода адаптации после выполнения пробы Шульте. Местную температуру кожи измеряли инфракрасным термометром Beurer (Германия) непосредственно в области ногтевого ложа индивидуально для каждого пациента (левая/правая кисть, четвертый-пятый палец) непосредственно перед капилляроскопией. Данные приведены в табл. 2. Достоверных различий между группами по данным показателям не получено. Результаты пробы Шульте показали, что в основной группе имело место достоверное уменьшение среднего времени (по пяти

таблицам) на момент выписки из клиники (Т1) и через четыре-пять недель (Т2) по сравнению с исходными данными (Т0). В группе сравнения такой динамики не отмечено. При отсутствии достоверных различий в исходном уровне устойчивости внимания на этапах Т1 и Т2 между группами результаты тестирования достоверно различались (табл. 3). Результаты исследования капиллярного русла продемонстрировали достоверное уменьшение размера перикапиллярной зоны в группе Актовегина, что свидетельствует об уменьшении степени гидратации интерстициального пространства (рис. 3). У пациентов без медикаментозной коррекции когнитивных нарушений динамика перикапиллярной зоны находилась в диапазоне погрешности измерений линейных размеров, которая

Таблица 2. Динамика артериального давления, частоты сердечных сокращений и местной температуры кожи у пациентов анализируемых групп

Параметр	Основная группа (Актовегин®)			Группа сравнения		
	Т0	Т1	Т2	Т0	Т1	Т2
Температура, °С	32,8 ± 3,0	32,1 ± 2,9	31,9 ± 2,6	32,4 ± 2,7	31,8 ± 3,3	31,3 ± 1,9
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,4 ± 12,1	119,7 ± 11,9	121,2 ± 11,8	135 ± 12,5	117,6 ± 15,4	120,2 ± 13,6
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,9 ± 10,5	71,8 ± 9,5	72 ± 9,9	78,5 ± 10,7	71,1 ± 9,4	73,7 ± 10,1
Частота сердечных сокращений, уд/мин	62,3 ± 7,9	61,7 ± 7,3	62,5 ± 6,8	63,6 ± 8,1	65,8 ± 8,9	63,9 ± 7,9



Таблица 3. Результаты тестирования устойчивости внимания в группах, с

Этап	Основная группа (Актовегин®)	Группа сравнения
T0	53,4 ± 4,1	54,1 ± 4,0
T1	42,3 ± 2,7*	51,9 ± 4,1***
T2	42,9 ± 2,8**	51,1 ± 3,6****

\* p < 0,001; \*\* p < 0,005 (критерий Вилкоксона) – значения достоверны относительно исходных значений T0.

\*\*\* p < 0,01; \*\*\*\* p < 0,05 (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин®).

при данном увеличении и разрешающей способности матрицы цифровой видеокамеры капилляроскопа составляет ±3 мкм.

Результаты оценки плотности капиллярной сети показали, что у пациентов основной группы в процессе коррекции когнитивных нарушений достоверно увеличилось количество функционирующих в состоянии покоя капилляров в 1 мм<sup>2</sup> с 56,1 ± 1,7 до 62,8 ± 1,4 (p < 0,05) и 62,2 ± 1,3 кап/мм<sup>2</sup> (p < 0,05) в точках T1 и T2 соответственно (рис. 4). У пациентов группы сравнения данный показатель продемонстрировал слабую и недостоверную положительную динамику: с 55,8 ± 1,9 до 57,4 ± 1,6 (p = 0,69)

и 58,1 ± 1,3 кап/мм<sup>2</sup> (p = 0,53) соответственно. Общее количество капилляров, определяемое при венозной окклюзии и отражающее наличие элементов структурной rareфикации, в обеих группах осталось без динамики. В основной группе данный показатель составил 70,4 ± 2,1 (T0), 71,1 ± 1,9 (T1), 70,8 ± 1,9 кап/мм<sup>2</sup> (T2), а в группе сравнения 71,1 ± 2, 71,7 ± 1,7 и 71,9 ± 1,8 кап/мм<sup>2</sup> соответственно.

Достоверных корреляционных взаимосвязей между различными анализируемыми показателями выявлено не было. Единственная и очень слабая с тенденцией к достоверности отрицательная взаимосвязь (r = -0,17; p = 0,095) обнаружена между уровнем систолического артериального давления перед капилляроскопией (табл. 2) и количеством функционирующих капилляров (функциональная rareфикация) для всей группы (n = 60).

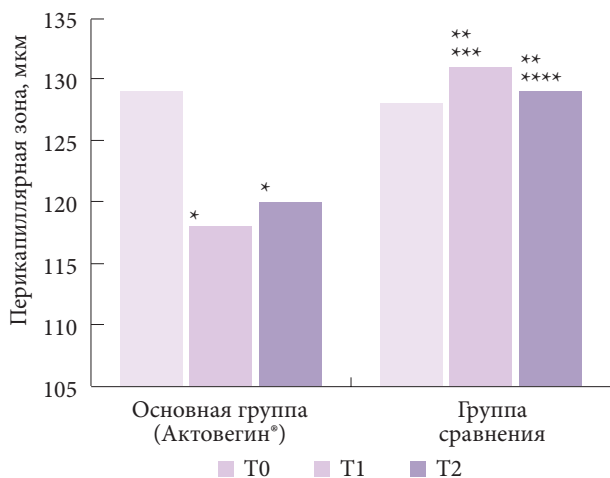
### Обсуждение

У всех без исключения пациентов, включенных в исследование, добиться снижения артериального давления до целевых значений удалось благодаря коррекции доз и комбинаций гипотензивных препаратов различных классов. Только у 10% пациентов снижение артериального давления достигнуто на фоне приема одного препарата, остальным потребовалась комбинация из двух-трех препаратов различных групп.

Первым положительным результатом приема Актовегина со стороны капиллярного русла

стало достоверное уменьшение размера перикапиллярной зоны. Аналогичный результат был получен и при остром фармакологическом тесте у здоровых добровольцев [17, 18]. Увеличение размера перикапиллярной зоны свидетельствует о повышении степени гидратации интерстициального пространства, обусловленном нарушением процессов реабсорбции или функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с преобладанием процессов фильтрации, что характерно для больных артериальной гипертензией [20]. В любом случае увеличение перикапиллярной зоны указывает на скрытую задержку жидкости в тканях, что продемонстрировано в ряде работ [21, 22]. Естественно, увеличение степени гидратации интерстициального пространства имеет негативные метаболические последствия, обусловленные увеличением дистанции кровь←клетка для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Таким образом, размер перикапиллярной зоны не только отражает эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ, но и может служить косвенным показателем состояния тканевого метаболизма.

Вторым положительным результатом курсового приема Актовегина стало достоверное увеличение количества функционирующих капилляров в состоянии покоя, то есть уменьшение элементов функциональной rareфикации. В группе сравнения на фоне достижения целевого уровня артериального давления также наблюдалась некоторая положительная тенденция, но данная динамика была менее выражена и не достигла достоверных значений. Общее количество капилляров, определяемое при двухминутной венозной окклюзии и отражающее элементы структурной rareфикации, в обеих группах осталось неизменным на протяжении всего периода наблюдения.



\* p < 0,05, \*\* не достоверно (критерий Вилкоксона) – достоверность относительно исходных значений в группе.

\*\*\* p < 0,01, \*\*\*\* p < 0,05 (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин®) на соответствующем этапе исследования.

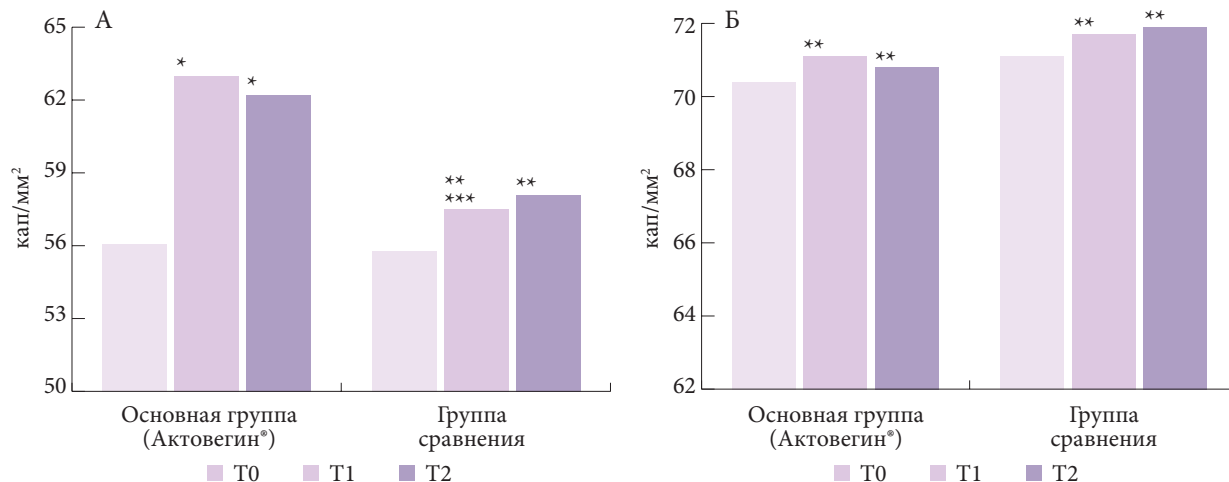
Рис. 3. Динамика размера перикапиллярной зоны в контрольных точках T0, T1, T2



Разрежение капиллярного русла кожи у больных артериальной гипертензией отмечается в большом количестве исследований и рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов развития данного заболевания [23–32]. Некоторые исследователи выявляют достоверную корреляцию между количеством капилляров и уровнем артериального давления [31, 32]. Эффективная антигипертензивная терапия приводит к уменьшению элементов как функциональной, так и структурной рарефикации. Однако во всех опубликованных работах исходное состояние капиллярного русла оценивалось на фоне отсутствия антигипертензивной терапии. При этом в исследовании включалось большое количество пациентов и длительность терапии составляла не менее 24 недель, а положительный эффект отмечался далеко не для всех классов антигипертензивных препаратов [27, 28, 31–34]. Несмотря на малую выборку и короткий срок наблюдения, в основной группе была получена достоверная положительная динамика со стороны не-

посредственно капиллярного русла. Увеличение количества функционирующих капилляров на фоне коррекции когнитивных нарушений может быть обусловлено сочетанием нескольких факторов. Один из основных, на наш взгляд, – уменьшение артериоло-венулярного шунтирования кровотока в коже с преимущественным поступлением крови непосредственно в капиллярное русло, что является одним из характерных эффектов Актовегина [19]. В качестве второго механизма можно рассматривать снижение элементов экстравазальной компрессии на фоне уменьшения гидратации интерстициального пространства, что также обусловлено влиянием Актовегина на уровне обменного звена сосудистого русла. Учитывая состав Актовегина (более 200 физиологически активных «молекул»), с большой долей вероятности можно предполагать наличие и других положительных механизмов действия (например, антиапоптотического, антиоксидантного), которые также могут способствовать уменьшению элементов функциональной рарефикации.

Совершенно очевидно, что между улучшением когнитивных функций и положительной динамикой на уровне обменного звена большого круга кровообращения (капиллярное русло кожи) есть определенная взаимосвязь, которую, к сожалению, по данным корреляционного анализа выявить не удалось. В этом отношении очень интересны результаты работы М.В. Иванова и соавт., которые показали, что между когнитивными функциями и показателями функции эндотелия (концентрацией оксида азота, эндотелина 1 и различными факторами апоптоза) существуют достоверные корреляционные взаимоотношения [35]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема Актовегина продемонстрировано в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [16], а также в открытых исследованиях. В работе Е.Д. Остроумовой и соавт. терапия Актовегином когнитивных нарушений, возникших на фоне артериальной гипертензии, приводила к субъективному и объ-



\* $p < 0,05$ , \*\* не достоверно (критерий Вилкоксона) – достоверность относительно исходных значений в группе.

\*\*\* $p < 0,05$  (критерий Манна – Уитни) – значения достоверны относительно показателя в основной группе (Актовегин®) на соответствующем этапе исследования.

**Рис. 4.** Количество капилляров в 1 мм<sup>2</sup> кожи в контрольных точках T0, T1, T2: А – количество функционирующих капилляров исходно (функциональная рарефикация); Б – количество капилляров после двухминутной венозной окклюзии (структурная рарефикация)



активному улучшению памяти и внимания, которое сохранялось в течение шести месяцев после окончания приема препарата [36].

В.В. Захаров и соавт. изучали терапевтическое действие Актовегина в отношении когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, разделенных на две подгруппы: с наличием сопутствующей артериальной гипертензии, признаков ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий или отсутствием вышеперечисленной патологии [37]. После трехмесячного курса терапии оказалось, что наибольшая динамика показателей когнитивных функций отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. В основе когнитивных нарушений в этой категории пациентов наряду с другими факторами лежит тканевая гипоксия, обусловленная макро- и микрососудистым повреждением. Вероятно, Актовегин® за счет улучшения параметров микроциркуляторного кровотока оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, которые обуславливают поражение сосудов малого калибра.

Таким образом, эффекты Актовегина объясняются плейотропным механизмом его действия, ведущее место в котором отводится активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [38, 39], снижению окислительного стресса, апоптоза

и увеличению числа синаптических связей между нейронами [40]. На основе полученных в ходе настоящего исследования данных можно сделать вывод о том, что в коррекции когнитивных нарушений не последнюю роль играет улучшение различных параметров кровотока непосредственно в системе микроциркуляторного русла головного мозга.

На первый взгляд, данное утверждение может показаться спорным, поскольку полученные результаты отражают положительную динамику только в микрососудистом русле кожи, одной из основных функций которой является участие в процессах терморегуляции. Однако результаты исследований, проведенных в последние два десятилетия, с применением и капилляроскопии, и лазерной доплеровской флоуметрии [41–46] свидетельствуют о том, что функциональное состояние микрососудистого русла кожи может отражать состояние процессов микроциркуляции и в других органах и системах [47].

### Заключение

Проведенное исследование показало, что курсовой прием Актовегина не оказывает непосредственного воздействия на значения артериального давления. Достичь целевых уровней артериального давления в обеих группах больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца удалось за счет подбора эффективных комбинаций и дозировок антигипертензивных препаратов различных классов. Однако антигипертензивная и гипопо-

пидемическая терапия не повлияла на нарушенные функции головного мозга, которые улучшились на фоне терапии Актовегином. Необходимость коррекции нарушенных функций головного мозга не вызывает сомнений, поскольку это не только положительно сказывается на длительности и качестве жизни, но и способствует приверженности пациентов лечению.

Ко всем известным на сегодняшний день эффектам Актовегина, которые обуславливают плейотропность механизма его действия, необходимо добавить еще и прямое влияние непосредственно на параметры капиллярного кровотока (увеличение количества функционирующих капилляров) и эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ (уменьшение степени гидратации интерстициального пространства). Учитывая системный характер действия препарата, можно с большой долей вероятности предполагать благоприятный результат курсового приема Актовегина при артериальной гипертензии в сочетании с атеросклерозом и без него в отношении и других органов-мишеней – сердца, почек, что требует дальнейших исследований.



*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, который может восприниматься как наносящий ущерб беспристрастности исследования. Данная работа была поддержана грантом, предоставленным компанией «Такеда». \**

### Литература

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9455. P. 217–223.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации РМОАГ // Кардиологический вестник. 2015. № 1. С. 5–30.
3. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2004. № 8. С. 33–39.
4. Lima L.M., Carvalho Md., Ferreira C.N. et al. Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline // Curr. Alzheimer. Res. 2010. Vol. 7. № 6. P. 556–563.



5. Dregan A., Stewart R., Gulliford M.C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42. № 3. P. 338–345.
6. Ancelin M.L., Ripoche E., Dupuy A.M. et al. Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. № 7. P. 1056–1066.
7. Henderson A.S. Dementia. Geneva: World Health Organization, 1994.
8. Larrieu S., Lettenez L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594–1599.
9. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9137. P. 1247–1351.
10. Trenkwalder P. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – recent analyses // *J. Hypertens. Suppl.* 2006. Vol. 24. № 1. P. S107–114.
11. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11. № 2. С. 55–61.
12. Kilander L., Nyman H., Boberg M. et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*. 1998. Vol. 31. № 3. P. 780–786.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиграфикс, 2006.
14. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 6. P. 735–740.
15. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zabulis X. et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. № 8. P. 542–549.
16. Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // *Neuropsychobiology*. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.
17. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // *Microvasc. Res.* 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
18. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013. № 2. С. 15–25.
19. Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. № 2. С. 27–35.
20. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D. et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality // *Hypertension*. 1999. Vol. 34. № 4. Pt. 1. P. 655–658.
21. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60-80 years // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. Suppl. A. P. e182.
22. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // *Функциональная диагностика*. 2010. № 2. С. 18–25.
23. Hudetz A.G. Percolation phenomenon: the effect of capillary network rarefaction // *Microvasc. Res.* 1993. Vol. 45. № 1. P. 1–10.
24. Prasad A., Dunnill G.S., Mortimer P.S., MacGregor G.A. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. № 2. P. 265–268.
25. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J. et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 8. P. 1873–1879.
26. Serne E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C. et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 2. P. 238–242.
27. Antonios T.F., Rattray F.M., Singer D.R. et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension // *Heart*. 2003. Vol. 89. № 2. P. 175–178.
28. Debbabi H., Uzan L., Mourad J.J. et al. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19. № 5. P. 477–483.
29. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? // *Hypertension*. 2006. Vol. 48. № 6. P. 1012–1017.
30. Cheng C., Dascalakis C., Falkner B. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 2. № 2. P. 79–88.
31. Kaiser S.E., Sanjuliani A.F., Estato V. et al. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals // *Microcirculation*. 2013. Vol. 20. № 8. P. 703–716.
32. Serné E.H., Stehouwer C.D., ter Maaten J.C. et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects // *Circulation*. 1999. Vol. 99. № 7. P. 896–902.
33. Penna G.L., Garbero R., Neves M.F. et al. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // *Clinics*. 2008. Vol. 63. № 5. P. 613–618.
34. Debbabi H., Bonnin P., Levy B.I. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23. № 10. P. 1136–1143.
35. Иванов М.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б. Эндотелиальная дисфункция и процессы апоптоза в патогенезе когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией // *Бюллетень сибирской медицины*. 2009. № 1. С. 27–32.
36. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Первичко Е.И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином



- у больных гипертонической болезнью // Больница – все для ЛПУ. 2012. № 4. С. 22–26.
37. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2008. № 5. С. 39–43.
  38. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // Wien Med. Wochensh. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
  39. Machicao F., Muresanu D.F., Hunsberger H. et al. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты Актовегина // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 4. С. 28–35.
  40. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
  41. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. Vol. 29. № 3. P. 406–411.
  42. Shamin-Uzzaman Q.A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses // Clin. Sci. 2002. Vol. 103. № 3. P. 267–273.
  43. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. № 6. P. 2687–2696.
  44. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. Vol. 24. № 6. P. 317–322.
  45. Dubiel M., Królczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // Cardiol. J. 2011. Vol. 18. № 3. P. 270–276.
  46. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // J. Hum. Hypertens. 2012. Vol. 26. № 1. P. 56–63.
  47. Holovatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // J. Appl. Physiol. 2008. Vol. 105. № 1. P. 370–372.

### Correction of Cognitive Impairments by Actovegin® in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease

A.A. Fedorovich<sup>1,2</sup>, G.N. Soboleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Cardiological Research and Manufacturing Complex

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Problems

Contact person: Andrey Aleksandrovich Fedorovich, faa-micro@yandex.ru

**Objective:** to investigate dynamics of capillary bed in the skin of patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease and impaired cognitive functions during the process of anti-hypertensive and neurometabolic therapy.

**Materials and Methods.** 60 patients with arterial hypertension (stage 2–3) and ischemic heart disease (effort angina class I–II) with mild and moderate disorders of cognitive functions were randomized into two groups. In group 1, antihypertensive therapy was supplemented with a course therapy of neurometabolic drug (Actovegin®). In group 2 (comparison group) patients received antihypertensive therapy alone. All patients were examined for state of microcirculation in the skin of the nail bed by capillaroscopy, and cognitive functions such as sustained attention was tested as well (Schulte test). Patients' condition was examined in dynamics: T0 – before the onset of applying correcting antihypertensive therapy, T1 – before discharge from hospital after reaching target level of arterial pressure, T2 – 4–5 weeks afterwards in outpatient setting.

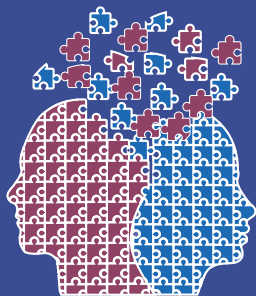
**Results.** Selection of effective combinations and dose regimens for anti-hypertensive drugs of different classes resulted in reaching target level of arterial pressure in all examined patients in both groups without significant differences. It was found that at T1 and T2 time points in main group there were improved cognitive functions ( $p < 0.001$ ), upregulated amount of functional capillaries ( $p < 0.05$ ) – lowered functional rarefaction, and lowered hydration degree of interstitial space ( $p < 0.05$ ). In comparison group, no significant positive dynamics at skin capillary bed and cognitive functions were found.

**Conclusions.** By reaching target level of arterial pressure, it did not result in improving cognitive functions. By adding a neurometabolic drug (Actovegin®) to anti-hypertensive therapy it did not affect the level of arterial pressure, but upregulated amount of functional capillaries, lowered hidden water retention in the tissues and contributed to improving impaired cognitive functions.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, microcirculation, capillaroscopy, rarefaction, cognitive functions, Actovegin®

Неврология





# Всероссийская научно-практическая конференция ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

24–25 сентября 2015 г.

Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»

(Пл. Победы, 1)

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ✦ Министерство здравоохранения РФ
- ✦ Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- ✦ Отделение медицинских наук РАН
- ✦ Всероссийское общество неврологов
- ✦ Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- ✦ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- ✦ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- ✦ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- ✦ Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

## ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ✦ Миастения и нервно-мышечные болезни
- ✦ Нейроинфекции
- ✦ Вопросы психоневрологии, неврозы и астенические состояния. Аутогенная тренировка
- ✦ Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- ✦ Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- ✦ Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз). Вопросы диагностики и терапии
- ✦ Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- ✦ Сосудистые и дегенеративные деменции
- ✦ Проблема боли
- ✦ Эпилепсия
- ✦ Тики и нарушения сна
- ✦ Соматоневрология
- ✦ Нейрореабилитация

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



Оргкомитет:

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

Тел./факс : (812) 380-31-55, 380-31-56

E-mail: [welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)



# Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия: современные подходы к диагностике и лечению

О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

*В статье приведены эпидемиологические данные, механизмы развития, методы диагностики и лечения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии. На основании результатов клинического исследования, оценивающего долгосрочную эффективность комбинированных препаратов витаминов группы В, рассмотрены возможности их применения для лечения данного заболевания. Отмечается, что комплекс витаминов группы В может потенцировать обезболивающий эффект нестероидных противовоспалительных средств и способствовать более быстрому регрессу болевого синдрома, эффективно воздействуя на невропатический компонент боли, тем самым повышая эффективность консервативной терапии.*

**Ключевые слова:** болевые синдромы, пояснично-крестцовая радикулопатия, витамины группы В

## Эпидемиология

Пояснично-крестцовая радикулопатия – один из наиболее тяжелых вариантов вертеброгенных болевых синдромов, который характеризуется особенно интенсивной и стойкой болью, обычно сопровождающейся резким ограничением подвижности [1, 2].

Пояснично-крестцовая радикулопатия возникает примерно у 3–5% лиц в популяции. Заболеваемость мужчин и женщин примерно равна, однако ее пик у мужчин приходится на возраст от 40 до 50 лет, а у женщин – от 50 до 60 лет. Риск развития вертеброгенной радикулопатии повышен у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, курящих, имеющих отягощенный семейный анамнез. Регулярная физическая активность может снижать риск радикулопатии, но у тех, кто начал заниматься ею после эпизода дискогенной боли в спине, риск может повышаться [3–8].

Хотя на долю радикулопатии приходится около 5% случаев боли в спине, именно она является наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности. Острая боль в спине (при включении всех ее вариантов) самостоятельно проходит в течение шести недель у 90% пациентов. Между тем не менее чем у 30% пациентов с радикулопатией боль сохраняется дольше этого срока [4, 9].

## Этиология

Самой частой причиной пояснично-крестцовой радикулопатии является грыжа межпозвонкового диска. У пациентов молодого возраста ввиду более высокого внутридискового давления пульпозное ядро легче проникает между поврежденными волокнами фиброзного кольца, что обуславливает частое развитие дискогенной радикулопатии в этой возрастной категории. Грыжи межпозвонко-

вых дисков, способные компримировать корешок, условно подразделяются на три типа (рисунок):

- 1) латеральные (смещаются в сторону межпозвонкового отверстия);
- 2) парамедианные (медиолатеральные);
- 3) срединные [2, 5, 10, 11].

У пожилых людей радикулопатия чаще вызвана сдавлением корешка в области латерального кармана или межпозвонкового отверстия вследствие формирования остеофитов, гипертрофии суставных фасеток, связок или иных факторов. Опухоли, инфекции, дисметаболические спондилопатии в совокупности объясняют не более 1% случаев радикулопатии [3, 4, 11, 12]. Причины пояснично-крестцовой радикулопатии приведены в табл. 1.

## Патогенез

В инициации боли при грыже диска решающую роль может играть механическая компрессия корешка и/или спинномозгового ганглия. Однако стойкое поддержание интенсивного болевого синдрома связано не столько с механическими факторами, сколько с вторичными токсическими, дизиммунными и дисметаболическими процессами, которые запускаются внедрением диска в эпидуральное пространство и воздействием материала, высвобождаемого из пульпозного ядра [13–15].

По данным клинико-нейровизуализационных сопоставлений, интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или механической деформацией ко-



решка [16]. Экспериментальные данные показывают, что ключевую роль в развитии корешковой боли могут играть воспалительные изменения в компримированном корешке и особенно в соответствующем спинномозговом ганглии, связанные с выделением фосфолипазы A<sub>2</sub>, оксида азота, простагландина E<sub>2</sub>, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов и т.д. Эти вещества могут продуцироваться клетками диска и воздействовать на корешок при условии тесного контакта между ними.

Воспалительные процессы может запускать иммунная реакция, в свою очередь инициируемая контактом двух чужеродных тканей (диска и периневральной ткани), которые в норме не соприкасаются друг с другом. В результате это ведет к раздражению нервных волокон, нарушению микроциркуляции, интра- и экстраневральному отеку, изменению нейрофизиологических характеристик корешка или блокаде проведения по нему, аксональной дегенерации и повреждению шванновских клеток [16–18]. Кроме того, нервные волокна корешков могут становиться более сенсibilизированными к давлению. В любом случае именно воспалительными процессами при компрессионной радикулопатии вследствие грыжи диска можно объяснить эффективность эпидурального введения кортикостероидов. Корешковый синдром часто сопровождается формированием на периферии (в мышцах ягодицы, бедра, голени) болезненных и триггерных точек, которые могут играть самостоятельную роль в поддержании болевого синдрома и, следовательно, требовать инактивации при лечении [12]. Болевой синдром при вертеброгенной радикулопатии носит смешанный характер. Ноцицептивный механизм связан с раздражением ноцицепторов в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях, в том числе твердой мозговой оболочке, а также в спазмированных мышцах. Невропатический компонент болевого синдрома связан с повреждением и раздражением нервных волокон корешка

вследствие его компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации. Хронически протекающая радикулопатия обычно сопровождается также психогенным компонентом болевого синдрома, роль которого в хронизации боли исключительно велика [19, 20].

### Клиническая картина

Клинически пояснично-крестцовая радикулопатия характеризуется остро или подостро развивающейся пароксизмальной (стреляющей или пронизывающей) или постоянной интенсивной болью, которая хотя бы эпизодически (например, при приеме Ласега) иррадирует в дистальную зону дерматома (корешковый болевой синдром, или радикулопатия). Боль в ноге обычно сопровождается болью в пояснице, но пациенты молодого возраста могут испытывать боль только в ноге.

Боль может развиваться внезапно после резкого неподготовленного движения, подъема тяжести или падения. В анамнезе у таких пациентов часто бывают указания на повторные эпизоды рефлекторной боли (люмбагии или люмбоишиалгии). Поначалу боль может быть тупой, ноющей, но она постепенно нарастает, реже сразу достигает максимальной интенсивности. Если радикулопатия вызвана грыжей диска, боль, как правило, усиливается при движении, нагуживании, подъеме тяжести, сидении в глубоком кресле, длительном пребывании в одной позе, кашле и чихании, надавливании на яремные вены и ослабевает в покое, особенно если больной лежит на здоровом боку, согнув больную ногу в коленном и тазобедренном суставах.

При осмотре спина часто фиксирована в согнутом положении. Нередко выявляется сколиоз, усиливающийся при наклоне кпереди, но пропадающий в положении лежа. Он чаще всего обусловлен сокращением квадратной мышцы поясницы. При латеральной грыже сколиоз направлен в здоровую сторону, при парамедианной – в больную. Наклон кпереди резко ограни-

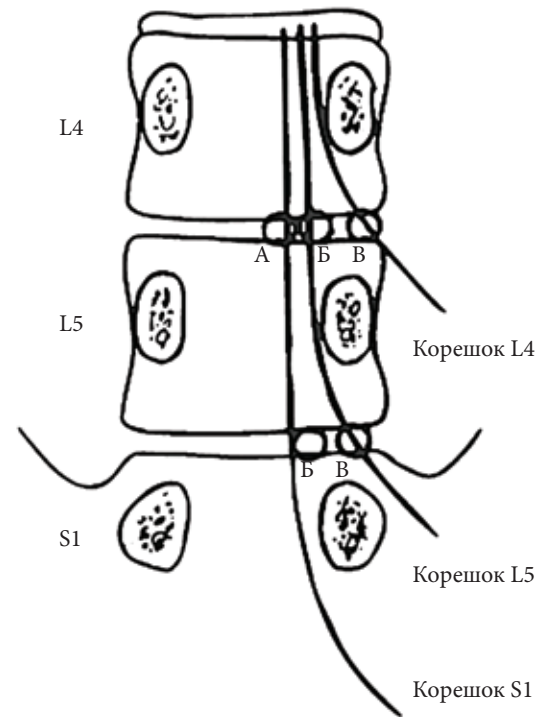


Рисунок. Грыжи межпозвоночных дисков: срединные (А), парамедианные (Б), латеральные (В) [10]

Таблица 1. Основные причины пояснично-крестцовой радикулопатии

Группа заболеваний	Заболевание
Дегенеративно-дистрофическая патология позвоночника	Грыжа межпозвоночного диска Спондилез Стеноз позвоночного канала
Инфекционные заболевания	Остеомиелит Туберкулезный спондилит Эпидуральный абсцесс Опоясывающий герпес Клещевой боррелиоз ВИЧ-инфекция
Воспалительные заболевания	Саркоидоз Васкулит
Эндокринные и метаболические расстройства	Сахарный диабет Болезнь Педжета Акромегалия
Опухоли	Невринома корешков Первичные или метастатические опухоли позвоночника Карциноматоз мозговых оболочек
Врожденные аномалии	Артериовенозные мальформации Арахноидальные и синовиальные кисты



чен и осуществляется лишь за счет тазобедренного сустава. Резко ограничен и наклон в больную сторону. Отмечается выраженное напряжение паравертебральных мышц, уменьшающееся в положении лежа. Характерны нарушение болевой, температурной, вибрационной и другой чувствительности (в том числе в виде парестезий, гиперили гипоалгезии, аллодинии, гиперпатии) в соответствующем дерматоме, снижение или выпадение сухожильных рефлексов, замыкающихся через соответствующий сегмент спинного мозга, гипотония и слабость мышц, иннервируемых данным корешком (табл. 2). Поскольку в поясничном отделе позвоночника примерно в 90% случаев грыжа диска локализуется на уровнях L4–L5 и L5–S1, в клинической практике чаще всего выявляется радикулопатия L5 (около 60% случаев) или S1 (около 30% случаев). У пожилых людей грыжи межпозвонковых дисков чаще развиваются на более высоком уровне, в связи с чем у них нередки радикулопатии L4 и L3 [5, 6, 8, 11].

Связь между пораженным корешком и локализацией грыжи зависит не только от уровня грыжи диска, но и от направления выпячивания. Грыжи поясничных дисков обычно бывают парамедианными и оказывают давление на корешок, выходящий через межпозвонковое отверстие на один уровень ниже.

Например, при грыже диска L4–L5, как правило, страдает корешок L5. Однако если грыжа того же диска будет направлена более латерально (в сторону корешкового канала), то вызовет сдавление корешка L4. Если же она будет направлена более медиально, то может приводить к сдавлению корешка S1 (рис. 1). Одновременное вовлечение двух корешков с одной стороны при грыже одного диска – редкое явление, чаще оно отмечается при грыже диска L4–L5 (в этом случае страдают корешки L5 и S1).

Типично наличие симптомов натяжения, прежде всего симптома Ласега, однако данный симптом не специфичен для радикулопатии. Вместе с тем он пригоден для оценки тяжести и динамики вертеброгенного болевого синдрома. Симптом Ласега выявляют, медленно (!) поднимая прямую ногу больного вверх, ожидая воспроизведения корешковой иррадиации боли. При вовлечении корешков L5 и S1 боль возникает или резко усиливается при подъеме ноги до 30–40°, а при последующем сгибании ноги в коленном и тазобедренном суставах она проходит (в противном случае она может быть обусловлена патологией тазобедренного сустава или имеет психогенный характер). При выполнении приема Ласега боль в пояснице и ноге может возникать также при напряжении паравертебральных мышц или зад-

них мышц бедра и голени. Чтобы подтвердить корешковую природу симптома Ласега, ногу поднимают до предела, выше которого возникает боль, а затем форсированно сгибают стопу в голеностопном суставе, что при радикулопатии вызывает корешковую иррадиацию боли. Иногда при медиальной грыже диска наблюдается перекрестный симптом Ласега, когда боль в пояснице и ноге провоцируется поднятием здоровой ноги. При вовлечении корешка L4 возможен «передний» симптом натяжения – симптом Вассермана. О его наличии можно говорить при появлении резкой боли в паховой области и по передней поверхности бедра у больного, лежащего на животе, когда врач поднимает прямую ногу пациента вверх, разгибает бедро в тазобедренном суставе либо сгибает ногу в коленном суставе.

При компрессии корешка в корешковом канале (вследствие латеральной грыжи, гипертрофии суставной фасетки или формирования остеофитов) боль часто развивается медленнее, постепенно приобретая корешковую иррадиацию (ягодица – бедро – голень – стопа), нередко сохраняется в покое, нарастает при ходьбе и пребывании в вертикальном положении, но в отличие от грыжи диска облегчается при сидении. Она не усиливается при кашле и чихании. Симптомы натяжения, как правило, не так выражены.

Таблица 2. Признаки поражения поясничных и крестцового корешков

Признак	L3	L4	L5	S1
Локализация боли	Передняя поверхность бедра и колена	Внутренняя поверхность колена и верхней части голени	Наружная поверхность ноги до первого пальца	Задняя поверхность ноги до пятого пальца и пятки
Снижение чувствительности	Передняя поверхность нижней части бедра и колена	Внутренняя поверхность колена и верхней части голени	Наружная поверхность голени и внутренняя поверхность стопы	Наружная поверхность стопы, подошва
Выпавший рефлекс	Нет	Коленный	Нет	Ахиллов
Парез	Сгибание и приведение бедра, разгибание голени	Разгибание голени, отведение бедра	Тыльное сгибание большого пальца или стопы, внутренняя ротация стопы	Подошвенное сгибание большого пальца или стопы
Возможная локализация грыжи диска	L1–L2* L2–L3** L3–L4***	L2–L3* L3–L4** L4–L5***	L3–L4* L4–L5** L5–S1***	L4–L5* L5–S1**

Указана наиболее вероятная локализация грыжи диска: \* при срединной грыже диска; \*\* при парамедианной, или медиолатеральной, грыже; \*\*\* при латеральной грыже диска.

Неврология



Наклоны вперед ограничены меньше, чем при срединной или парамедианной грыже диска, а болевые ощущения в большей степени провоцируются разгибанием и ротацией. Часто наблюдаются парестезии, реже – снижение чувствительности или мышечная слабость.

Слабость мышц при дискогенных радикулопатиях обычно бывает легкой. Но иногда на фоне резкого усиления корешковых болей может остро возникать выраженный парез стопы (парализующий ишиас). Развитие данного синдрома связывают с ишемией корешков L5 или S1, вызванной сдавлением питающих корешков сосудов (радикулоишемия). В большинстве случаев парез благополучно регрессирует в течение нескольких недель.

Острый двусторонний корешковый синдром (синдром конского хвоста) возникает редко, обычно вследствие массивной срединной (центральной) грыжи нижнепоясничного диска. Синдром проявляется быстро нарастающими двусторонними асимметричными болями в ногах, онемением и гипестезией промежности, нижним вялым парапарезом, задержкой мочеиспускания, недержанием кала. Эта клиническая ситуация требует неотложной консультации неврохирурга.

### Диагностика

Диагноз радикулопатии устанавливается прежде всего на основе характерных клинических признаков. Наличие грыжи диска, стеноза корешкового канала на соответствующем уровне или иной причины компрессии корешка может быть установлено при помощи компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако при интерпретации данных визуализации важно учитывать, что примерно у 2/3 лиц, никогда не испытывавших боли в спине, эти методы исследования выявляют те или иные изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, нередко на нескольких уровнях. В частности, у половины из этих лиц определяется равномерное симметричное выпячивание диска, у четверти –

фокальное или асимметричное выпячивание, нередко обнаруживаются также стеноз позвоночного канала, артропатия фасеточных суставов. С радикулопатией четко коррелирует лишь экструзия диска, под которой понимают крайнюю степень его выпячивания, когда длина выпячивания превышает ширину его основания [3–5, 8, 11]. Экстренное проведение КТ или МРТ показано при наличии симптомов компрессии корешков конского хвоста или вовлечения спинного мозга, а также при подозрении на инфекционное, опухолевое, воспалительное поражение позвоночника. При отсутствии признаков потенциально опасных состояний КТ или МРТ целесообразно проводить при сохранении выраженного болевого синдрома на четвертой – шестой неделе при решении вопроса о целесообразности оперативного лечения.

Данные электромиографии редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам у пациентов с радикулопатией обычно остается нормальной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, так как только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной. Если поражено более 50% двигательных аксонов, отмечается снижение амплитуды М-ответа в мышцах, иннервируемых пораженным корешком. Для вертеброгенной радикулопатии особенно характерно отсутствие F-волн при нормальной амплитуде М-ответа с соответствующей мышцей. Скорость проведения по чувствительным волокнам при радикулопатии также остается нормальной, поскольку поражение корешка (в отличие от поражения нерва или сплетения) обычно происходит проксимальнее спинномозгового ганглия. Исключение составляет радикулопатия L5. Примерно в половине случаев спинномозговой ганглий пятого поясничного корешка располагается

в спинномозговом канале и может поражаться при грыже диска, что вызывает антероградную дегенерацию аксонов спинномозговых клеток. В этом случае при стимуляции поверхностного малоберцового нерва может отсутствовать S-ответ. При игольчатой электромиографии можно выявить признаки денервации и реиннервации в мышцах, иннервируемых одним корешком. Исследование паравerteбральных мышц помогает исключить плексопатию и невропатию [21].

По показаниям проводят рентгенографию легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, экскреторную урографию, ректороманоскопию. У женщин обязателен осмотр гинеколога. Комплексное обследование может включать также клинический анализ крови и общий анализ мочи, определение содержания сахара, электролитов, азота мочевины, креатинина, кальция, фосфора, мочевой кислоты, электрофорез белков сыворотки. У мужчин измеряют уровень простатического специфического антигена.

Со временем в большинстве случаев размеры грыжи диска и признаки компрессии корешка спонтанно уменьшаются, независимо от применяемого метода консервативного лечения и возраста. Подавляющее большинство пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией выздоравливает в течение трех месяцев. Тем не менее у некоторой части пациентов восстановление происходит в течение более длительного срока (три – шесть месяцев). Если обострение длится более шести месяцев (около 15% пациентов), можно прогнозировать сохранение клинических проявлений как минимум в течение ближайших двух лет. Прогноз хуже при компрессии корешка в корешковом канале. Прогностически благоприятными факторами являются отсутствие выраженных симптомов натяжения, стеноза позвоночного канала при КТ или МРТ, активное участие пациента в реабилитационных программах, отсутствие выраженных психоэмоциональных

Неврология



нарушений и рентной установки [2, 4, 6, 11, 20, 22].

### Принципы лечения

У большинства пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией на фоне консервативной терапии удается достичь существенного ослабления и регресса болевого синдрома. Основой консервативной терапии радикулопатии, как и других видов боли в спине, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые должны применяться с первых часов развития заболевания, лучше парентерально. При интенсивных болях возможно использование трамадола в дозе до 300 мг/сут. Обязательным компонентом лечения должен быть короткий (7–14 дней) курс миорелаксантов (например, тизанидина или толперазона) [2, 23].

Кортикостероиды – наиболее эффективное средство подавления воспалительной реакции, при этом предпочтительнее их эпидуральное введение, создающее более высокую локальную концентрацию. Применение кортикостероидов вызывает существенное ослабление болевого синдрома, хотя, по-видимому, не влияет на отдаленный исход радикулопатии. Эффективность кортикостероидов выше при длительности обострения менее трех месяцев.

Вводить кортикостероиды можно на уровне пораженного сегмента (трансламинарным или трансфораминальным способом), что наиболее предпочтительно, либо через крестцово-копчиковое или первое крестцовое отверстие. Трансламинарный доступ, при котором игла вводится через паравертебральные мышцы (при парамедианном доступе) или межкостистую связку (при срединном доступе), более безопасен, чем трансфораминальный доступ, при котором игла вводится через межпозвонковое отверстие. Эпидурально рекомендуется вводить кортикостероиды, образующие депо в месте введения, например суспензию гидрокортизона (100 мг), пролонгированный препарат метилпреднизолона – Депо-

Медрол (40 мг) или Дипроспан. Кортикостероид вводят в одном шприце с местным анестетиком (например, с 0,5%-ным раствором новокаина). Объем раствора, вводимого интерламинарно, обычно составляет до 10 мл, трансфораминально – до 4 мл, в крестцово-копчиковое и первое крестцовое отверстие – до 20 мл. В зависимости от эффективности повторные инъекции проводятся с интервалом в несколько дней или недель [24]. При наличии сопутствующего миофасциального синдрома свой вклад в купирование боли могут внести блокада болезненных точек и инактивация триггерных точек. Нет достаточных оснований для применения при вертеброгенной радикулопатии диуретиков или вазоактивных препаратов. Тем не менее допустимо назначение пентоксифиллина с учетом его способности оказывать тормозящее действие на продукцию фактора некроза опухоли альфа [25].

Учитывая смешанный характер болевого синдрома, представляется перспективным воздействие не только на ноцицептивный, но и на невропатический компонент боли [26]. Тем не менее до сих пор эффективность средств, традиционно применяемых при невропатической боли, прежде всего антидепрессантов и антиконвульсантов, остается недостаточно доказанной. Лишь в единичных небольших исследованиях показано положительное влияние габапентина, топирамамата, ламотриджина [22, 27–29]. Эти средства были эффективны при раннем начале их применения. Положительный эффект может быть получен и при местном применении пластыря с лидокаином. Постельный режим часто неизбежен в остром периоде, но должен быть по возможности сведен к минимуму. При радикулопатии, как и при других вариантах боли в спине, более быстрое возвращение к повседневной активности может быть фактором, предупреждающим хронизацию боли [12]. При улучшении состояния начинают проводить лечебную гимнастику, физиотерапевтические процедуры

и приемы щадящей мануальной терапии, направленные на мобилизацию и релаксацию мышц, что может способствовать увеличению подвижности в позвоночнике. Давно известная и до сих пор популярная тракция поясничного отдела оказалась неэффективной в контролируемых исследованиях [2]. Более того, в ряде случаев она провоцирует ухудшение, так как вызывает растяжение не пораженного заблокированного сегмента (и соответственно декомпрессию корешка), а выше и ниже расположенных сегментов. Абсолютным показанием к оперативному лечению является сдавление корешков конского хвоста с парезом стопы, анестезией аногенитальной области, нарушением функций тазовых органов. Операция также необходима при нарастании неврологических симптомов, например слабости мышц. Что касается других случаев, то вопросы о целесообразности, оптимальном времени и оптимальном методе оперативного лечения остаются предметом дискуссии.

Недавние масштабные исследования показали, что хотя раннее оперативное лечение несомненно приводит к более быстрому ослаблению боли, спустя полгода, год и два года оно не имеет преимуществ по основным показателям болевого синдрома и степени инвалидизации перед консервативной терапией и не снижает риск хронизации боли [30, 31]. Кроме того, выяснилось, что сроки проведения оперативного вмешательства в целом не влияют на результат. В этой связи в неосложненных случаях вертеброгенной радикулопатии решение вопроса об оперативном лечении может быть отсрочено на шесть – восемь недель, в течение которых должна проводиться адекватная (!) консервативная терапия. Сохранение интенсивности корешкового болевого синдрома, резкое ограничение подвижности, резистентность к консервативным мероприятиям в эти сроки могут быть показаниями к оперативному вмешательству. В последние годы наряду с традиционной дискэктомией применяют более щадящие методики опе-



ративного вмешательства, такие как микродискэктомия, лазерная декомпрессия (вапоризация) межпозвонкового диска, высокочастотная абляция диска [32–34]. Например, лазерная вапоризация потенциально эффективна при радикулопатии, связанной с грыжей межпозвонкового диска при сохранении целостности фиброзного кольца, выбуханием его не более чем на треть сагиттального размера позвоночного канала (около 6 мм) и при отсутствии у пациента двигательных расстройств или симптомов компрессии корешков конского хвоста. Малоинвазивность вмешательства расширяет круг показаний к нему. Тем не менее остается неизменным принцип, что оперативному вмешательству должна предшествовать оптимальная консервативная терапия в течение не менее шести недель.

### Применение комплекса витаминов группы В

Одним из потенциальных резервов повышения эффективности консервативной терапии радикулопатии может быть применение витаминов группы В. Антиноцицептивный и противовоспалительный эффекты витаминов группы В подтверждены экспериментально на моделях химически и термически индуцируемой боли [35]. Установлено, что витамин В<sub>1</sub> самостоятельно или в комбинации с витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> способен тормозить прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов и таламуса [36]. Экспериментально обнаружено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных нейромедиаторов. Кроме того, за счет повышения синтеза протеинов под действием витаминов группы В могут создаваться условия для более успешной регенерации нервных волокон [37]. Выдвинуто также предположение, что антиноцицептивный эффект комбинированного витаминного комплекса может быть обусловлен ингибированием синтеза и/или блокиро-

ванием действия воспалительных медиаторов [38]. На лабораторных моделях боли показано, что витамины группы В способны потенцировать эффекты анальгетиков, что снижает необходимые для адекватного обезболивания дозы и длительность введения НПВС и делает лечение более безопасным [38].

Вместе с тем результаты клинических испытаний витаминов группы В при вертеброгенных болевых синдромах противоречивы. В одних исследованиях получен несомненный положительный эффект, выражающийся в более быстром купировании боли и усилении обезболивающего эффекта НПВС [39, 40]. В других работах достоверных подтверждений эффективности витаминов группы В отмечено не было [41]. Одним из факторов, объясняющих противоречивость результатов, является гетерогенность групп, на которых испытывался препарат: в них, как правило, включались пациенты с разными вариантами боли в спине. Другой недостаток проведенных исследований – их кратковременность. Таким образом, вопрос о том, влияет ли прием витаминов на долгосрочный исход радикулопатии, пока не решен.

В этой связи мы провели исследование эффективности комплекса витаминов группы В (в форме препарата Мильгамма, производитель «Вёрваг Фарма», Германия) у относительно гомогенной группы пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией [42]. Данная группа пациентов была выбрана исходя из наличия невропатического компонента боли, при котором витамины группы В, как свидетельствуют экспериментальные данные, могут быть особенно эффективными. Исследование носило проспективный характер и позволяло оценить как краткосрочный, так и долгосрочный эффект препарата. В исследование включались пациенты с умеренной или выраженной болью (оценка по десятибалльной визуальной аналоговой шкале была не менее 4 баллов) с длительностью обострения не менее одного месяца. 38 пациентов были разделены на две группы: в одной была назначена

комбинация «Мильгамма + НПВС (диклофенак)», а в другой проводилась только терапия диклофенаком. Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, длительности заболевания, длительности обострения, интенсивности болевого синдрома.

В первой группе в течение десяти дней Мильгамма вводилась внутримышечно по одной ампуле ежедневно (в одной ампуле содержится 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20 мг лидокаина). Далее пациенты переходили на пероральный прием витаминов группы В – по одному драже Мильгаммы композитум (одно драже содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина) три раза в день в течение 14 дней. Одновременно пациентам был назначен диклофенак, который в первые десять дней вводился в/м в фиксированной дозе (75 мг/сут), а далее назначался внутрь по потребности. Во второй группе лечение ограничивалось применением диклофенака, который в первые десять дней также вводился в/м в фиксированной дозе (75 мг/сут), а далее назначался внутрь по потребности. Физиотерапевтические методы, рефлексотерапия, массаж или мануальная терапия в первые 24 дня исследования не проводились. Состояние пациентов оценивалось на десятый и 24-й дни с помощью шкалы общего клинического впечатления, шкалы боли в спине, шкалы вертебрального синдрома, шкалы невропатической боли. Кроме того, через три и шесть месяцев проводилось телефонное интервью с помощью специально разработанного опросника.

К концу первой фазы исследования (24-й день) отмечены достоверные различия в пользу комбинации Мильгаммы с диклофенаком. Снижение суммарной оценки по шкале боли в спине по сравнению с исходным уровнем при комбинированной терапии составило 49 против 43% в группе сравнения, в которой вводился только диклофенак. На фоне комбинированной терапии отмечено более быстрое

Неврология



снижение по следующим пунктам шкалы боли в спине: спонтанная боль в ногах, ограничение способности к передвижению и повседневная активность. Только на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились по сравнению с исходным уровнем такие характеристики боли, как интенсивность, острота, повысилась ее переносимость. Кроме того, отмечено более значительное увеличение угла подъема выпрямленной ноги, а также способности удерживать на весу обе ноги.

По данным шкалы общего клинического впечатления на фоне применения комбинированной терапии значительный эффект отмечен у 25% пациентов (против 10% в группе сравнения), удовлетворительный (умеренный) эффект – у 41% пациентов (против 24%), минимальное улучшение – у 17% (против 41%), отсутствие улучшения – у 17% (против 25% в группе сравнения). На эффективность

терапии не влияли возраст, исходная интенсивность и длительность боли, наличие симптомов выпадения, выраженность вертебрального синдрома.

Как показало телефонное интервью, спустя три месяца болевой синдром в пояснице и/или ноге отсутствовал или расценивался как минимальный у 63% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, и у 50% пациентов, получавших только диклофенак. У 19% пациентов первой группы и 36% пациентов второй группы сохранились выраженный болевой синдром и ограничение двигательной активности. Трём пациентам первой группы и двум пациентам второй группы в связи со стойким интенсивным болевым синдромом проведено оперативное вмешательство. Опрос пациентов через шесть месяцев не выявил достоверных различий между группами ни по частоте, ни по средней интенсивности основных клинических проявлений

радикулопатии. В ходе исследования отмечена высокая безопасность Мильгаммы.

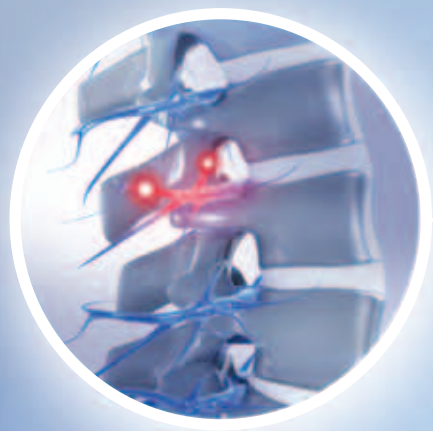
Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплекс витаминов группы В (в составе препарата Мильгамма) может потенцировать обезболивающий эффект НПВС и способствовать более быстрому регрессу болевого синдрома при вертеброгенной радикулопатии, эффективно воздействуя на невропатический компонент боли. При этом проведение после десятидневного курса Мильгаммы (внутримышечно) 14-дневного курса перорального приема драже Мильгамма композитум может способствовать более полному проявлению терапевтического потенциала препарата не только в краткосрочной, но и в среднесрочной перспективе. Таким образом, включение комплекса витаминов группы В в виде препарата Мильгамма может повышать эффективность консервативной терапии радикулопатии. \*

## Литература

1. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях // *Болезни нервной системы* / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. М.: Медицина, 2001. С. 293–316.
2. Bogduk N., McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
3. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению боли в спине. М., 2006.
4. Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение // *Русский медицинский журнал*. 2004. № 10. С. 581–584.
5. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
6. Johnson E.W., Fletcher F.R. Lumbosacral radiculopathy: review of 100 consecutive cases // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1981. Vol. 62. № 7. P. 321–323.
7. Rathwell J. Rational use of interventional modalities for the treatment of pain of spinal origin // *Pain 2008-Updated review*. Seattle: IASP press, 2008. P. 329–338.
8. Stafford M.A., Peng P., Hill D.A. Sciatica: a review of history, epidemiology, pathogenesis, and the role of epidural steroid injection in management // *Br. J. Anaesth.* 2007. Vol. 99. № 4. P. 461–473.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6. № 8. С. 547–554.
10. Бразис П.У., Мэсдью Дж.К., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии / пер. с англ., под общ. ред. О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
11. Tarulli A.W. Lumbosacral radiculopathy // *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 387–405.
12. Waddell G. The back pain revolution. Edinburg: Churchill Livingstone, 2004.
13. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. С. 30–145.
14. Осна А.И., Путинцева Л.С., Атучина С.И. Аутоиммунные реакции в патогенезе остеохондроза позвоночника // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1970. № 11. С. 1621–1625.
15. Olmarker K., Myers R. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion // *Pain*. 1998. Vol. 78. № 2. P. 99–105.
16. Nygaard O.P., Mellgren S.I., Osterud B. The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation // *Spine*. 1997. Vol. 22. № 21. P. 2484–2488.
17. Brisby H., Olmarker K., Rosengren L. et al. Markers of nerve tissue injury in the cerebrospinal fluid in patients with lumbar disc herniation and sciatica // *Spine*. 1999. Vol. 24. № 8. P. 742–746.
18. Zhang J.M., Munir M. Radicular low back pain: what have we learned from recent animal research? // *Anesthesiology*. 2008. Vol. 108. № 1. P. 5–6.
19. Baron R., Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept // *Orthopade*. 2004. Vol. 33. № 5. P. 568–575.



# Боль в спине и шее?



Повреждение нервных волокон — причина болей в спине и шее

## Лечить, а не просто снимать СИМПТОМЫ

### Мильгамма®

- Уменьшает боль<sup>1</sup>
- Терапевтическая эффективность подтверждена многочисленными исследованиями<sup>2</sup>
- Безболезненные инъекции



Рег. уд.: П № 012551/02 от 26.09.11

### Мильгамма® композитум

- Способствует восстановлению нервных волокон<sup>3</sup>
- Уменьшает вероятность повторных приступов боли
- Восстанавливает физическую активность<sup>4</sup>



Рег. уд.: П № 012551/01 от 30.12.2011



1. Камчатнов П.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине // Практическому неврологу. — 2011. — Т.1. — №39. — с.120–122.  
2. Beltramo et al., 2009, Hammes et al., 2003, Rabbani et al., 2009, Stirban et al., 2004, Both A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G., 1996. European Review for medical and pharmacological sciences 2000;4: 53-58. Vitamins B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study G.L. Mauro, U. Martorana, Italy; Левин О.С. «Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной ПКР», Журнал неврологии и психиатрии, №10, 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминов группы В: новые анальгетики», журнал РМЖ 116 (спецвыпуск); Левин О.С., Макотрова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия // Журнал «Человек и лекарство-Казахстан», №8 (24), 2013. Инструкция по медицинскому применению препарата Мильгамма от 15.09.2014 г.  
3. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice// Eur J Pharmacol. — 2001. — 421. — P.157–164.  
4. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — 10. — с.30–35.

Информация предназначена для медицинских работников



20. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. № 18. P. 1630–1635.
21. Levin K.H. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy // *Neurol. Clin.* 2002. Vol. 20. № 2. P. 397–421.
22. Saal J.A. Natural history and nonoperative treatment of lumbar disc herniation // *Spine*. 1996. Vol. 21. № 24. Suppl. P. 2–9.
23. Khan T.A., Ahmad A., Haider I.Z. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin-B complex compared with diclofenac alone // *Professional Med. J.* 2008. Vol. 15. № 4. P. 440–444.
24. Armon C., Argoff C., Samuels J. et al. Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2007. Vol. 68. № 10. P. 723–729.
25. Cohen P., Wenzell D., Hurley R. et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy // *Anesthesiology*. 2007. Vol. 107. № 1. P. 99–105.
26. Chang V., Gonzalez P., Akuthota V. Evidence-informed management of chronic low back pain with adjunctive analgetics // *Spine J.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 21–27.
27. Rosenberg J.M., Harrell C., Ristic H. et al. The effect of gabapentin on neuropathic pain // *Clin. J. Pain.* 1997. Vol. 13. № 3. P. 251–255.
28. Eisenberg E., Damunni G., Hoffer E. et al. Lamotrigine for intractable sciatica: correlation between dose, plasma concentration and analgesia // *Eur. J. Pain.* 2003. Vol. 7. № 6. P. 485–491.
29. Khoromi S., Patsalides A., Parada S. et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain // *J. Pain.* 2005. Vol. 6. № 12. P. 829–836.
30. Peul W.C., van den Hout W.B., Brand R. et al. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation: two year results of a randomised controlled trial // *BMJ*. 2008. Vol. 336. № 7657. P. 1355–1358.
31. Weinstein J.N., Tosteson T.D., Lurie J.D. et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial // *JAMA*. 2006. Vol. 296. № 20. P. 2441–2450.
32. Певзнер К.Б., Гельфенбейн М.С., Васильев С.А. Микродискэктомия в лечении дискогенного радикулита // *Нейрохирургия*. 1999. № 3. С. 59–64.
33. Samartzis D., Shen F.H., Perez-Cruet M.J., Anderson D.G. Minimally invasive spine surgery: a historical perspective // *Orthop. Clin. North Am.* 2007. Vol. 38. № 3. P. 305–326.
34. Zhou Y., Abdi S. Diagnosis and minimally invasive treatment of lumbar discogenic pain – a review of the literature // *Clin. J. Pain.* 2006. Vol. 22. № 5. P. 468–481.
35. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.
36. Fu Q.G., Carstens E., Stelzer B., Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat // *Neurosci. Lett.* 1988. Vol. 95. № 1–3. P. 192–197.
37. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // *Pain*. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 266–277.
38. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test // *Neurosci. Lett.* 1989. Vol. 101. № 1. P. 95–100.
39. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. С. 35–39.
40. Bromm K., Herrmann W.M., Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. 1995. Vol. 31. № 3. P. 156–165.
41. Dordain G., Aumaitre O., Eschaliere A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature // *Acta. Neurol. Belg.* 1984. Vol. 84. № 1. P. 5–11.
42. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. № 10. С. 30–35.

### Vertebrogenic Lumbosacral Radiculopathy: Modern Approaches to Diagnostics and Treatment

O.S. Levin

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

*Epidemiological data, mechanisms of development, diagnostic and curative methods of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy are presented in the paper. Opportunities for treatment of this disease are considered based on the clinical study evaluating long-term efficacy of combined drugs containing group B vitamins. It is noted that group B vitamins may potentiate analgesic effect of non-steroid anti-inflammatory drugs and contribute to faster regression of pain syndrome by effectively acting on neuropathic component of the pain sensation, thereby increasing efficacy of conservative therapy.*

**Key words:** pain syndrome, lumbosacral radiculopathy, group B vitamins



АЛКОГОЛЬ, АЛКОГОЛИЗМ  
и ПОСЛЕДСТВИЯ

26 сентября 2015 г.

г. Москва

**Междисциплинарная конференция, освящающая  
современные взгляды на алкогольную болезнь печени**

- **Патогенез и генетические аспекты**
- **Новейшие лечебные алгоритмы, основанные  
на доказательной медицине**
- **Взгляд специалистов смежных специальностей  
(психиатров, наркологов): патогенез и лечение  
алкогольной зависимости, Корсаковского  
синдрома, энцефалопатии Вернике, острого  
алкогольного психоза и др.**

**Подробнее на сайте [WWW.RSLS.RU](http://WWW.RSLS.RU)**



# НО-ассоциированный НПВП: новые возможности минимизации осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

И.Г. Пахомова

Адрес для переписки: Инна Григорьевна Пахомова, [raxhomova-inna@yandex.ru](mailto:raxhomova-inna@yandex.ru)

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее востребованным препаратам во всем мире и используются в лечении многих воспалительных заболеваний. Однако применение НПВП ограничивает высокая частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно желудка. Создание нового класса НПВП – селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 – не решило проблему гастротоксичности у пациентов, имеющих факторы риска развития данной патологии, хотя и уменьшило частоту развития осложнений. Альтернативным подходом является использование NO (оксид азота)-ассоциированных НПВП.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастротоксичность, NO-ассоциированные НПВП, защита слизистой оболочки желудка

Общеизвестно, что наиболее востребованными лекарствами являются обезболивающие и противовоспалительные препараты. Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, миалгии относятся к самым частым причинам обращения за медицинской помощью. Лечение острых болей подразумевает применение четырех

основных классов препаратов: простых и комбинированных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиатов. Существует ряд базовых требований к болеутоляющим средствам:

- универсальность, то есть эффективность при острой и хронической боли, вызванной стимулами различной природы;
- безопасность назначения разным категориям больных, в том числе пожилым и лицам

с функциональными расстройствами печени и почек;

- медленное развитие толерантности при длительном применении;
- низкий наркотический потенциал (слабая вероятность формирования лекарственной зависимости);
- незначительное взаимодействие с другими препаратами;
- наличие разнообразных лекарственных форм и путей введения.

Необходимость длительно (на протяжении многих месяцев или лет) поддерживать анальгетический эффект при патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с хронической болью не позволяет использовать опиаты ввиду вызываемых ими побочных действий. Кроме того, данные лекарственные средства не влияют на механизмы воспаления. Эффективной и патогенетически обоснованной терапией острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления, является применение НПВП. Так, обезболивающее действие НПВП сопоставимо с таковым парацетамола (целекоксиб 200 мг/сут и па-



рацетамол 4 г/сут) [1] и трамадола (целексиксид 200 мг/сут и трамадол 100–300 мг/сут) [2].

НПВП традиционно и широко используются в ревматологической, неврологической, травматологической практике. За последние годы арсенал НПВП пополнился значительным числом новых лекарств, причем постоянно ведутся поиск и разработка препаратов, сочетающих высокую эффективность с улучшенной переносимостью.

На сегодняшний день НПВП являются удобным инструментом для врача-клинициста, позволяющим добиться облегчения страданий пациента и улучшения его качества жизни. Однако зачастую эти препараты применяются без назначения и контроля врача, что обусловлено безрецептурным доступом и навязчивой рекламой. В этих условиях, к сожалению, неумелое использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента нередко оборачивается не только разочарованием в эффективности этого класса средств, но и развитием опасных, угрожающих жизни осложнений.

Хорошо изучены как клинические, так и патоморфологические особенности НПВП-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, где сосредоточена высокая плотность рецепторов простагландинов. Согласно общепризнанной концепции, системные побочные эффекты НПВП связаны с блокадой фермента циклооксигеназы 1, обеспечивающего синтез гастропротективных простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты, что ведет к эрозивно-язвенным поражениям слизистой оболочки, а порой и таким деструктивным осложнениям, как кровотечение и перфорация [3].

Другими факторами негативно воздействия НПВП считают уменьшение агрегации тромбоцитов, микроциркуляторные нарушения, блокаду NO-синтетазы

и ферментных систем митохондриальной клетки слизистой оболочки, усиление клеточного апоптоза, нарушение репаративных процессов вследствие блокады циклооксигеназы 2 и др. Кроме того, вследствие блокады циклооксигеназы повышается уровень предшественников простагландинов, которые являются субстратом для 5-липооксигеназы. Данный фермент катализирует образование лейкотриенов – потенциальных медиаторов воспаления. Лейкотриены в свою очередь вызывают активацию лейкоцитов, способствуют их проникновению через сосудистый эндотелий и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов [4]. На фоне приема НПВП отмечается ухудшение капиллярного кровотока в подслизистом слое стенки желудка. Это, по всей видимости, связано с нарушением тканевой регуляции кровотока, вызванным не только уменьшением концентрации простагландинов, но и блокадой NO-синтетазы, которая потенцирует повреждение слизистой оболочки желудка. Имеются данные, что снижение кровотока в слизистой оболочке желудка на фоне приема НПВП коррелирует с выраженностью ее повреждения [5].

Вместе с тем развитие неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного лечения НПВП, может отмечаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) существенно (примерно в два раза) увеличивает вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [6]. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов. Ситуация может усугубляться наличием гастроэзофагеально-

го рефлюкса или предпосылок к его появлению, которые способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита. Немаловажно, что в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда носят бессимптомный характер, НПВП-ассоциированному эзофагиту зачастую сопутствует выраженная клиническая симптоматика, эквивалентная проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В последние годы особую актуальность приобретает проблема НПВП-индуцированных поражений кишечника, которые встречаются значительно чаще, чем принято считать. Причем уровень смертности от кровотечений из нижних отделов пищеварительного тракта вследствие приема НПВП достигает 5,3%. С учетом востребованности этих препаратов частота поражений кишечника, вызванных применением НПВП, будет только возрастать [7].

Механизмы ассоциированного с НПВП повреждения кишечника отличаются от таковых в верхних отделах ЖКТ. Они включают в себя прямое поражение слизистой (особенно актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов), повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия (связей) между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот), а также нейтрофильную активацию. Негативное влияние НПВП на энтероциты определяется снижением синтеза простагландинов и простаглицлина, блокадой ферментных систем митохондрий, нарушением микроциркуляции вследствие блокады NO-синтетазы и др. Пусковой ролью в НПВП-опосредованном повреждении тонкой кишки может играть транслокация кишечной микрофлоры в слизистую

Неврология



оболочку. Риск развития патологии тонкой кишки возрастает при наличии дивертикулов, а также хронических воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита и болезни Крона.

Нельзя не отметить и то, что на частоту развития побочных эффектов практически не влияет форма выпуска препарата, поскольку, всасываясь в кровь, НПВП оказывают системное негативное влияние на слизистую ЖКТ.

Именно торможение активности циклооксигеназы 1 во многом определяет гастротоксические эффекты традиционных (неселективных) НПВП. С целью минимизации негативного влияния на ЖКТ были созданы и внедрены в медицинскую практику НПВП с преимущественным влиянием на циклооксигеназу 2 (мелоксикам и нимесулид) и НПВП, обладающие способностью селективно ингибировать циклооксигеназу 2 (коксибы). Однако публикации в средствах массовой информации о способности коксибов провоцировать сердечно-сосудистые осложнения, особенно у лиц, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы (большинство среди которых пациенты пожилого возраста), существенно ограничили использование данных препаратов [8]. Необходимость же применения антитромботических средств, таких как аспирин в низких дозах, у пациентов с сердечно-сосудистым риском фактически сводит на нет «безопасность» селектив-

ных НПВП в отношении ЖКТ. Так, в исследовании CLASS было показано, что частота развития ЖКТ-кровотечений и перфораций язв у больных, принимавших цекококсиб совместно с антиагрегантными дозами аспирина, и у пациентов, получавших классические НПВП (ибупрофен и диклофенак), практически не различалась – 2,01 и 2,12% соответственно [9].

Данное обстоятельство предопределило взгляд практикующего врача на возможность вернуться к неселективным НПВП, назначая также при наличии факторов риска развития поврежденной ЖКТ гастропротективную терапию. Вместе с тем пациент не всегда способен соблюдать режим приема лекарственных средств, особенно если из-за полиморбидной симптоматики он вынужден принимать большое количество препаратов, в том числе если ему назначена длительная обезболивающая и противовоспалительная терапия, что в клинической практике встречается достаточно часто. Точка зрения врачей о профилактике гастротоксического риска минимальными дозами НПВП короткими курсами не всегда рациональна. Так, назначение НПВП в постоянном и длительном (не менее шести месяцев) режиме при остеоартрозе не только эффективно купирует симптомы, но и минимизирует частоту рецидивов [10].

Учитывая вышесказанное, активный научный поиск и создание лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать циклооксигеназу 2, актуальны и необходимы. Вместе с тем попытки разработать новые, улучшенные препараты из группы НПВП пока не привели к революционным результатам. Например, не получил популярность препарат лекофелон – комбинированный ингибитор циклооксигеназы 2 и липооксигеназы (последняя, как известно, наряду с циклооксигеназой принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты). Хотя предполагалось, что

двойной механизм противовоспалительного действия будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии [11].

Альтернативой является применение NO (оксид азота)-ассоциированных НПВП. NO-НПВП представляют собой новый класс соединений – производных обычных НПВП, которые были изменены путем добавления к ним молекулы NO [12]. Однако, например, напроксинод – напроксен, содержащий донатор NO-группы, несмотря на успешно проведенные клинические испытания, так и не получил распространения в клинической практике.

Вместе с тем физиологические эффекты NO хорошо изучены и многогранны, в том числе в отношении ЖКТ [13, 14]. Известно, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами. К основным защитным эффектам NO относятся стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, немаловажна роль NO в обеспечении моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник. В частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

Общеизвестно, что чувствительные терминалы в ЖКТ выполняют не только афферентную, но и местную эффекторную функцию. За последние годы накоплено достаточно доказательств в пользу роли местной эффекторной функции чувствительных нервных окончаний в регуляции кровотока, проницаемости сосудов, трофических и иммунных процессов, активности вегетативных ганглиев и гладких мышц ЖКТ [15]. При этом в составе первичных афферентов наряду с большим числом нейрпептидов содержится капсаицин, важное значение в действии которого придается ванилиновой

Согласно результатам экспериментов, амтолметин гуацил (Найзилат), в отличие от неселективных НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений при внутривенном введении в дозах, в шесть раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления



группе (следовательно, название рецепторов – капсаициновые (ванилоидные)). Необходимо особо подчеркнуть селективность действия капсаицина, который избирательно влияет в большей степени на чувствительные тонкие немиелинизированные С-волокна и частично на тонкие миелинизированные ноцицептивные А-дельта-волокна. При этом капсаицин не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Кроме того, ванилоидные (капсаициновые) рецепторы рассматриваются сейчас как интеграторы болевых и ион-водородных стимулов. Важно подчеркнуть, что действие капсаицина зависит от дозы и длительности экспозиции. Так, низкие дозы капсаицина активируют чувствительные терминали, что приводит к релингу нейротрансмиттеров, часть из которых способна резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие. Увеличение дозы и/или длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом.

Физиологические эффекты активации капсаицин-чувствительных нервных окончаний определяются релингом нейропептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида – одного из самых мощных вазодилаторов [16]. Вышеописанные эффекты NO и механизм действия капсаициновых рецепторов легли в основу создания еще одного НПВП – амтолметина гуацила (АМГ). Данный препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом (в отличие от напроксена, когда к напроксену была добавлена молекула NO).

АМГ ингибирует биосинтез простагландинов, но одновременно с этим оказывает прямое защитное действие на стенку желудка

за счет стимуляции высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, а также стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), что приводит к увеличению продукции NO, защищающего стенку желудка от разрушения [17]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме препарата натощак. Согласно результатам экспериментальных исследований на крысах, АМГ, в отличие от неселективных НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в шесть раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [18].

Был выполнен метаанализ рандомизированных клинических исследований относительно переносимости НПВП в ходе лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и патогенетически связанных с ними заболеваний. Проводилось сравнение АМГ, диклофенака, толметина, индометацина, напроксена, ибупрофена, дифлунисала и флурбипрофена. Частота возникновения нежелательных реакций и случаев раннего прекращения лечения была значительно ниже у пациентов, которые принимали АМГ [17]. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП, отношение шансов составило 0,3 (95% ДИ 0,1–0,7) для тяжелого поражения и 0,1 (95% ДИ 0,1–0,4) для среднего и тяжелого поражения. Можно также отметить, что АМГ продемонстрировал гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП [19].

Клиническое многоцентровое исследование по сравнительной

оценке эффективности и безопасности АМГ и целекоксиба у пациентов с ревматоидным артритом (n = 235, из них 180 закончили исследование) продемонстрировало сопоставимую терапевтическую эффективность и безопасность для ЖКТ данных НПВП (курс лечения 24 недели) [20]. При этом нежелательные явления со стороны ЖКТ, связанные с терапией НПВП, отмечались у 21,2% пациентов, принимавших АМГ, и у 26,5% пациентов, получавших целекоксиб.

В отличие от селективных ингибиторов циклооксигеназы 2, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов, АМГ обладает антитромбоцитарной активностью *in vitro* и *ex vivo*, сравнимой с действием аспирина [21]. Благодаря этому фармакологическому эффекту данный лекарственный препарат (в России АМГ зарегистрирован под названием Найзилат) в большей степени, чем селективный ингибитор циклооксигеназы 2, подходит для пациентов с одним сердечно-сосудистым фактором риска или более. Особенно важно подчеркнуть возможность длительного (согласно инструкции), до шести месяцев, приема Найзилата.

Учитывая тот факт, что одним из важных механизмов НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки кишечника является подавление синтеза не только простагландинов, но и NO, применение АМГ может быть также более безопасным по сравнению с классическими НПВП.

### Заключение

Принимая во внимание столь часто встречающиеся побочные эффекты от приема НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ, важно сделать выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. При этом следует подчеркнуть, что успех и безопасность любой терапии зависят от учета индивидуальных особенностей пациента, а также от обоснованного и рационального под-

Неврология



## Литература

1. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 8. P. 931–939.
2. DeLemos B.P., Xiang J., Benson C. et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial // *Am. J. Ther.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 216–226.
3. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // *J. Physiol. Pharmacol.* 2000. Vol. 51. № 4. Pt. 1. P. 573–586.
4. Rainsford K. Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage // *Agents Actions.* 1993. Vol. 39. Spec. No. P. 24–26.
5. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. The mechanism of action of amolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 387. № 2. P. 233–244.
6. Bigard M.A., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004. Spec. No 3. P. 58–61.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-пресс, 2009.
8. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.
9. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 10. P. 1247–1255.
10. Strand V., Simon L.S., Dougados M. et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 12. P. 2625–2634.
11. Singh V.P., Patil C.S., Kulkarni S.K. Effect of licofelone against NSAIDs-induced gastrointestinal ulceration and inflammation // *Indian J. Exp. Biol.* 2005. Vol. 43. № 3. P. 247–253.
12. Fiorucci S., Distrutti E. COXIBs, CINODs and H<sub>2</sub>S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18. № 23. P. 3494–3505.
13. Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // *Клиническая медицина.* 1997. № 4. С. 18–21.
14. Konturek S., Konturek P. Role of nitric oxide in the digestive systems // *Digestion.* 1995. Vol. 56. № 1. P. 1–13.
15. Holzer P., Maggi C.A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons // *Neuroscience.* 1998. Vol. 86. № 2. P. 389–398.
16. Поленов С.А., Дворецкий Д.П., Чернявская Г.В. Вазомоторные эффекты нейропептидов // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 1995. Т. 81. № 6. С. 29–47.
17. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. Metanalysis of the tolerability of amolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs // *Clin. Drug Invest.* 1999. Vol. 17. № 2. P. 89–96.
18. Bertaccini G., Coruzzi G. Amolmetin guacyl: a new anti-inflammatory drug devoid of gastrolesive properties. Naunyn-Schmiedeberg's // *Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 358. Suppl. 1. P. R366.
19. Pisano C., Grandi D., Morini G. et al. Gastro-sparing effect of new anti-inflammatory drug amolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. № 4. P. 713–724.
20. Jajić Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23. № 6. P. 809–818.
21. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of amolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneimittelforschung.* 2001. Vol. 51. № 9. P. 737–742.

### NO-Releasing Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs: New Opportunities for Minimizing a Risk Coupled with Gastrointestinal Tract

I.G. Pakhomova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Inna Grigoryevna Pakhomova, pakhomova-inna@yandex.ru

*Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belong to the most popular drugs worldwide, which are used in treatment of many inflammatory diseases. However, use of NSAIDs is limited due to the high incidence of adverse reactions coupled with gastro-intestinal tract, especially with the stomach. Development of new class NSAIDs such as cyclooxygenase-2 inhibitors did not solve a problem of in patients at high risk gastrotoxicity, albeit it lowered incidence of developing complications. In this case, administration of NO (nitric oxide)-NSAIDs represents an alternative approach.*

**Key words:** non-steroid anti-inflammatory drugs, gastrotoxicity, NO-associated NSAIDs, protection of gastric mucosa



# ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА





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

## Диабетическая полиневропатия: от многообразия клинических форм к лечению

Л.Т. Ахмеджанова

Адрес для переписки: Луиза Талгатовна Ахмеджанова, luiziana78@mail.ru

*Диабетическая полиневропатия – одно из самых частых осложнений сахарного диабета – значительно снижает качество жизни пациентов. Кардиальная автономная диабетическая полиневропатия представляет собой нарушение вегетативной иннервации сердца и сосудов и сопряжена с более высоким уровнем смертности по сравнению с пациентами без нее. Диабетическая энцефалопатия как проявление неврологических осложнений сахарного диабета со стороны центральной нервной системы сопровождается нарушениями внимания, памяти и имеет сложный патогенез, включающий нейродегенеративные механизмы. Лечение диабетической полиневропатии направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, улучшение функций периферических нервов, уменьшение болевого синдрома и профилактику поздних осложнений сахарного диабета.*

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, кардиальная автономная диабетическая полиневропатия, диабетическая энцефалопатия, патогенетическая терапия, альфа-липовая кислота

### Введение

Во всем мире неуклонно растет число пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). Недаром СД называют неинфекционной эпидемией – в популяции людей европейского происхождения частота СД 2 типа составляет 3–15%. В России на долю больных СД приходится 3% от общего числа населения [1]. Увеличение частоты СД ведет к возрастанию численности пациентов с различными его осложнениями: диабетической ретинопатией, нефропатией, полиневропатией.

Одним из самых распространенных и инвалидизирующих осложнений СД является клиническое или субклиническое поражение периферических нервов у пациен-

тов – диабетическая полиневропатия (ДПН), которая нередко развивается на раннем этапе СД или на стадии предиабета. ДПН, ассоциированная с СД, представляет собой комплексное заболевание с широким спектром клинических симптомов, обусловленных вовлечением тонких и толстых нервных волокон. Согласно результатам анкетирования пациентов с СД, именно ДПН занимает первое место по значимости и влиянию на качество жизни среди всех осложнений СД [2].

Следует отметить, что полиневропатический синдром у пациента с СД может иметь и другую природу, например, токсическую (при злоупотреблении алкоголем), дизиммун-

ную, развиваться на фоне гипотиреоза или дефицита витамина В<sub>12</sub>.

### Классификация и основные клинические формы диабетической полиневропатии

Классификация Р.Томас

На сегодняшний день предложено несколько классификаций диабетической полиневропатии. Наиболее известной, отражающей все многообразие клинических форм ДПН, считается классификация Р.Томас [3]:

1. Полиневропатия при нарушении толерантности к глюкозе, или гипергликемическая полиневропатия.
2. Генерализованные полиневропатии:
  - сенсомоторная полиневропатия;
  - острая болевая полиневропатия;
  - автономная;
  - острая моторная полиневропатия.
3. Фокальные и мультифокальные невропатии:
  - краниальные невропатии;
  - тораколумбальная радикулопатия;
  - люмбосакральные радикулоплексопатии (синдром Брунса – Гарланда).
4. Диабетическая полиневропатия, ассоциированная с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией.
5. Гипогликемическая полиневропатия.

### Сенсомоторная полиневропатия

Дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия представляет собой наиболее распространен-



ный вариант ДПН и характеризуется такими симптомами, как жжение, покалывание, онемение в стопах, болезненные судороги икрожных мышц. При неврологическом осмотре определяется снижение различных видов чувствительности в дистальных отделах ног, снижение или выпадение ахилловых рефлексов. Эта форма ДПН развивается постепенно, имеет медленно прогрессирующее течение.

В зависимости от поражения тонких или толстых нервных волокон клиническая картина ДПН может различаться [4]. Поражение толстых миелинизированных нервных волокон приводит к нарушению равновесия, развитию неустойчивости пациентов при ходьбе, что увеличивает вероятность падений [5]. Так, больные СД с ДПН в 15 раз чаще, чем пациенты с СД, но без ДПН, получают различные повреждения при ходьбе [5]. Неустойчивость при ходьбе и падения пациентов с ДПН имеют несколько причин:

- снижение глубокой чувствительности в ногах с развитием сенситивной атаксии;
- лобная атаксия как проявление сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии;
- кардиальная автономная невропатия на поздней стадии с развитием ортостатической или постпрандиальной гипотензии.

### **Фокальные и мультифокальные формы диабетической полиневропатии**

При СД нередко отмечается поражение нервов рук в виде туннельных невропатий. Чаще всего (22% при СД 1 типа и 46% при СД 2 типа) страдает срединный нерв на уровне запястья [6]. Пациенты жалуются на онемение, покалывание и боли в первом – четвертом пальцах, как правило, правой кисти, усиливающиеся при физической нагрузке и в ночное время. При прогрессировании заболевания к чувствительным симптомам присоединяются мышечная слабость и похудание мышц тенара. Невропатия срединного нерва (клиническая или субклиническая) может быть ранним симптомом ДПН, когда еще отсут-

ствуют проявления дистальной симметричной ДПН [6]. Кроме поражения срединного нерва также может быть затронут локтевой нерв на уровне локтя.

Наряду с повреждением нервов рук пациенты с СД нередко отмечают онемение и боли по передне-наружной поверхности бедра, что свидетельствует об ущемлении наружного кожного нерва бедра в области пупартовой связки. Симптомы дистальной ДПН в стопах могут быть смешанными, связанными как с дистальной симметричной ДПН, так и с синдромом тарзального канала с ущемлением большеберцового нерва в пяточном канале.

К мультифокальным формам ДПН относится проксимальная диабетическая амиотрофия (синдром Брунса – Гарланда, пояснично-крестцовая радикулопатия). Данная форма полиневропатии характеризуется острым началом в виде интенсивных болей в пояснице и передне-наружной поверхности бедра чаще с одной стороны. Болевой синдром усиливается во сне. Через несколько дней или недель развиваются слабость мышц бедра и мышечные гипотрофии, наблюдается снижение коленного рефлекса. Чувствительные нарушения непостоянные и присутствуют в виде гипестезии по корешковому типу в области бедра. Проксимальная диабетическая амиотрофия может наблюдаться в начале СД или даже предшествовать этому диагнозу, не зависит от степени компенсации СД. Дистальная диабетическая полиневропатия часто сопутствует данной форме невропатии. В основе патогенеза проксимальной диабетической амиотрофии лежат аутоиммунные механизмы, приводящие к микроваскулиту сосудов и ишемии нервов [3, 7, 8]. По этой причине патогенетически оправданно назначение данным пациентам внутривенного введения кортикостероидов.

### **Диабетическая автономная полиневропатия**

Наряду с «видимыми» симптомами, которые беспокоят больных и заставляют обращаться за медицинской помощью, при СД практически

всегда наблюдается поражение вегетативной (автономной) нервной системы различной степени тяжести. Данная форма полиневропатии называется «диабетическая вегетативная, или автономная, полиневропатия (ДАН)» и представляет собой заболевание вегетативной нервной системы у пациентов с клинически выраженным СД или с метаболическими расстройствами, обусловленными доклинической стадией этого заболевания. При ДАН может наблюдаться поражение любого отдела вегетативной нервной системы, иннервирующего органы сердечно-сосудистой, мочеполовой, дыхательной (синдром апноэ во сне) систем, желудочно-кишечного тракта и др. [9]. Наиболее грозной и опасной для жизни формой является кардиальная автономная невропатия (КАН) – нарушение вегетативной иннервации сердца и сосудов. По данным шестилетнего наблюдения за пациентами, страдающими СД, уровень смертности среди пациентов с СД и КАН составил 29% в сравнении с 6% среди пациентов с СД и без КАН [10].

Коварство поражения сердца и сосудов при СД заключается в том, что длительное время КАН может протекать бессимптомно. К факторам риска развития КАН относятся длительность СД, плохой контроль уровня глюкозы в крови, артериальная гипертензия, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови, возраст, наличие диабетической ретинопатии и нефропатии, курение [3]. Один из первых симптомов поражения сердца у пациентов с СД – тахикардия покоя, когда пульс учащается до 90 и более ударов в минуту. По мере прогрессирования КАН у пациентов появляется так называемый фиксированный пульс, когда при физической нагрузке пульс не учащается, как у здоровых людей. Пожалуй, самый опасный симптом КАН – безболевая ишемия миокарда с развитием «немного» инфаркта миокарда, который при несвоевременном оказании медицинской помощи может привести к летальному исходу.

Гипертоническая болезнь – самая частая сопутствующая патология

Неврология



у пациентов с СД. Является ли это совпадением, или между гипертонической болезнью и СД имеется определенная взаимосвязь? Оказывается, диабетическая КАН – один из механизмов, приводящих к развитию гипертонической болезни. Более того, гипертоническая болезнь и КАН взаимно ухудшают течение друг друга. Так, у пациентов с КАН в ночное время резко повышается артериальное давление или, наоборот, не отмечается снижения артериального давления, характерного для ночного времени суток. Эти факторы увеличивают вероятность развития инсульта и инфаркта миокарда [9, 11]. По этой причине пациенты, страдающие гипертонической болезнью и СД, входят в группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В предотвращении тяжелых последствий КАН важную роль играет ранняя диагностика, главная цель которой – как можно быстрее начать патогенетическое лечение. В диагностике используются специальные диагностические тесты:

- проба с глубоким дыханием (изменение частоты сердечных сокращений при дыхании с частотой шесть раз в минуту);
- тест Вальсальвы;
- тест Шелонга (ортостатическая проба);

- тест «30:15» (учащение частоты сердечных сокращений при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару);
- проба с изометрической нагрузкой [9, 12].

Для постановки диагноза «возможная КАН» необходимо получить изменения хотя бы по одному из перечисленных тестов. Для подтверждения диагноза КАН нарушения должны быть выявлены дважды. Кардиоваскулярные тесты рекомендуется проводить при СД 1 типа через пять лет от начала заболевания, при СД 2 типа – сразу при постановке диагноза и затем один раз в год, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска развития КАН [11].

Выделение стадий диабетической полиневропатии представляется исключительно важным для определения тактики ведения пациента и прогноза заболевания (таблица). Так, пациенты с N3 стадией ДПН, которая свидетельствует о наличии КАН, должны находиться под более пристальным вниманием не только неврологов, эндокринологов, но и кардиологов с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении и более интенсивной коррекции сопутствующих заболеваний.

## Классификация диабетической полиневропатии по степени обратимости симптомов

С прогностической точки зрения важной представляется классификация ДПН по течению и степени обратимости симптомов. Так, большинство форм, согласно классификации Р. Томас, являются обратимыми и имеют монофазное течение. Однако наиболее часто встречающиеся формы, такие как дистальная симметричная полиневропатия и автономная ДПН, имеют прогрессирующее течение и при несвоевременном и неадекватном лечении становятся необратимыми. Именно поэтому так важно как можно раньше обнаруживать симптомы ДПН у пациентов с СД.

## Классификация диабетической полиневропатии по топографическому принципу

СД приводит к поражению не только периферической, но и центральной нервной системы. Отечественными неврологами была предложена классификация ДПН, в которой были выделены периферическая и центральная диабетическая невропатия (инсульт, диабетическая энцефалопатия) [1]. Принимая во внимание международное определение ДПН как поражений периферических нервов, более логичным представляется разделение неврологических осложнений СД со стороны периферической (диабетическая полиневропатия) и центральной (инсульт, диабетическая энцефалопатия) нервной системы.

Термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен для обозначения нарушений функций головного мозга, возникающих у пациентов с СД. Первыми клиническими симптомами диабетической энцефалопатии являются жалобы на снижение работоспособности, общую слабость, повышенную утомляемость, снижение памяти, головные боли, головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, нарушение сна. В дальнейшем наблюдаются нарастание нарушений памяти и внимания, что приводит к частичной социальной и бытовой дезадаптации пациентов. Пациенты забывают вовремя принять лекарственные препараты, не могут адекватно рассчитать необходимую дозу инсулина, что в целом ухудшает качество лечения СД и служит фактором риска развития осложнений. Когнитивные расстройства, возникающая исподволь, медленно прогрессируют, приводя в отдельных случаях к развитию деменции [13].

В патогенезе диабетической энцефалопатии наряду с метаболическими, микро- и макрососудистыми нарушениями определенную роль играют и нейродегенеративные процессы. В последнее время активно обсуждается вопрос о частоте встречаемости болезни Альцгеймера среди пациентов с СД. Так, показано, что болезнью Альцгеймера пациенты с СД страдают в два раза чаще, чем в популя-

Таблица. Стадии диабетической полиневропатии [3]

N0	Пациент с СД, симптомы и признаки ДНП отсутствуют
N1	Жалоб нет. При неврологическом осмотре выявляются изменения (например, снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног)
N2a	Есть жалобы (боль, онемение). При неврологическом осмотре выявляются изменения (снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног)
N2b	Есть жалобы, при неврологическом осмотре выявляются изменения (снижение ахилловых рефлексов, снижение чувствительности в дистальных отделах ног, а также мышечная слабость в мышцах – разгибателях стопы)
N3	Стадия инвалидизации: пациент испытывает трудности при ходьбе из-за выраженной сенситивной атаксии или слабости в ногах, ограничение трудоспособности в руках из-за онемения, выраженная невропатическая боль, наличие автономной невропатии



ции. Недаром болезнь Альцгеймера называют «СД 3 типа». Болезнь Альцгеймера и СД объединяют несколько патофизиологических механизмов: инсулинорезистентность, накопление амилоида, окислительный стресс, развитие когнитивных расстройств [14].

## Инструментальные методы диагностики диабетической полиневропатии

Основным инструментальным методом исследования при ДПН является электронейромиография (ЭНМГ), а главным показателем – скорость проведения возбуждения по периферическому нерву [11]. Как правило, исследуются малоберцовый и икроножный нервы на ногах, изменения в которых можно выявить на ранних стадиях заболевания. Наряду со снижением скорости распространения возбуждения при ЭНМГ-исследовании можно наблюдать и снижение амплитуды М-ответа, свидетельствующее о повреждении аксона. Именно степень аксонального поражения периферических нервов определяет прогноз заболевания. Кроме того, ЭНМГ-исследование необходимо проводить при подозрении на мононевропатию, например, при синдроме запястного канала, с целью определения уровня и степени поражения нервов.

Количественное сенсорное тестирование также считается важным диагностическим методом, поскольку оно позволяет обнаружить поражение тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон, которые вовлекаются в патологический процесс на самом раннем этапе заболевания и функция которых не может быть оценена при ЭНМГ-исследовании. Метод основан на определении порога восприятия тепла и холода пациентом и считается эффективным и безопасным, но «полуобъективным», так как зависит от внимания и настроения пациента, его готовности к сотрудничеству, антропометрических данных.

В ряде стран широко распространение получила биопсия кожи – исследование участка кожи диаметром 3 мм и оценка плотности внутриэпидермальных нервных волокон. У па-

циентов с ДПН отмечается достоверное снижение этого показателя, причем на ранних стадиях болевой формы ДПН показатели ниже по сравнению с безболевым вариантом, что свидетельствует о большем вовлечении тонких нервных волокон при болевой форме ДПН. Назначение диеты и физических упражнений в течение одного года привело к увеличению плотности внутриэпидермальных нервных волокон у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, что свидетельствует об обратимости изменений периферических нервов [15]. Биопсия кожи имеет уровень доказательности А в диагностике невропатий тонких нервных волокон. Однако данный метод является инвазивным и в России используется только в научных работах.

Широкую популярность приобретает конфокальная микроскопия роговицы. В отличие от биопсии кожи это неинвазивный метод, который имеет высокую чувствительность при диагностике невропатий тонких нервных волокон. Было показано, что снижение плотности нервных волокон в роговице коррелирует со степенью тяжести ДПН [11].

## Лечение диабетической полиневропатии

Лечение ДПН проводится по следующим направлениям:

- компенсация СД с поддержанием нормогликемии;
- патогенетическая терапия, основанная на результатах клинических исследований;
- симптоматическая терапия болевого невропатического синдрома, вегетативных нарушений;
- профилактика осложнений ДПН (диабетическая стопа, инсульт).

Контроль уровня глюкозы в крови – основа успешного лечения ДПН, а также предупреждения ее прогрессирования и профилактики осложнений. При этом важно не только поддержание нормального уровня глюкозы в крови, но и отсутствие резкого его повышения в течение суток. Кроме того, следует избегать гипогликемии, которая также может вызывать повреждение нервных волокон [3].

Патогенетическая терапия

Исходя из современных представлений о повреждении периферических нервов при СД, ведущая роль принадлежит окислительному стрессу, возникающему вследствие накопления токсичных конечных продуктов гликирования и их предшественников (метилглиоксаля). При этом наблюдается повышение продукции свободнорадикального супероксидного аниона и образующихся из него активных форм кислорода. Это происходит на фоне снижения собственных антиоксидантных систем организма пациентов с СД.

На сегодняшний день единственным антиоксидантом с доказанной клинической эффективностью, который используется в лечении диабетической полиневропатии, является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Альфа-липоевая кислота, накапливаясь в нервных волокнах, снижает содержание свободных радикалов, восстанавливает нарушенный энергетический обмен в клетках, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO – регулятора расслабления сосудистой стенки, улучшает нервную проводимость. Эффективность альфа-липоевой кислоты в лечении ДПН доказана во многих международных и российских исследованиях (ALLADIN-1, ALLADIN-2, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN I, NATHAN 2, ORPIL и др.) [16–23].

Эффективность внутривенного введения альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 15 дней была доказана в четырех двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и одном метаанализе с участием 1258 человек. Исследования показали, что на фоне внутривенного введения альфа-липоевой кислоты уменьшалась выраженность болевого синдрома по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptom Score), при этом оценивались такие симптомы, как жжение, онемение, стреляющие боли, парестезии. Полученные результаты позволяют говорить об альфа-липоевой кислоте в лечении ДПН как о лекарственном средстве с доказанной эффективностью (уровень доказательности А) [11, 23]. На фоне лечения также снижалась

Неврология



выраженность неврологических расстройств по шкале NIS-LL, что свидетельствует о восстановлении функций периферических нервов.

Оценка эффективности и безопасности таблетированной формы альфа-липоевой кислоты проводилась в исследовании SYDNEY II. Пациенты с болевой ДПН принимали препарат альфа-липоевой кислоты в дозах 600, 1200 и 1800 мг/сут в течение пяти недель. Во всех трех группах было отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома по сравнению с плацебо, при этом эффективность дозы 600 мг/сут оказалась сопоставимой с более высокими дозами, поэтому применение альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут было признано оптимальным с точки зрения соотношения «риск/польза» [17, 21].

Очень важными представляются результаты исследования DECAN, согласно которым отмечено улучшение вариабельности сердечного ритма у пациентов с кардиальной автономной невропатией, принимавших альфа-липоевую кислоту в дозе 800 мг/сут в течение четырех месяцев [24].

Одним из препаратов, содержащих альфа-липоевую кислоту, является Берлитион® («Берлин-Хеми/А. Менарини»), эффективность которого показана и в нескольких российских исследованиях [16, 19]. На основании полученных данных рекомендуется следующая схема назначения препарата Берлитион®. В качестве начальной терапии 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, после внутривенного введения назначается поддерживающая пероральная терапия – 600 мг (две таблетки по 300 мг) один раз в день утром за 30 минут до еды.

Берлитион® можно принимать длительно. Существуют исследования, в которых показан безопасный прием препарата Берлитион® ежедневно в дозе 600 мг/сут в течение четырех лет [22].

В качестве патогенетической терапии ДПН также можно назначать бенфотиамин, применение которого в дозе 600 мг/сут приводило к уменьшению симптомов ДПН в виде регресса болевого синдрома и снижения выраженности чувствительных расстройств [25].

### Симптоматическая терапия

Боль – значимый симптом ДПН, так как заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью. Боль характерна для болевой дистальной симметричной ДПН, синдрома запястного канала, проксимальной диабетической амиотрофии, невропатии наружного кожного нерва бедра. Болевой синдром при ДПН имеет невропатическую природу, то есть является следствием повреждения периферической соматосенсорной системы на различных ее уровнях. Частота невропатического болевого синдрома при ДПН колеблется от 3 до 25% [11]. Важно, что снижение порога вибрационной чувствительности и невропатический болевой синдром – это независимые факторы риска развития внезапной смерти и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с СД [26].

Что касается симптоматической терапии, то к препаратам первой линии в лечении невропатического болевого синдрома, согласно международным рекомендациям, относятся прегабалин, дулоксетин, габапентин. Применение трициклических антидепрессантов ограниче-

но в связи с большим количеством побочных эффектов. При неэффективности лечения рекомендуется комбинация вышеперечисленных препаратов [11].

Берлитион® в сравнении с традиционными препаратами для лечения невропатической боли (прегабалин, габапентин) обладает лучшей переносимостью и, главное, уменьшает выраженность не только болевого синдрома, но и таких симптомов, как парестезии, онемение и мышечная слабость, то есть улучшает функции периферических нервов и предотвращает развитие поздних осложнений. Берлитион® является препаратом выбора в лечении ДПН, особенно на ранней и умеренной стадии заболевания, когда симптомы обратимы, а также при наличии у пациентов кардиальной автономной невропатии, противопоказаний к назначению антидепрессантов и антиконвульсантов [21, 23, 24].

### Заключение

Лечение диабетической полиневропатии, а также неврологических осложнений СД со стороны центральной нервной системы – сложная междисциплинарная проблема, требующая активного сотрудничества неврологов, эндокринологов, кардиологов, терапевтов, хирургов и офтальмологов. Эффективное лечение СД и своевременное назначение патогенетической терапии при наличии симптомов ДПН позволят улучшить качество жизни и пациентов и предотвратить осложнения СД. *Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.* \*

### Литература

1. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011.
2. Доскина Е.В., Доскин А.В. Диабетическая полинейропатия и современные методы лечения // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 3. С. 18–24.
3. Thomas P.K., Tomlinson D., Llewelyn J.G. Diabetic polyneuropathy // *Peripheral neuropathy* / ed. by P. Dick, P.K. Thomas. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. P. 1951–1991.
4. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2005. С. 161–221.
5. Федорова О.С., Строков И.А., Гурьева И.В. и др. Роль полиневропатии в нарушении равновесия при сахарном диабете // Неврологический журнал. 2013. № 1. С. 24–29.
6. Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K. et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy // *J. Diabetes Investig.* 2014. Vol. 5. № 6. P. 709–713.



7. Касаткина Л.Ф., Салтыков Б.Б., Самойлов М.И. и др. Проксимальная диабетическая невропатия: особенности патогенеза и клинических проявлений, подходы к лечению // Неврологический журнал. 2007. № 1. С. 16–22.
8. Исайкин А.И., Кавелина А.В., Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая проксимальная амиотрофия // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 46–51.
9. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.
11. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
12. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Фарматека. 2010. № 12. С. 55–61.
13. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // Неврологический журнал. 2009. № 4. С. 54–58.
14. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J.M. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014. Vol. 5. P. 161.
15. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.
16. Аль-Замиль М.Х., Брежнева Е.В. Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 2. С. 27–30.
17. Аметов А.С. Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 14. С. 869–878.
18. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 69–73.
19. Храмили В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 28–32.
20. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY Trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
21. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy – the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
22. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
23. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
24. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
25. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.
26. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.

Неврология

## Diabetic Polyneuropathy: from Diversity of Clinical Forms to Treatment

L.T. Akhmedzhanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

*Diabetic polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus that significantly lowers patients' quality of life. Cardiac autonomic diabetic polyneuropathy represents a disorder of vegetative innervation of the heart and vasculature coupled with higher mortality rate compared to patients lacking it. Diabetic encephalopathy during diabetes mellitus as a manifestation of neurological complications of the central nervous system is accompanied by impaired attention and memory that has a complex pathogenesis including neurodegenerative mechanisms. Treatment of diabetic polyneuropathy consists in normalizing level of blood glucose and application of pathogenetic therapy aimed at ameliorating pain syndrome, improving functions of peripheral nerves as well as prophylaxis of the late complications of diabetes mellitus.*

**Key words:** diabetic polyneuropathy, cardiac autonomic diabetic polyneuropathy, diabetic encephalopathy, pathogenetic therapy, alpha-lipoic acid



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Российская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования

# Опыт применения препарата Мирапекс ПД на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона

А.В. Обухова<sup>1</sup>, Д.В. Артемьев<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Артемьев, artemev1966@yandex.ru

*В статье обсуждаются возможности симптоматического лечения болезни Паркинсона. На примере прамипексола быстрого и длительного высвобождения рассматриваются преимущества агонистов дофаминовых рецепторов как альтернативных противопаркинсонических препаратов. Результаты исследований и представленные клинические случаи подтверждают эффективность и хорошую переносимость прамипексола длительного высвобождения в качестве монотерапии на ранней стадии и в составе комбинированного лечения на развернутой стадии болезни Паркинсона.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа, прамипексол

## Эпидемиология и патогенез

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых распространенных нейродегенеративных двигательных расстройств, которым страдают почти 1% людей старше 60 лет. Несмотря на преобладание БП среди лиц пожилого возраста, согласно данным литературы, в 4–19% случаев БП дебютирует у пациентов младше 50 лет [1, 3]. В последнее время количество больных БП трудоспособного возраста неуклонно растет. Это ведет к тому, что лечение БП становится не только медицинской, но и актуальной социально-экономической проблемой. Своевременная диагностика и адекватная терапия БП позволяют уменьшить выраженность симптомов заболевания, повысить качество жизни и сохранить пациентам социальную активность.

Причины развития БП окончательно не установлены, по всей видимости, свою роль играют разные факторы – возраст, генетика, окружающая среда и др. Заболевание возникает преимущественно спорадически, наследственный характер имеет место менее чем у 5% больных. В основе БП лежат дегенерация нейронов, продуцирующих дофамин, в компактной части черной субстанции среднего мозга и снижение уровня дофамина в базальных ганглиях. Кроме того, особое значение в патогенезе БП имеет относительный избыток ацетилхолина и глутамата, а также недостаточный синтез норадреналина и серотонина.

## Клиническая картина и методы диагностики

Ядро клинической картины составляют двигательные нарушения в виде скованности и замедлен-

ности движений (гипокинезии), мышечной ригидности и тремора, а по мере прогрессирования заболевания к ним присоединяется постратуральная неустойчивость. Помимо вышеуказанных нарушений существенный вклад в клиническую картину вносят так называемые немоторные синдромы, к которым относят когнитивные, эмоциональные, вегетативные, сенсорные нарушения, болевые синдромы, а также расстройство цикла «сон – бодрствование» [3, 4].

Диагноз БП устанавливается преимущественно на основании клинической картины. На сегодняшний день ни один из общедоступных лабораторно-инструментальных методов исследования не признан достаточно информативным для того, чтобы однозначно подтвердить диагноз. Эти методы используются главным образом для исключения других возможных причин развития синдрома паркинсонизма.

## Лечение

Важное направление лечения БП связано с так называемой модифицирующей терапией – поиском препаратов, влияющих на темпы прогрессирования нейродегенеративного процесса. Основываясь на известных в настоящее время патогенетических механизмах развития БП, ученые изучают возможность применения антиоксидантов, антагонистов глутаматных рецепторов, нейротрофических факторов, препаратов с антиапоптозными свойствами в качестве средств, мо-





дифицирующих течение заболевания. Тем не менее потенциальные нейропротекторы при БП пока не подтвердили свою эффективность в клинических испытаниях [5, 6].

В настоящее время в мире также активно развивается направление, связанное с генной терапией БП. Суть исследований заключается в стереотаксическом введении в область стриатума псевдовирусных наночастиц, несущих гены пептидных факторов роста, ферментов синтеза дофамина и т.д. [7]. В 2014 г. завершилась вторая фаза клинических испытаний генной терапии БП – с помощью препарата ProSavin в организм человека вводился генетический материал, способствующий синтезу собственного дофамина. У пациентов значительно улучшились моторные функции, причем положительные результаты лечения сохранялись спустя 12 месяцев после введения ProSavin [8]. Данный метод лечения представляется весьма перспективным, однако до его внедрения в клиническую практику, по-видимому, может пройти еще несколько лет.

Наиболее разработана симптоматическая терапия БП. Основные двигательные проявления заболевания обусловлены преимущественно снижением содержания дофамина в стриатуме, поэтому симптоматическое лечение нацелено на повышение активности дофаминергической системы. Для восполнения дефицита дофамина применяются препараты леводопы – метаболитического предшественника дофамина, агонисты дофаминовых рецепторов, которые непосредственно стимулируют рецепторы дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы В, уменьшающие распад дофамина в синапсе, ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы, которые сокращают периферический катаболизм леводопы и удлиняют период ее полужизни в плазме. Помимо дофаминергических препаратов в лечении БП используются холинотики, подавляющие повышенную холинергическую активность, и препараты амантадина, снижающие активность глутаматергической системы.

Выбор препарата для начальной медикаментозной терапии зависит от возраста больного, формы заболевания и уровня необходимой функциональной активности. Цель лечения – обеспечение оптимального уровня повседневной активности больного в течение максимально длительного времени [9]. Кроме объективной оценки выраженности двигательных симптомов необходимо учитывать и субъективные факторы: личность больного, его психологические установки, социальный статус и особенности работы. Подбор терапии в соответствии со стадией заболевания и индивидуальными особенностями конкретного пациента имеет принципиальное значение: в противном случае врач вынужден будет бороться уже не только и не столько с самим заболеванием, сколько с целым рядом побочных эффектов, вызванных неадекватной тактикой лечения [7]. Основой лечения БП считаются препараты леводопы, появление которых кардинально изменило жизнь пациентов с БП. Однако через несколько лет после начала приема терапевтические возможности препаратов леводопы снижаются. У большинства больных развиваются побочные эффекты в виде моторных флуктуаций и дискинезий. Данные осложнения представляют собой практически неизбежное следствие прогрессирования болезни, но также могут быть вызваны нерациональной терапией [10].

Осложнения, ассоциированные с лечением леводопой, обусловили необходимость создания альтернативных противопаркинсонических препаратов, наиболее эффективными из которых являются агонисты дофаминовых рецепторов. Агонисты обладают способностью непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы в головном мозге. Причем механизм действия препаратов этого класса осуществляется в «обход» неуклонно дегенерирующих nigrostriарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин. Одно из главных преимуществ агонистов дофаминовых рецепторов – дли-

тельный период полувыведения, обеспечивающий стабильную, близкую к физиологической стимуляцию рецепторов, что в свою очередь снижает риск развития моторных флуктуаций и дискинезий.

К наиболее эффективным препаратам этой группы относится неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов прамипексол, отличающийся высокой интенсивностью и селективностью воздействия на D2- и D3-подтипы дофаминовых рецепторов. Стимуляция D2-рецепторов базальных ганглиев обеспечивает эффект препарата в отношении двигательных проявлений заболевания, в то время как стимуляция D3-рецепторов лимбической системы уменьшает немоторные проявления, в том числе оказывает антидепрессивное действие [11–13]. Прамипексол с 1997 г. одобрен к применению в США, а с 1998 г. – в большинстве европейских стран. В настоящее время среди всех используемых в мире агонистов дофаминовых рецепторов прамипексол лидирует по назначению при БП и в качестве монотерапии, и в комбинации с препаратами леводопы.

Клиническая эффективность прамипексола доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях как в России, так и за рубежом [14–18]. В настоящее время прамипексол рекомендуется в качестве препарата выбора для монотерапии пациентов моложе 70 лет с легкими и умеренными проявлениями БП, а также в качестве дополнения к препаратам леводопы на развернутых и поздних стадиях заболевания.

Совершенствование терапии БП происходит не только путем синтеза новых действующих веществ, но и благодаря разработке новых лекарственных форм, изменению способа и скорости доставки действующего вещества. Основываясь на концепции постоянной дофаминергической стимуляции, в последние годы в практику внедряются пролонгированные формы агонистов дофаминовых рецепторов. Подобные формы препаратов



позволяют обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственных веществ в организме в течение суток.

В 2007 г. была предложена новая форма прамипексола пролонгированного действия. В отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением, суточная доза которой разбивается на три приема, форма прамипексола пролонгированного действия предполагает однократный прием в течение суток. Пролонгированный эффект обеспечивается особой структурой таблетки. Она представляет собой полимерную матрицу-основу, в которой равномерно распределено активное вещество. При попадании в желудочно-кишечный тракт полимерная матрица набухает, превращаясь в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. Так как прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде вне зависимости от уровня pH, препарат выделяется из матрицы на протяжении всего кишечника. Выделение активного вещества не зависит от интенсивности секреции желудочного сока и моторики кишечника. Главные преимущества пролонгированных препаратов – более стабильная концентрация в плазме на протяжении суток, что повышает эффективность лечения в ночное время и ранние утренние часы, более простая схема приема и, соответственно, более высокая приверженность пациентов лечению. Помимо этого в связи с меньшей пиковой концентрацией препарата создаются предпосылки для лучшей переносимости [19–21].

Для подтверждения эквивалентности равных доз прамипексола пролонгированного действия и прамипексола немедленного высвобождения, а также возможности перехода от одной формы к другой в Европе и Японии был проведен ряд исследований [22, 23]. Полученные результаты продемонстрировали, что переход с одной формы препарата на другую может осуществляться одновременно без изменения дозы и потери эффективности.

В 2007 г. были проведены два крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по изучению эффективности прамипексола пролонгированного действия на ранней [24–26] и развернутой стадиях БП [27]. Окончательный анализ результатов был проведен через 33 недели наблюдения, где была продемонстрирована высокая эффективность препарата как в виде монотерапии (на ранних стадиях), так и в сочетании с препаратами леводопы (на поздних стадиях) по сравнению с группой плацебо. По окончании двойной слепой плацебоконтролируемой фазы все пациенты перешли в проспективное открытое исследование прамипексола пролонгированного действия, которое продолжалось еще 80 недель. Результатом этой крупномасштабной работы стало подтверждение безопасности и эффективности препарата в долгосрочной перспективе [28].

В России новая форма прамипексола длительного высвобождения – Мирапекс ПД – была зарегистрирована в 2012 г. За прошедший период накоплен достаточный опыт применения этого препарата в клинической практике как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [29–31].

### **Применение прамипексола на ранних стадиях болезни Паркинсона**

Терапия БП на ранних стадиях направлена на восстановление нарушенных функций с помощью минимальных эффективных доз противопаркинсонических препаратов. При этом, выбирая стартовый препарат, необходимо продумывать стратегию длительного лечения, учитывая неизбежное прогрессирование болезни и развитие осложнений на поздних стадиях.

На ранних стадиях заболевания эффективность агонистов дофаминовых рецепторов, в том числе прамипексола, максимально приближается к эффективности леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение на несколько лет, тем самым снизив риск развития флуктуаций

и дискинезий [32]. Отдельно следует отметить влияние прамипексола на тремор – инвалидизирующий симптом, нередко резистентный к традиционной противопаркинсонической терапии [33].

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение не только моторных симптомов БП, но и немоторных проявлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. Особое внимание уделяется ранней диагностике и терапии нервно-психических нарушений, представленных эмоциональными, когнитивными и психотическими расстройствами. Данные проявления затрудняют уход за пациентами, утяжеляют течение и в конечном счете ухудшают прогноз заболевания. Благодаря стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у пациентов с БП [11, 12, 34]. В 2015 г. были опубликованы результаты крупного сравнительного исследования влияния агонистов дофаминовых рецепторов (как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами леводопы) на нервно-психические функции при БП. Проведенный анализ продемонстрировал высокую эффективность прамипексола в отношении улучшения нервно-психических симптомов, особенно апатического синдрома [35].

### **Клиническое наблюдение 1**

Пациентка Т., 46 лет, обратилась с жалобами на неловкость и тремор в правой руке, изменение почерка, отставание правой ноги при ходьбе, нарушение сна. Из анамнеза известно, что два года назад во время катания на горных лыжах получила перелом правой ноги. После снятия гипса сохранялось прихрамывание на эту ногу, что пациентка объясняла последствиями перелома. Через полгода отметила неловкость в правой руке, отсутствие содружественных движений в ней при ходьбе. Вышеуказанные расстройства продолжала связы-



вать с перенесенной травмой. Через определенное время обратила внимание на дрожание в этой руке, которое сначала возникало эпизодически, в основном при волнении. Пациентка обратилась к неврологу, который впервые предположил синдром паркинсонизма. Она не согласилась с диагнозом и продолжала лечиться от «последствий травмы» массажем, миорелаксантами и т.д. Неловкость и замедленность в правых конечностях нарастали, тремор стал практически постоянным, и пациентка обратилась за консультацией в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

На момент осмотра в неврологическом статусе отмечается легкая гипомимия, повышение тонуса по пластическому типу в аксиальной мускулатуре и правых конечностях, олигобрадикинезия в пробах справа, тремор покоя в правой руке. При ходьбе наблюдается отставание правой ноги, ахейрокинез справа. Постуральных нарушений нет. Диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, степень тяжести по Хен – Яру 1,5 балла. При общении с пациенткой обращают на себя внимание сниженный фон настроения, плаксивость, тревожность. При волнении тремор значительно усиливается. Со слов родственников, из-за заболевания пациентка значительно ограничила бытовую и социальную активность: не общается с друзьями, в меньшей степени занимается собой и детьми.

С пациенткой проведена беседа, разъяснены все возможности современного лечения БП, сделан акцент на необходимости постоянной противопаркинсонической терапии. С учетом относительно молодого возраста, ранней стадии заболевания, тремора (который пациентка считала наиболее заметным и дезадаптирующим проявлением болезни), а также сопутствующих депрессивных расстройств было принято решение начать терапию агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом. При выборе стартовой терапии помимо эффективности было учтено и удобство приема пре-

парата. Пациентке был назначен Мирапекс ПД 3 мг/сут. Титрация проводилась по стандартной схеме: начальная доза 0,375 мг/сут с постепенным повышением дозы раз в неделю. Больная была предупреждена о возможных побочных эффектах терапии и способах их коррекции. На осмотре через полтора месяца отмечено значительное улучшение состояния. Существенно улучшился фон настроения, пациентка вернулась к занятиям спортом, возросла социальная активность. При осмотре: мышечный тонус не изменен, минимальная гипокинезия в пробах, тремора нет (со слов пациентки, иногда возникает при волнении).

Таким образом, назначение в качестве стартового препарата Мирапекса ПД в режиме монотерапии позволило добиться значительного улучшения двигательных функций, нормализовать сон, стабилизировать фон настроения. Однократный режим дозирования и хороший симптоматический эффект способствовали улучшению качества жизни и высокой приверженности пациентки к терапии.

### Применение прамипексолола на развернутых стадиях БП

Рано или поздно по мере прогрессирования заболевания всем пациентам с БП для поддержания двигательной активности требуется назначать препараты леводопы. При многолетней терапии леводопой в большинстве случаев развиваются моторные флуктуации и дискинезии. Таким образом, на поздних стадиях болезни помимо коррекции основных клинических проявлений паркинсонизма врач вынужден бороться и с целым рядом осложнений, связанных с длительным лечением.

Коррекция моторных флуктуаций может проводиться различными способами. Первый шаг – оптимизация схемы приема препаратов леводопы, например изменение дозы и кратности приема. Кроме того, к лечению добавляют препараты, удлиняющие действие разовой дозы леводопы (ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы, ингибиторы

моноаминоксидазы В) или противопаркинсонические средства других групп (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины). Поскольку в патогенезе двигательных осложнений большую роль играет короткий период полувыведения леводопы и связанное с этим пульсирующее воздействие на дофаминовые рецепторы, реализация концепции постоянной дофаминергической стимуляции (то есть создание тонической, более физиологической активации рецепторов) рассматривается как основной метод коррекции осложнений длительной терапии на поздних стадиях. Данные метаанализа 2010 г. по оценке эффективности препаратов, применяемых для коррекции моторных флуктуаций, показали наибольшее преимущество агонистов дофаминовых рецепторов [36].

### Клиническое наблюдение 2

Пациент Ш., 67 лет, пенсионер. Первые признаки паркинсонизма в виде общей замедленности и неловкости в левой руке отметил около шести лет назад. Спустя год появился тремор в руке, ухудшилась походка, стала подшаркивать левая нога. Обратился в поликлинику по месту жительства, где была диагностирована болезнь Паркинсона и назначен пирибедил 50 мг три раза в день, амантадина сульфат 100 мг два раза в день. На фоне приема препаратов отметил улучшение, однако в течение месяца появились отеки на ногах, в связи с чем амантадин был отменен. Через год заметил появление тремора и неловкости в правой руке, выросла общая замедленность, ухудшилась походка. Пациенту был отменен пирибедил и назначен препарат леводопы – Мадопар 250 мг по полтаблетки три раза в день. Пациент почувствовал значительное улучшение и продолжал прием препаратов по данной схеме в течение года с удовлетворительным эффектом. Спустя год появились жалобы на нарастание симптомов в виде усиления симптоматики перед приемом очередной дозы леводопы и сокращения периода действия препа-

Неврология



рата. Доза Мадопара была увеличена до 3/4 таблетки четыре раза в сутки. В последующем период действия препарата уменьшался, к концу действия очередной дозы нарастала скованность, вплоть до обездвиженности, возникали боли в руках и ногах, усиливалось потоотделение, ухудшался эмоциональный фон в виде подавленности настроения и страха. В стремлении уменьшить тяжело переносимые физические и эмоционально периоды «выключения» пациент самостоятельно увеличил дозу Мадопара, и на момент обращения в клинику она составляла в среднем восемь таблеток в сутки (1600 мг леводопы). При таком режиме дозирования во второй половине дня могло отмечаться замедленное наступление, а иногда и отсутствие эффекта разовой дозы средства, содержащего леводопу. Кроме того, наблюдались

эпизоды внезапного усиления симптомов паркинсонизма на фоне действия очередной дозы.

У пациента были диагностированы осложнения длительной и неадекватной терапии БП в виде моторных флуктуаций (синдром истощения дозы, синдром «включения – выключения», неравномерный эффект однократной дозы леводопы в течение суток, синдром дофаминовой дисрегуляции). Пациенту и его родственникам была разъяснена опасность приема избыточных доз леводопы, рекомендовано ведение дневника самочувствия и приема лекарственных средств. Была предложена схема постепенного снижения суточной дозы леводопы и добавлен прамипексол с замедленным 24-часовым высвобождением (Мирапекс ПД 3 мг утром однократно по стандартной схеме титрации). Через месяц пациент смог

снизить дозу Мадопара до пяти таблеток в сутки (1000 мг леводопы) и увеличить интервалы между приемами препаратов до четырех часов. Прием Мирапекса ПД позволил удлинить период действия разовой дозы леводопы, сгладить колебания двигательной активности, уменьшить время «выключения», улучшить эмоциональное состояние больного и купировать болевые ощущения.

## Заключение

Обобщая опыт применения пролонгированной формы прамипексола, можно сделать вывод об эффективности Мирапекса ПД и в качестве монотерапии на ранних стадиях БП, и в сочетании с препаратами леводопы на развернутых стадиях заболевания. При этом препарат обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению. \*

## Литература

1. Обухова А.В., Артемьев Д.В. Паркинсонизм на специализированном амбулаторном приеме (опыт работы специализированного консультативного приема больных с паркинсонизмом) // Неврологический журнал. 2009. № 6. С. 48–54.
2. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol. 157. № 11. P. 1015–1022.
3. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 3–8.
4. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2009. Vol. 24. № 11. P. 1641–1649.
5. Иллариошкин С.Н. MAO-B и другие факторы в прогрессировании болезни Паркинсона: проблема нейропротекции // Нервные болезни. 2014. № 4. С. 2–7.
6. Harikrishna Reddy D., Misra S., Medhi B. Advances in drug development for Parkinson's disease: present status // Pharmacology. 2014. Vol. 93. № 5–6. P. 260–271.
7. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // Consilium Medicum. Приложение «Неврология». 2009. № 1. С. 35–40.
8. Palfi S., Gurruchaga J.M., Ralph G.S. et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9923. P. 1138–1146.
9. Артемьев Д.В. Современный подход к лечению начальных стадий болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 11. С. 55–59.
10. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease // Arch. Neurol. 2006. Vol. 63. № 12. P. 1756–1760.
11. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 5. С. 32–38.
12. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J., Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 2006. Vol. 248. № 1–2. P. 266–270.
13. Barone P., Poewe W., Albrecht S. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Neurology. 2010. Vol. 9. № 6. P. 573–580.
14. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 11. С. 26–32.
15. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 3. С. 25–30.
16. Möller J.C., Oertel W.H., Köster J. et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's

# Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль  
над моторными и немоторными  
проявлениями болезни Паркинсона<sup>1</sup>

## Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема<sup>2</sup>

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирапекс® ПД

Регистрационный номер: ЛП-000710. МНН: прамипексол. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: активное вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26, 0,52, 1,05, 2,1 или 3,15 мг прамипексола основания). Фармакотерапевтическая группа: дофаминовых рецепторов агонист. Код АТХ: N04BC05. Показания: симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона. Препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой. Противопоказания: повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата, дети до 18 лет. С осторожностью: почечная недостаточность, снижение артериального давления. Способ применения и дозы: таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток в той же дозе. Начальная терапия: дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день и затем повышать каждые 5-7 дней до 1,5 мг в день на третьей неделе лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день. Поддерживающее лечение: индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. Прекращение лечения: доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки. Доза для пациентов, получающих сочетание лечения леводопой: при одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции. Доза для пациентов с почечной недостаточностью: выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии перед увеличением суточной дозы следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. Доза для пациентов с печеночной недостаточностью: нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью. Побочные эффекты: при применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к перееданию (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение артериального давления, нарушение секреции антидиуретического гормона и четкости восприятия), рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита. Передозировка: случай выраженной передозировки не описаны. Предупреждающие симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов: тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления. Лечение: установленного антагониста не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков. Влияние на способность управлять автомобилем и техникой: пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, JuheM N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieveur C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan.

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.



ООО «Берингер Ингельхайм»:  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingelheim.ru

### Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия  
прамипексол

Контроль движения  
и даже больше

RU/MIR-151000 от 18.02.2015  
Pеклама



- disease: results from a European multicenter trial // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 5. P. 602–610.
17. *Piercey M.F.* Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring, agonist useful in treating Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 1998. Vol. 21. № 3. P. 141–151.
  18. *Reichmann H., Brecht M.H., Köster J. et al.* Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease // *CNS Drugs.* 2003. Vol. 17. № 13. P. 965–973.
  19. *Левин О.С., Тумгоева А.И.* Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона // *Справочник поликлинического врача.* 2011. № 8. С. 53–57.
  20. *Antonini A., Calandrella D.* Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011. Vol. 7. P. 297–302.
  21. *Eisenreich W., Sommer B., Hartter S., Jost W.H.* Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease // *Parkinson's Dis.* 2010. Vol. 2010. ID 612619.
  22. *Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al.* Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate-to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
  23. *Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al.* Efficacy and safety of extended-versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial // *Clin. Neuropharmacol.* 2012. Vol. 35. № 4. P. 174–181.
  24. *Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al.* Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. Vol. 25. № 15. P. 2542–2549.
  25. *Poewe W., Barone P., Hauser R.A. et al.* Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24. Suppl. 1. P. S273.
  26. *Poewe W., Rascol O., Barone P.* Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial // *Neurology.* 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
  27. *Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al.* Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial // *Neurology.* 2011. Vol. 77. № 8. P. 767–774.
  28. *Hauser R.A., Schapira A.H., Barone P. et al.* Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2014. Vol. 21. № 5. P. 736–743.
  29. *Карабанов А.В., Иллариошкин С.Н.* Опыт применения Мирапекса ПД при болезни Паркинсона // *Нервные болезни.* 2014. № 3. С. 29–32.
  30. *Федорова Н.В.* Применение прамипексола немедленно и постепенного высвобождения на разных стадиях болезни Паркинсона // *Нервные болезни.* 2012. № 1. С. 18–23.
  31. *Обухова А.В.* Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 45. Неврология и психиатрия. № 5. С. 4–11.
  32. *Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al.* Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 7. P. 1044–1053.
  33. *Левин О.С., Бойко А.Н., Нестерова О.С. и др.* Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (Мирапекс) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. Т. 110. № 2. С. 39–44.
  34. *Barone P., Scarzella L., Antonini A. et al.* Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2006. № 5. P. 601–607.
  35. *Pérez-Pérez J., Pagonabarraga J., Martínez-Horta S. et al.* Head-to-head comparison of the neuropsychiatric effect of dopamine agonists in Parkinson's disease: A prospective, cross-sectional study in non-demented patients // *Drugs Aging.* 2015. Vol. 32. № 5. P. 401–407.
  36. *Stowe R., Ives N., Clarke C.E.* Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. № 4. P. 587–598.

## Experience of Using Mirapex ER at Early and Late Stages of Parkinson's Disease

A.V. Obukhova<sup>1</sup>, D.V. Artemyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>2</sup>*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*

Contact person: Dmitry Valeryevich Artemyev, artemev1966@yandex.ru

*Here we discuss opportunities of symptomatic treatment during Parkinson's disease. By using fast- and sustained-release pramipexole, advantages of dopamine receptor agonists as alternative antiparkinsonian drugs are analyzed. Study results as well as presented clinical cases confirm efficacy and good tolerability for sustained-release pramipexole to be used at early stage as monotherapy as well as in combination with levodopa at advanced stage of Parkinson's disease.*

**Key words:** *Parkinson's disease, levodopa, pramipexole*



ЭКСКЛЮЗИВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

СЕССИЯ №7



**Амбулаторный  
прием** *Соединенными усилиями  
Viribus Unitis*

Университетская клиника в поликлинике:  
распределение ролей

22 сентября 2015

Здание Правительства Москвы  
Москва, Новый Арбат, 36

**Ведет сессию: А.Л.Вёрткин**, заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И.Евдокимова, руководитель Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи

**Специальный гость: Д.Ю.Пушкарь**, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, главный уролог Министерства здравоохранения РФ

Прямая интернет-трансляция на сайтах [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru), [www.vrachivmeste.ru](http://www.vrachivmeste.ru), [www.cito03.ru](http://www.cito03.ru)

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

Провайдер:  
**МЕДЗНАНИЯ+**

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
при содействии Академии интервенционной медицины  
проводят циклы постдипломного обучения врачей  
лечебных специальностей



## ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

1. Лечебно-диагностические блокады под контролем рентгеноскопии, УЗИ и КТ при:
  - головной и лицевой боли (в т.ч. ботулинотерапия)
  - боли в спине (миофасциальные, фасеточные, КПС)
  - радикулопатиях (фораминальные и эпидуральные)
  - тоннельных синдромах, энтезопатиях конечностей
  - при артропатиях (около- и внутрисуставные блокады)
2. Малоинвазивные нейрохирургические манипуляции
3. Психотерапия хронических болевых состояний:  
когнитивная стимуляция, суггестивные методики

[www.inmeda.info](http://www.inmeda.info)



# Как избежать ошибок в борьбе с болью

В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество лекарственных средств для купирования болевого синдрома, отличающихся по скорости наступления эффекта, выраженности обезболивающего действия и безопасности. Однако эффективность лечения зависит не только от рационально подобранной терапии, но и от правильной постановки диагноза. При поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» на симпозиуме в формате дискуссии были рассмотрены основные ошибки в диагностике и терапии боли в спине и дистальных отделах конечностей.



К.м.н.  
А.Н. Баринов

Как отметил к.м.н. Алексей Николаевич БАРИНОВ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), примерно 86% людей в течение жизни отмечают скелетно-мышечные боли в спине. Однако в подавляющем большинстве случаев эта боль имеет доброкачественное течение с высокой вероятностью самопроизвольной ремиссии без лечения. Так, у 50% населения боль проходит самостоятельно в течение недели, у 75% – в течение месяца и только у 10% пациентов боль в спине приобретает хронический характер, вызывая стойкую инвалидизацию<sup>1</sup>. Безусловно, врачу необходимо знать признаки серьезной пато-

## Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления

логии («красные флажки»), дифференцированная диагностика которых считается залогом безопасности лечения боли в спине. Причиной специфической боли может быть патология межпозвонкового диска с рефлекторными и компрессионными синдромами (5%), метаболические нарушения (остеопороз) (2%), воспалительные инфекционные процессы (2%), опухоли (< 1%)<sup>1</sup>.

Выявление источников болевых импульсов при неспецифической боли требует пристального анализа всех данных. По мнению докладчика, необходимо тщательно оценивать анамнестические данные и статус пациента, поскольку причиной хронизации боли в спине, вплоть до инвалидизации, помимо вторичного характера боли, является назначенная терапия. В этой связи А.Н. Баринов предложил аудитории обсудить несколько клинических примеров ведения пациентов с одинаковыми болевыми симптомами из опыта работы клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Во всех рассмотренных случаях пациенты обратились со следующими жалобами:

- постоянные тянущие боли в поясничном отделе позвоночника с распространением в правую ягодичную область и далее по наружной поверхности правого бедра, голени;
- чувство онемения и ползания «мурашек» по наружной поверхности правого бедра и голени, больше выраженных на первом и втором пальцах стопы.

### Клинический пример 1

Пациентка О., 21 год.

**Анамнез.** Три месяца назад во время ссоры муж толкнул пациентку так, что она упала. С тех пор ее беспокоят сильные боли, особенно после семейных ссор. Согласно магнитно-резонансной томографии, у пациентки имеется небольшая грыжа, локализованная в левой стороне. Так называемые хондропротекторы, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) давали временный положительный эффект. Антиконвульсанты и ан-

<sup>1</sup> Balagué F, Mannion A., Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9814. P. 482–491.





тидепрессанты не переносит. Мать страдает радикулопатией справа. *Неврологический осмотр.* Дефицитарной неврологической симптоматики не выявлено, чувствительные расстройства отсутствуют. Имеется астено-ипохондрическая акцентуация в структуре личностных черт и наличием симптомов, описанные G. Waddell, – распространенная поверхностная болезненность, изменение угла подъема прямой ноги при отвлечении внимания.

*Диагноз.* Чем страдает пациентка? С этим вопросом докладчик обратился к участникам дискуссии, предложив выбрать из таких вариантов, как остеохондроз, грыжа; радикулопатия; неспецифическая боль в спине; соматоформное болевое расстройство. Большинство высказалось за последний диагноз, который и был поставлен больной в клинике нервных болезней.

«В данном случае это классическая психогенная боль. Полученная ранее негативная информация и преувеличивающаяся опасность заболевания способствовали развитию у пациентки ноцебо-эффекта. Между тем данные многочисленных исследований свидетельствуют, что корреляция между величиной грыж и наличием и интенсивностью болевого синдрома отсутствует. Еще в 1994 г. было установлено, что у пациентов после 20 лет бессимптомные грыжи и протрузии встречаются в 30% случаев», – пояснил А.Н. Баринов<sup>2</sup>. Докладчик также уточнил, что информирование пациента с неспецифической болью в спине о доброкачественном характере заболевания и благоприятном прогнозе выздоровления лечащим врачом является основным условием быстрого и полного выздоровления.

*Лечение.* Пациентке разъяснен доброкачественный характер ее расстройств, дан положительный прогноз на перспективы деторождения и рекомендована лечебная

физкультура, что было воспринято пациенткой без энтузиазма. Виновником заболевания больная считала своего мужа, этот психологический фактор необходимо было учесть и преодолеть. Муж был обучен основам баночного массажа, в дальнейшем семейная жизнь наладилась. Таким образом, специалистам клиники удалось заменить ноцебо-эффект, спровоцированный посещениями предыдущих врачей, плацебо-эффектом, полученным от разъяснения пациентке механизмов боли и назначения массажа, который выполнял муж, – процедуры, которая несла в себе огромный психологический потенциал.

#### **Клинический пример 2**

Пациент Д., 57 лет.

*Анамнез.* Боли появились после возвращения из тропической страны с экзотического отдыха, сопровождавшегося тяжелыми физическими нагрузками (рафтинг, серфинг), пищевыми экспериментами (жареные насекомые, сырые моллюски и пр.), промискуитетом. Сопутствующие симптомы – потливость, субфебрилитет.

*Диагноз.* Мнения аудитории при определении диагноза (остеохондроз, вторичная боль в спине, миозит, неспецифическая боль в спине, соматоформное болевое расстройство) разделились. А.Н. Баринов отметил, что в данном случае пациент страдал от «вторичной боли в спине», которая особенно проявилась после того, как он обратился за помощью в коммерческую больницу. Там ему назначили физиотерапию, массаж, мануальную терапию, сделали блокаду глюкокортикостероидом, в результате произошла генерализация полученной им инфекции – стрептодермии. Когда пациент в тяжелом состоянии поступил в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, проведенная магнитно-резонансная

томография показала у него наличие спондилодисцита, поражений в грудном и поясничном отделах позвоночника.

*Лечение.* Пациенту прежде всего была проведена антибактериальная терапия. Однако исходом заболевания стала инвалидизация. Безусловно, если бы врачи коммерческой клиники сразу обратили внимание на «красные флажки», заподозрили наличие серьезной патологии и провели бы правильное обследование с назначением оптимальной схемы лечения, то пациент, по мнению А.Н. Баринова, имел бы шансы на выздоровление.

#### **Клинический пример 3**

Пациентка З., 46 лет.

*Анамнез.* Боли появились после переохлаждения шесть месяцев назад. Прием НПВП в начале заболевания дал лишь незначительный эффект. Затем лечилась стационарно, получила пять паравертебральных блокад с длительно действующим глюкокортикостероидом, а также 20 уколов хондропротекторов. На момент обращения в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова пациентка имела признаки синдрома Иценко – Кушинга и дисгормональную спондилопатию, которая была вызвана неумеренным приемом глюкокортикостероидов. Прием НПВП является первым этапом лечения боли в спине. Однако, как показывают результаты исследований, 50% больных не отвечают на первый назначаемый НПВП, 25% – на второй, а 10% – на третий. Одна из причин кроется в генетическом полиморфизме, который обуславливает широкий спектр изменчивости фармакодинамического и фармакокинетического профиля лекарств, что непременно будет влиять на эффективность и безопасность их применения. В частности речь идет о полиморфизме

<sup>2</sup> Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. № 2. P. 69–73.



## XI Ежегодная конференция «Вейновские чтения»

генов системы СУР, которые кодируют ключевые ферменты биотрансформации НПВП<sup>3</sup>.

Неэффективность НПВП может быть объяснена парадигмой «экспорт воспаления в мозг» на продвинутой стадии заболевания. Иначе говоря, периферическое повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему, формируя вторичную гипералгезию вне зоны повреждения<sup>4</sup>. «Только в том случае, когда мы назначаем НПВП, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, мы воздействуем на центральную сенситизацию и препятствуем экспорту воспаления в мозг», – констатировал А.Н. Баринов.

В этом отношении особый интерес вызывает препарат Дексалгин® – водорастворимая соль правовращающегося энантиомера кетопрофена, который отвечает за обезболивающий эффект. По данным исследований (*in vivo*), Дексалгин® обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и отличается двойным механизмом действия – центральным и периферическим. Препарат блокирует циклооксигеназу и синтез простагландинов как в очаге воспаления, так и в сенситизированных структурах головного и спинного мозга<sup>5,6</sup>.

«Разработана оптимальная схема комбинированной терапии неспецифической боли в спине в период обострения с применением Дексалгина и Нимесила. Дексалгин® следует назначать в первые пять дней: два дня внутримышечно, затем перорально с последующим переключением на

Таблица. Комбинированная терапия неспецифической боли в спине

День лечения	Дексалгин® (ампулы)	Дексалгин® 25 (таблетки)	Нимесил®
Первый			При преобладании воспалительного процесса применяют только Нимесил® с первого по 15-й день. Суточная доза 200 мг (два пакетика)
Второй			
Третий			
Четвертый			
Пятый			
<i>При наличии «остаточных» болей</i>			
Шестой – двадцатый			Нимесил®. Суточная доза 200 мг (два пакетика)

Нимесил®, который применяется в течение еще двух недель (таблица)<sup>7</sup>», – отметил А.Н. Баринов.

Именно с помощью последовательного назначения Дексалгина и Нимесила болевой синдром у пациентки был временно снят. Последующее расширенное неврологическое обследование позволило выявить невралгию седалищного нерва (симптом Бонне), или синдром грушевидной мышцы, который и был причиной боли.

**Лечение.** Каким должен быть следующий этап лечения? Докладчик предложил коллегам выбрать наиболее правильный подход к ведению больной с синдромом грушевидной мышцы из четырех предложенных вариантов: блокады с бетаметазоном, глюкокортикостероиды в/в; блокады с хондропротекторами или гомеопатическими препаратами; локальная блокада НПВП в грушевидную мышцу. Мнение аудитории об использовании локальной инъекции НПВП в очаг

устойчивого мышечного спазма совпало с назначением специалистов клиники. «Мы ввели пациентке Дексалгин® для того, чтобы убрать спазм грушевидной мышцы. Этот препарат в отличие от глюкокортикостероидов не задерживает жидкость, не повышает артериальное давление, не вызывает иммуносупрессию, не декомпенсирует сахарный диабет, не повышает массу тела, что очень важно для пожилых и соматически ослабленных пациентов», – пояснил А.Н. Баринов. Пациентке также были назначены курсы постизометрической релаксации, лечебная физкультура и рекомендовано ведение здорового образа жизни.

#### Клинический пример 4

Пациент П., 52 года.

**Анамнез.** Страдает хроническим алкоголизмом. Утром после алкогольного эксцесса остро развилось онемение и жжение по наружному краю правой стопы и голени, слабость тыльного сгибания стопы.

<sup>3</sup> Davies N.M., Skjoldt N.M. Choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the right patient: a pharmacokinetic approach // Clin. Pharmacokinet. 2000. Vol. 38. № 5. P. 377–392.

<sup>4</sup> Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites // Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 107. № 2. P. 139–154.

<sup>5</sup> Carabaza A., Cabré F., García A.M. et al. Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen // Chirality. 1997. Vol. 9. № 3. P. 281–285.

<sup>6</sup> López-Muñoz F.J., Ventura R., Díaz I. et al. Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid // J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 38. № 12. Suppl. P. 11–21.

<sup>7</sup> Соловьева Э.Ю., Корнеев А.Н., Федин А.И. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии // Врач. 2007. № 3. С. 67–71.



Показания магнитно-резонансной томографии – грыжа L5–S1 6 мм. Прежде всего докладчик поинтересовался у коллег – следует ли срочно оперировать больного или возможно консервативное лечение? Большинство высказалось за то, чтобы больному сделать блокаду нервных окончаний. По мнению А.Н. Барина, прежде чем принять решение об оперативном вмешательстве, необходимо тщательно изучить характер чувствительности двигательных, рефлекторных нарушений при компрессии корешков L5, L4, S1. У пациента было онемение по наружному краю стопы, что позволяло предположить радикулопатию L5–S1, однако слабость – совсем в другой корешковой группе, что давало основание подозревать наличие радикулопатии L4–L5 либо туннельной невропатии.

**Диагноз.** Проведенная электронейромиография, а также ультразвуковое исследование показали: компрессию малоберцового нерва в фибулярном канале; выше сдавления нерв утолщен, контуры его нечеткие, отмечается утолщение отдельных нервных пучков в составе нерва. Налицо синдром двойного аксоплазматического сдавления.

**Лечение.** Была произведена блокада фибулярного канала комбинацией «новокаин 0,5% 1,0 + дексаметазон

4 мг/мл 2,0». Для восстановления корешка нерва назначена следующая схема лечения: альфа-липоевая кислота 600 мг натощак (за 30 минут до еды) по одной таблетке три раза в день в течение месяца; Мильгамма 2 мл в/м № 10, далее Бенфогамма 200 мг 2 р/сут в течение месяца; Нейромидин 15% 1 мл п/к № 10, далее перорально 20 мг 3 р/сут в течение месяца. Подобная терапия способствовала регрессу слабости, онемения и парестезий в ноге пациента.

Как отметил А.Н. Барин, применение альфа-липоевой кислоты в составе комплексной патогенетической терапии при радикулопатии обоснованно. Согласно данным рандомизированного контролируемого исследования, применение альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 60 дней способствовало восстановлению нерва в два раза быстрее, чем использование ацетил-L-карнитина в дозе 1180 мг/сут. Доказано, что прием альфа-липоевой кислоты 600 мг/сут за 30 минут до еды в течение одного – трех месяцев не только эффективно восстанавливает чувствительность, мышечную силу и сухожильные рефлексы, но и улучшает электрофизиологические показатели: амплитуду М-ответа и скорость проведения возбуждения по нерву<sup>8</sup>.

В заключение докладчик подчеркнул, что лечение боли в спине предполагает комплексный подход, который предусматривает не только медикаментозное лечение, но и поведенческую и когнитивно-поведенческую психотерапию, лечебную физкультуру. При острой боли назначаются НПВП, такие как Дексалгин®, при необходимости применяются миорелаксанты или производится блокада в триггерную точку. При хронической боли после препарата Дексалгин®, продолжительность применения инъекционной и пероральной форм которого ограничена пятью – семью днями, рекомендуется провести лечение препаратом Нимесил® в течение как минимум 14 дней. В качестве базисной терапии фасеточного синдрома, вызванного, например, остеоартрозом, при хронической боли в спине требуются таблетированные хондропротекторы, блокады с глюкокортикоидными препаратами в фасеточные суставы. Если у пациента радикулопатия дает выраженный болевой синдром, назначаются антиконвульсанты и антидепрессанты. Оперативное лечение показано пациенту с радикулопатией при нарастающем парезе мышц, тазовых нарушениях. Для восстановления функций назначаются витамины группы В, антихолинэстеразные препараты и антиоксидант альфа-липоевая кислота.

Неврология

### Полиморфизм болей в дистальных отделах конечностей

Если распространенными причинами острой боли являются термические поражения, острая травма и избыточная физическая нагрузка, то спектр причин хронической боли, по словам д.м.н., профессора Игоря Владимировича ДАМУЛИНА (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), гораздо шире и разнообразнее.

К наиболее частым причинам хронической боли в руке относят вертеброгенное поражение корешков, невертеброгенное поражение цервикальных корешков, поражение периферических нервов в виде моно- и полиневропатии, дегенеративные изменения суставов и связок, поражение плечевого сплетения, сосудистые заболевания и избыточную физическую



Профессор И.В. Дамулин

<sup>8</sup> Memeo A., Loiero M. Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study // Clin. Drug Investig. 2008. Vol. 28. № 8. P. 495–500.



нагрузку. Вертеброгенное поражение корешков лидирует и среди частых причин хронической боли в ноге, которая также может быть вызвана поражением периферических нервов, узким позвоночным каналом, дегенеративными изменениями суставов и связок, заболеваниями сосудов нижних конечностей. По словам докладчика, спектр расстройств, которые могут приводить к возникновению болевых ощущений, этим не ограничивается. Иногда действия врача, который активно хочет помочь, но не знает, как правильно это сделать, могут сопровождаться тяжелыми последствиями для больного.

Постинсультные боли очень разные по характеру. Прежде всего это боли, обусловленные мышечным спазмом. Их возникновение связано и с наличием позитивной симптоматики (повышение мышечного тонуса по спастическому типу, оживление сухожильных рефлексов), и с изменением спастически сокращенных мышц (ригидность, контрактуры, фиброз), которое наступает через некоторое время и приобретает довольно выраженный характер. Все это происходит на фоне негативной симптоматики в виде снижения мышечной силы, замедленности движений и нарушений выполнения тонких движений пальцами рук. В основе возникновения боли после инсульта могут лежать центральные механизмы, которые принято обозначать как таламические боли. Туннельные невропатии также считаются частой причиной возникновения болей в конечностях.

Полиневропатия является одной из самых значимых проблем, которая возникает у пациентов, имеющих боли в дистальных отделах конечностей. В ее основе лежат дизимунные, дисметаболические причины, например сахарный диабет, а также токсические, инфекционные и паранеопластические факторы. Симптоматика независимо от причин определяется

пораженными периферическими нервными волокнами, например, в возникновении болевого синдрома повинны волокна А и С.

Зачастую встречается сочетанное поражение различных волокон, как при синдроме Гийена – Барре, основными вариантами которого могут быть острая демиелинизирующая полирадикулоневропатия, острая моторная аксональная невропатия, острая сенсорная аксональная невропатия, параспастический вариант, фарингеально-цервико-бронхиальный вариант, лицевая диплегия с дистальными парестезиями, острая пандизавтономия и изолированный сенсорный вариант. Типичные проявления – мышечная слабость в конечностях, как правило, симметричная, сенсорные нарушения, иногда – симптомы поражения центральной нервной системы (головная боль, психические нарушения).

Характер боли при синдроме Гийена – Барре многообразен – это невропатическая, мышечная, радикулопатическая боль. Как диагностировать синдром Гийена – Барре? Как правило, у 85% больных повышен уровень белка в ликворе. Электромиографические данные у 80–90% больных подтверждают множественные блоки проведения, снижение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам. В анализах крови и мочи специфические изменения отсутствуют.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП) – еще одна причина, которая может приводить к возникновению болевых ощущений. Она диагностируется примерно в 20% случаев у пациентов с полиневропатией неясного генеза и отличается от синдрома Гийена – Барре подострым началом длительностью более четырех недель, в ряде случаев с обострением и ремиссией. Варианты течения ХВДП разнообразны – это могут быть периоды нарастания симптомов с последующим плато

и медленным улучшением, либо постоянное нарастание симптомов, либо ступенеобразное прогрессирование, спонтанное обострение и ремиссии.

Клиническими особенностями ХВДП выступают мышечная слабость и в дистальных, и в проксимальных отделах конечностей, сочетающаяся с низкими рефлексами либо с их отсутствием, выпадение чувствительности преимущественно в ногах, парестезии и жгучие, ноющие невропатические боли, сопровождающиеся неприятным эмоциональным компонентом. Сложности при постановке диагноза могут вызвать варианты ХВДП с пирамидной рефлекторной симптоматикой в сочетании с невритом зрительного нерва, поскольку у 5–30% больных ХВДП имеют место церебральные нарушения.

Доминированием болевых ощущений, парестезиями дистальных отделов, нарастающих в ночные часы, нередко сочетающихся с вегетативными нарушениями в виде дистального гипогидроза, артериальной гипертензией, импотенцией и вазомоторными нарушениями сопровождается идиопатическая сенсорная полиневропатия.

Алкогольная полиневропатия, при которой поражаются аксоны и отмечается миелинопатия, по характеру является дистальной сенсорной полиневропатией. В ее основе лежат прямое токсическое действие ацетальдегида, дефицит витамина В<sub>1</sub>, нарушение питания, нарушение абсорбции, поражение печени.

Нервно-мышечные нарушения (полиневропатия и дисметаболическая миопатия) имеют место при гипотиреозе. Чаще всего это мышечные крампи, боли и парестезии, особенно в проксимальных отделах конечностей, снижение толерантности к физическим нагрузкам, синдром «повисшей головы», выраженная мышечная слабость, которая нарастает при низкой температуре. У 75% пациентов ситуация осложняется возникновением

# Дексалгин®

Декскетопрофен



## Скорая помощь при острой боли<sup>1</sup>

Быстрое  
начало  
действия<sup>1</sup>

Выраженный  
обезболивающий  
эффект<sup>2</sup>

Хороший  
профиль  
безопасности<sup>3</sup>

### Показания к применению:

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®  
2. Peat S, 10th World Congress on Pain 2002, San Diego: 945-P215  
3. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

**Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:** *Противопоказания:* Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения, антикоагулянтная терапия; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; тяжелые нарушения функции печени; умеренные или тяжелые нарушения функции почек; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; период после проведения аортокоронарного шунтирования; бронхиальная астма, в т.ч. – в анамнезе; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или др. НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. *С осторожностью:* ИБС; цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; длительное применение НПВП пожилой возраст (старше 65 лет).  
*Способ применения и дозы.* Раствор для инъекций: Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Рекомендуемая доза для взрослых: 50 мг каждые 8-12 ч. Суточная доза 150 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2-х дней) применения в период острого болевого синдрома. Таблетки Дексалгин® 25 принимают внутрь во время еды. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4-6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг. Курс лечения препаратом не должен превышать 3-5 дней. *Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Дексалгин®:* для инъекционной формы: боль в месте инъекции, тошнота, рвота. Для таблетированной формы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>  
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению (Дексалгин® от 30.11.11, Дексалгин® 25 от 22.10.12)  
Dex.modul утверждено в печать 31.10.2013

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



туннельных синдромов, компрессией периферических нервов или демиелинизирующей полиневропатией, которая может протекать до определенного момента субклинически. По этой причине клинически особенное внимание следует обращать на наличие гипорефлексии и на удлинение фазы релаксации мышц.

При сахарном диабете (СД) патологические изменения могут затрагивать периферические и краниальные нервы, сплетения и спинномозговые корешки. Полиневропатия возникает при СД 1 и 2 типа и в среднем встречается у 50% больных СД. Диагноз «диабетическая полиневропатия» (ДПН) ставится больному при наличии симптомов поражения периферической нервной системы после исключения всех других причин этого поражения. Современное представление о диабетической полиневропатии связано с ее гетерогенностью, а к наиболее распространенным формам относятся дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия, вегетативная полиневропатия. Гораздо реже встречаются асимметричная проксимальная моторная невропатия, диабетическая туловищная невропатия, острая болевая ДПН, невропатия мелких волокон и краниальная невропатия.

ДПН отличается не только разнообразием форм, но и клиническими проявлениями. Так, например, дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия характеризуется в первую очередь нарушениями чувствительности в дистальных отделах конечностей – гипестезией или невропатическими проявлениями в дистальных отделах ног с последующим вовлечением верхних конечностей. Выпадают глубокие рефлексы с ног, больные предъявляют жалобы на боли, дизестезии, сенситивную атаксию. Но даже при наличии мышечной атрофии в области больших пальцев ног пациенты редко предъявляют

жалобы на мышечную слабость. Асимметричная проксимальная моторная невропатия клинически проявляется острым началом с выраженной болью, нередко носящей жгучий характер, с последующей слабостью, похуданием мышц бедра, выпадением коленного рефлекса.

По мнению профессора И.В. Дамулина, не стоит забывать и о таких причинах боли при сахарном диабете, как возникновение диабетических язв стопы, формирование сустава Шарко, а также таламические боли, причиной которых становится развившийся на фоне СД инсульт в области таламуса, или возможные фантомные боли после удаления конечности.

Патогенез ДПН сложен. Ключевая роль в нем принадлежит окислительному стрессу, который рассматривается в качестве ведущего механизма повреждения нервного волокна, и конечным продуктам гликирования.

Традиционно основным способом профилактики и лечения ДПН считается оптимальный контроль гипергликемии, сосудистых факторов риска и профилактика трофических нарушений. В связи с современными взглядами на патогенез ДПН большое значение имеют методы, направленные на восстановление антиоксидантной защиты и снижение продукции

свободных радикалов кислорода. В настоящее время альфа-липоевую кислоту (например, препарат Берлитион®) рассматривают как один из эффективных и обязательных компонентов патогенетической комплексной терапии ДПН.

Эндогенный антиоксидант Берлитион® назначается при всех типах диабетической полиневропатии. Механизм действия препарата заключается в связывании свободных радикалов, стабилизации клеточных мембран, нормализации энергетического обмена нейронов, восстановлении аксонального транспорта. Профессор И.В. Дамулин акцентировал внимание аудитории на следующих доказанных клинических эффектах альфа-липоевой кислоты (препарат Берлитион®):

- уменьшение выраженности болей, парестезий;
- уменьшение выраженности сенсорных расстройств;
- оживление глубоких рефлексов;
- улучшение электрофизиологических показателей (амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения по нервам).

Завершая выступление, докладчик также отметил, что в качестве симптоматического лечения ДПН с целью уменьшения болевого синдрома можно использовать анальгетики, НПВП, антидепрессанты, антиконвульсанты и местные – капсаицин, лидокаин.

### Заключение

**В** ходе обсуждения был выработан наиболее оптимальный подход к ведению пациентов с болью в спине и дистальных отделах конечностей. Комплексный подход предусматривает при острой неспецифической боли в спине первоначально назначение НПВП. При хронической неспецифической боли в спине после препарата Дексалгин® можно рекомендовать Нимесил® в течение как минимум 14 дней. Обоснованной и доказанной явля-

ется необходимость применения альфа-липоевой кислоты (препарата Берлитион®) в составе комплексной патогенетической терапии при радикулопатии, а также при всех типах диабетической полиневропатии. Альфа-липоевая кислота (Берлитион®) не только уменьшает выраженность боли и парестезий, но и способствует восстановлению чувствительности, мышечной силы, оживлению глубоких рефлексов, улучшению электрофизиологических показателей. \*



VI Российская научно-практическая конференция  
**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЛАСТИ  
НЕВРОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

12 ноября 2015

Здание Правительства Москвы  
Москва, Новый Арбат, 36

**Основные темы:**

острые нарушения мозгового кровообращения и постинсультные состояния; умеренные когнитивные расстройства и деменции; проблемы смежных специальностей; болевые синдромы; расстройства вегетативной нервной системы; детская неврология; эпилепсия; двигательные нарушения при болезни Паркинсона, демиелинизирующих заболеваниях и атаксиях; нейроинфекции.

**Приглашаются** неврологи, кардиологи, психиатры, травматологи, эндокринологи, терапевты, специалисты экспериментальной медицины, разработчики новой медицинской техники и врачи общей практики

Прямая интернет-трансляция на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

**Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)**

Провайдер:  
**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



XXIV научно-практическая конференция

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
с позиции доказательной медицины**

9 сентября 2015

Здание Правительства Москвы  
Москва, Новый Арбат, 36

**Основные темы:** сочетанные функциональные нарушения; печеночная энцефалопатия; функциональный запор; железодефицитная анемия и лечебные подходы; функциональная диспепсия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; функциональные нарушения кишечника

**Приглашаются** гастроэнтерологи, гепатологи, проктологи и врачи общей практики

Прямая интернет-трансляция на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

**Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)**

Провайдер:  
**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)





# Стратегия и тактика борьбы за ум

*В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Валента Фарм», выступили специалисты из Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова профессор Софья Алексеевна РУМЯНЦЕВА и профессор Виктор Александрович СТУПИН. Они представили свою книгу «Стратегия и тактика борьбы за ум», в которой изложены основные принципы рациональной фармакотерапии когнитивных и аффективных расстройств. Особое внимание на симпозиуме было уделено вопросам возбуждения и торможения синапсов, этиологии когнитивных расстройств, энергетике межнейронных связей. Специалисты убеждены, что на сегодняшний день борьба, которую ведет медицина за ум и хорошее настроение пациентов, невозможна без препаратов, нормализующих нейромедиаторный баланс.*

## Введение

Профессор С.А. Румянцева и профессор В.А. Ступин открыли симпозиум вопросом: «Ум и мыслительный процесс – это материальная или идеальная субстанция?» Кора головного мозга материальна и представляет собой многослойную нейронную ткань. В состав коры входит около 14 млрд нейронов и множество глиальных клеток (их количество примерно в десять раз больше). Нейроны передают друг другу или не нейрональным клеткам сигнал (нервный импульс) посредством синапсов. Число синапсов очень велико, что обеспечивает большую площадь для передачи информации (некоторые клетки головного мозга могут иметь до 10 000 синапсов). Развитие нервной системы происходит за счет увеличения количества синапсов и усложнения их структуры. Однако именно колоссальное количество связей между нейронами и, соответственно, возможность мыслить и есть то идеальное, что отличает человека и его высшую нервную деятельность от животного мира. «Когда мы говорим „стратегия и тактика борьбы за ум“, – пояснила профессор С.А. Румянцева, – мы имеем в виду возможность усилить связи между отдельными ней-

рональными популяциями за счет активации синаптических связей и выброса нейромедиаторов – это основа нашей жизни, если мы хотим развиваться».

## Причины нарушения когнитивных функций

В нормальном состоянии организм поддерживает количество синапсов (возбуждающих и тормозных) адекватно происходящим процессам. В возбуждающих синапсах одна клетка вызывает активацию другой. При этом возбуждающий медиатор открывает каналы для входа натрия и выхода из нее калия, вызывая деполяризацию (активацию) постсинаптической мембраны. В тормозящих синапсах одна клетка тормозит активацию другой. Тормозящий медиатор вызывает устремление потока отрицательно заряженных ионов калия и кальция в клетки, поэтому деполяризации не происходит. Система торможения предотвращает множество реакций, которые не соответствуют потребностям приспособления к окружающей действительности, и позволяет человеку адаптироваться.

Нельзя сказать, что важнее для адаптации – возбуждение или торможение. «В природе самое важ-

ное – гармония!» – резюмировал профессор В.А. Ступин. При нарушении гармонии между процессами возбуждения и торможения возможно возникновение когнитивных расстройств, которые по сути являются нарушениями наиболее сложных функций головного мозга, с помощью которых осуществляется рациональное познание мира и взаимодействие с ним: речи, памяти, интеллекта, гнозиса, праксиса и внимания. Эти важнейшие когнитивные функции – тот комплекс навыков, которыми овладевает человек с раннего детства, фильтруя сигналы и осозная окружающую среду.

Основными причинами возникновения когнитивных расстройств являются врожденная патология, дистресс, эндо- и экзотоксины (хронический алкоголизм, наркомания), сосудистая (нарушение кровотока по тем или иным причинам) и дегенеративная патология. Как возникают когнитивные нарушения? Очень часто отсутствие нормального питания мозга, например, вследствие дефицита кислорода, при атеросклерозе или сердечной недостаточности приводит к уменьшению синтеза медиаторов и как следствие – к когнитивным нарушениям. Так, у больных с со-





## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

судистыми легкими когнитивными нарушениями в два раза чаще диагностируется ишемическая болезнь сердца, в четыре раза чаще – аритмии и артериальная гипертензия.

Повышение артериального давления на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистой деменции на 40%. Иначе говоря, возникновение когнитивных нарушений даже умеренного характера свидетельствует о серьезных сбоях в организме.

Необходимо также отметить, что причиной развития когнитивного расстройства может стать успешная кардиоцеребральная реанимация. Профессор С.А. Румянцева уточнила суть патогенеза этого процесса: «При тяжелых поражениях мозга возникает воспалительный абактериальный энергобиоз определенного числа синапсов, формирующий дефицит медиаторов. Это не воспалительный процесс в привычном понимании, это защитная реакция организма на критическое снижение кровотока и снижение числа синапсов в случае тяжелого морфологического процесса или снижение уровня медиаторов на фоне тяжелого хронического стресса».

### **Астения: определение, признаки и клинические проявления**

Астении, тревоги, страхи, психозы – это бич современного мира. Так, по данным разных авторов, на долю умеренных когнитивных расстройств приходится от 19 до 52%. Астения диагностируется в 22–38% случаев на первичном терапевтическом приеме, на приеме у невролога количество больных с астеническими либо тревожными расстройствами значительно выше.

Астения переводится с древнегреческого как бессилие, полное отсутствие сил. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) астения относится к классу невротических расстройств, связанных со стрессом и соматоформными расстрой-



Профессор С.А. Румянцева

ствами. Определяющие ключевые симптомы астении – это слабость и утомляемость, причем не физиологическая. Речь идет о патологической утомляемости, которая возникает без нагрузки и не проходит после отдыха.

Отечественная наука определяет астению как астено-вегетативный синдром, зарубежные авторы – как синдром хронической усталости. Хронические симптомы астении хорошо известны: слабость, утомляемость, эмоциональное расстройство. Астению сопровождают и вегетативные нарушения: гипергидроз, головокружения, гипервентиляция, дислексия. Возможно развитие болевых феноменов, мотивационных и эндокринных расстройств, гиперестезии.

Астения нередко сопутствует огромному количеству самых разных соматических заболеваний. Это послеоперационный период, эндокринные расстройства, легочные и сердечные заболевания, гематологические, онкологические, коллагенозы, хроническая печечно-почечная недостаточность и т.д. Качество жизни больного определяется даже не самим заболеванием, а теми последствиями в виде тяжелой астенизации, которое оно за собой влечет.

Реактивная астения – это компенсаторная реакция здорового человека на воздействие условно-патогенных факторов. Ее провоцирует



Профессор В.А. Ступин

любая работа, связанная с перенапряжением механизмов адаптации: частое переключение внимания при эмоциональном перенапряжении, длительная ответственная работа без эмоциональной и физической разгрузки и отпусков, нарушение режима сна и отдыха. Н. Selye ввел термин «дистресс» – постоянное напряжение, которое человек не в состоянии перенести. Как дистресс влияет на медиаторный баланс? Нарушение синтеза медиаторов ведет к ишемии, поражению сосудов и когнитивным нарушениям. Большой расход медиаторов – к дистрессу, синдрому выгорания, астении, депрессии, тревоге. Одновременно большой расход медиаторов на фоне снижения их синтеза клинически реализуется как инсульт.

### **Коротко о нарушениях сна**

С одной стороны, расстройство сна сигнализирует о наличии астении, с другой – нарушение режима сна и отдыха может стать причиной ее развития. В этой связи необходимо своевременно прервать порочный круг. Профессор С.А. Румянцева коротко напомнила, что выделяют пресомнические (трудности засыпания), интрасомнические (частые ночные пробуждения и др.) и постсомнические (трудности пробуждения) нарушения сна. На сегодняшний день имеется широкий спектр

психиатрия



### III Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт»

современных препаратов для лечения инсомнии. Если сравнить возможности препаратов – анксиолитиков, производных пиридина, мелатонинсодержащих препаратов и производных этаноламина, то наилучшим снотворным и противотревожным эффектом обладает анксиолитик бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – Феназепам. Кроме того, Феназепам оказывает мягкое релаксирующее и седативное действие, благоприятно влияя на расстройство засыпания, нарушения ночного сна, расстройство пробуждения.

#### Критерии диагностики когнитивных расстройств

Диагноз «легкие когнитивные нарушения» устанавливается, если пациент жалуется на снижение памяти и нарушение мнестических функций, при этом у него нормальное общее состояние интеллекта, сохранная активность в повседневной жизни и отсутствует деменция.

Для оценки более тяжелых когнитивных расстройств разработаны следующие диагностические шкалы:

- клиническая рейтинговая шкала деменции, используется для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей;
- краткая шкала оценки психического статуса, применяется для экспресс-диагностики степени когнитивных расстройств;
- батарея лобной дисфункции, позволяет определить нарушения мышления, анализа, обобщения, реакции, внимания и т.п.;
- тест рисования часов, используется для постановки диагноза деменции и для дифференциальной диагностики деменции лобного или подкоркового типа от деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера.

Для диагностики астении существует ряд простых шкал, которые

позволяют в экспресс-режиме, прямо в ходе амбулаторного приема, определить наличие астенических остатков невротических синдромов. Астено-невротический синдром можно диагностировать с помощью шкалы астенического состояния, шкал для психологической диагностики уровня невротической астении и уровня невротизации.

#### Роль гамма-аминомасляной кислоты в поддержании нейромедиаторного баланса

Главным тормозным медиатором является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Известно, что ГАМК осуществляет передачи почти в 50% синапсов всех тормозных нейронов. Кроме того, ГАМК обеспечивает корковую реализацию всех высших корковых функций и в левом полушарии, которое отвечает за логику, и в правом, которое отвечает за верное чувственное восприятие окружающего мира.

Можно предположить, что каждое химическое вещество в организме ответственно за определенную функцию. Однако это не совсем так. О тонкости изменений химически активных веществ в организме рассказал профессор В.А. Ступин: «Нобелевский лауреат, русский ученый-химик Н.Н. Семенов выдвинул теорию о том, что природа не может синтезировать миллион химических активных веществ, для этого потребовалось бы колоссальное количество энергии. Каждое из веществ, отнимая или прибавляя некоторые очень короткие цепочки, может менять свою функцию. Например, в мозге ГАМК теряет аминокгруппу, замещающую гидроксил, и становится гамма-оксимасляной кислотой (ГОМК). При внутривенном введении она легко проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро тормозит все корковые сигналы. Оксibuтират натрия – натриевая соль ГОМК – используется в анестезиологии».

ГАМК может играть роль не только тормозного, но и возбуждающего медиатора, в зависимости от того, возбуждающаяся или тормозная клетка подвергается инактивации. Торможение возбуждающих ГАМК-нейронов угнетает работу участка нейрональной сети. Торможение тормозных ГАМК-нейронов активирует участок нейрональной сети. Именно поэтому для лекарств, синтезированных на базе ГАМК, характерно улучшение когнитивных функций, они оказывают транквилизирующее и при этом антиастеническое действие.

#### Возможности ноотропной терапии

1972 г. можно считать началом эры ноотропной терапии (ноотроп – дословно «меняющий разум»). За это время было опубликовано более 700 статей и сформирована концепция о новой категории лекарств – ноотропов, действие которых направлено на сохранение интеллектуальной сферы за счет активации нейропластичности. Профессор В.А. Ступин напомнил, что нейропластичность – это способность нервных элементов к адаптивной перестройке под влиянием эндогенных (внутриклеточных) и экзогенных (привнесенных снаружи) влияний. Механизмы нейропластичности реализуются через изменение возбудимости мембранных каналов клеток и конфигурации дендритов, реорганизацию чувствительности нейрональных рецепторов к медиаторам, изменение структуры и активности синапсов, формирование новых синапсов. Эксперты более подробно рассмотрели возможности ноотропной терапии на примере препарата последнего поколения – Фенотропила. В отличие от пирацетама и других первых ноотропов модулирующее влияние Фенотропила на ГАМКергические постсинаптические рецепторы осуществляется за счет активности



## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

левоэращающегося изомера-конформера в третьем положении. Фенильный радикал добавляет молекуле липофильность, позволяя ей легко проникать через мембраны нервных клеток. Именно этим объясняются преимущества Фенотропила перед пирарцетамом. Так, пирарцетам оказывает антиамнестический эффект в дозе не менее 300 мг/кг, а Фенотропил – 12,5 мг/кг. Одинаковые по глубине эффекты вызываются Фенотропилем в дозе 25 мг/кг и пирарцетамом в дозе 600 мг/кг. Соответственно Фенотропил в 25 раз активнее пирарцетама. В дозе 1200 мг/кг пирарцетам не обеспечивает антиамнестического эффекта, который вызывает Фенотропил в дозе 50 мг/кг. Таким образом, антиамнестическое действие Фенотропила сильнее, пороговая доза ниже, а диапазон эффективных доз шире, чем у пирарцетама.

Фенотропил легко проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через мембраны, не нарушая их целостности, обладает 100%-ной биодоступностью. Кроме того, он достаточно медленно выводится, поэтому оказывает длительный эффект. Препарат не метаболизируется, а это значит, что вне зависимости от того, какие лекарственные средства пациент принимает дополнительно, эффект терапии Фенотропилем можно прогнозировать. На фоне применения Фенотропила наблюдается:

- повышение уровня аденозинтрифосфата;
- активация аденилатциклазы;
- усиление активности синапсомальной фосфолипазы А;
- усиление синтеза ядерной РНК в мозге;
- усиление утилизации глюкозы;
- улучшение когнитивных функций;
- улучшение памяти.

Фенотропил – первый представитель класса модуляторов, то есть препаратов, которые обеспечивают соразмерную перестройку

функций центральной нервной системы. Модуляторы прямо не участвуют в передаче сигнала, но могут его либо ослабить, либо усилить в зависимости от активности медиатора, таким образом регулируя изменение активности нейрональных сетей. Другими словами, облегчая опосредованную ГАМК передачу нервных импульсов, Фенотропил заставляет центральную нервную систему работать сбалансированно.

Именно поэтому препарат имеет широкий спектр применения. Помимо астении и утомляемости среди показаний к назначению Фенотропила – снижение способности к обучению, головокружение, последствия черепно-мозговой травмы. Препарат будет полезен при начальных стадиях хронической ишемии мозга и болезни Альцгеймера. Фенотропил включен в целый ряд стандартов по оказанию медицинской помощи, поэтому его можно назначать абсолютно безопасно, в частности пациентам в абстинентном состоянии с делирием и при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ, при эпилепсии, инсульте, внутримозговом кровоизлиянии.

Профессор С.А. Румянцева представила результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ. В рамках программы изучалась практика применения Фенотропила, определялась оптимальная продолжительность лечебного воздействия у пациентов, страдающих хронической ишемией мозга и наблюдающихся у невролога или терапевта в условиях первичного звена здравоохранения. Программа охватила 50 городов России, удалось осуществить наблюдение за ходом терапии хронической ишемии мозга у более 2000 пациентов, в ней были задействованы около 850 неврологов из 500 лечебно-профилактических учреждений. Эффективность лечения оценивалась по субъ-

ективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory). Полученные результаты показали, что применение Фенотропила приводит к выраженному снижению показателей астении в течение первого месяца лечения, а дальнейшее применение на протяжении второго и третьего месяцев позволяет приблизить достижение нормальных показателей по шкале астении. Было также отмечено, что у пациентов в возрасте 45–54 лет наблюдалось снижение выраженности астенического синдрома на 55–56% при применении препарата в течение двух и трех месяцев соответственно. У пациентов в возрасте от 55 до 65 лет выраженность синдрома астении уменьшилась на 52%.

В ранее проведенных исследованиях подтверждена эффективность Фенотропила в коррекции когнитивных нарушений при эпилепсии и остром инсульте.

Фенотропил имеет высокий профиль безопасности, средняя разовая доза составляет 100–200 мг (суточная 200–300 мг), продолжительность лечения – от двух недель до трех месяцев.

### Заключение

Завершая симпозиум, профессор С.А. Румянцева дала несколько рекомендаций по лечению больных с когнитивными нарушениями. При легких когнитивных нарушениях можно рекомендовать назначение Фенотропила, особенно в сочетании с препаратами, действующими на другие медиаторные системы (Пантокальцин, Гингко Билоба). При умеренных когнитивных нарушениях показана комплексная терапия Фенотропилем с препаратами из группы энергокорректоров, которые помогают реализовать его действие (Актовегин®, Цитофлавин, Церивролизин). При тяжелых когнитивных нарушениях, деменции применяется золотой стандарт: холина альфосцерат или ингибиторы холинэстеразы. \*

психиатрия



# Счастье – это хорошее здоровье и плохая память?! Современные возможности повышения качества жизни пациента

*Рассмотрению наиболее оптимальных терапевтических подходов к нормализации артериального давления, предупреждению и лечению когнитивных расстройств, коррекции нарушений сна был посвящен симпозиум компании «Валента Фарм». На симпозиуме были представлены итоги общероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ПЛАТОН, продемонстрировавшей эффективность и безопасность препарата Пантокальцин в достижении целевого уровня артериального давления и улучшении качества жизни пожилых пациентов с хронической ишемией мозга и артериальной гипертензией. Кроме того, были приведены данные исследований, подтверждающие выраженное противотревожное и снотворное действие препарата Феназепам, а также его высокую эффективность в устранении всех расстройств сна.*



Профессор  
П.П. Камчатнов

**П**рофессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова Павел Рудольфович КАМЧАТНОВ напомнил слушателям, что одной из основных причин развития любой сосудистой патологии, в том числе и сосудистых мозговых нарушений, считается артериальная гипертензия. Однако несмотря на то что около 45% населения в нашей стране знают об опасности повы-

## Как подружить пациента и лечение? Итоги общероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ПЛАТОН

шенного давления, лишь 15% из них получают адекватное лечение. «Мы в течение нескольких лет проводили опрос наших пациентов, перенесших инсульт, по поводу контроля артериального давления и информированности о факторах риска развития инсульта. После перенесенного инсульта 44% пациентов не контролируют артериальное давление, а 50% считают, что главным фактором риска развития инсульта является стресс», – констатировал докладчик. Однако даже эффективный контроль артериального давления не позволяет полностью нивелировать риск развития цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваний, а также добиться регресса уже сформировавшегося когнитивного дефицита в условиях сосудистого поражения мозга.

Зачастую заболевание развивается медленно, исподволь, приводя со временем к тяжелым нарушениям психических функций, нередко достигающих степени деменции. Не существует лекарства, которое помогло бы больному полностью избавиться от паралича или старческого слабоумия. В данном случае задача врача – сохранить пациенту работоспособность и способность к самообслуживанию на максимально длительный период, обеспечив ему достойное качество жизни. Нередко врачам в повседневной клинической практике приходится иметь дело с немотивированными пациентами, не готовыми лечиться. Немаловажную роль в интеграции больного в социальную среду и выработке у него приверженности к терапии играют немедикаментозные методы



## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

лечения (мультисенсорная стимуляция, ароматерапия, массаж, общение с животными, музыка, танцы).

Профессор П.Р. Камчатнов напомнил, что человеческий мозг имеет фантастические ресурсы для восстановления нарушенных функций и для приобретения новых. Согласно современным представлениям в основе как истинного восстановления, так и компенсации нарушенных функций при повреждениях головного мозга лежат механизмы нейропластичности, под которой подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет прежде всего структурных изменений в веществе мозга. В активизации механизмов нейропластичности важную роль играют различные методы восстановительной терапии, реабилитационных мероприятий. Именно на стимуляцию процессов реорганизации нервных тканей, которые могут привести к положительному результату, должна быть направлена и медикаментозная терапия.

Таким образом, эффективным можно считать назначение пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга препаратов, способствующих нормализации метаболизма головного мозга, в частности ноотропных средств. В этой связи особый интерес представляет препарат Пантокальцин, действующим веществом которого является гопантеновая кислота. Препарат выполняет стимулирующие функции, заставляя нейроны более активно формировать новые связи. Пантокальцин взаимодействует с рецепторными системами головного мозга путем:

- стимуляции ГАМК-рецепторов;
- стимуляции дофаминергических рецепторов;

- увеличения образования ацетилхолина в стриатуме;
- проявления агонизма к мю-и каппа-опиоидным рецепторам;
- проявления антагонизма к каннабиоидным рецепторам.

Важно, что Пантокальцин не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде. Данные о его токсичности, переносимости и передозировке отсутствуют.

В открытом сравнительном исследовании гопантеновая кислота назначалась в дозе 1 г три раза в сутки в течение восьми недель<sup>1</sup> пациентам с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. Больные, принимавшие гопантеновую кислоту (n=28), и пациенты из группы сравнения (n=17) были сопоставимы по всем показателям, средний возраст участников исследования составил 54,8 года. Полученные результаты продемонстрировали эффективность гопантеновой кислоты в восстановлении когнитивных функций: после курса лечения в группе гопантеновой кислоты имел место значительный прирост когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, чем в группе сравнения (+2,6 балла от исходного и +0,3 балла соответственно), также были отмечены более высокие результаты при выполнении пробы Шульце и тестов по шкале лобной дисфункции (p<0,05). «Таким образом, исследование показало, что гопантеновая кислота (Пантокальцин) позволяет больным в значительной степени сконцентрировать внимание и лучше выполнять тесты, направленные на оценку тех или иных функций, связанных с запоминанием, выполнением интерактивной деятельности», – пояснил докладчик.

Профессор П.Р. Камчатнов привел результаты новой общерос-

сийской неинтервенционной программы ПЛАТОН, в которой оценивались показатели артериального давления и качество сна у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии, получавших терапию Пантокальцином. Основная цель исследования заключалась в изучении эффективности и переносимости Пантокальцина на фоне артериальной гипертензии в амбулаторных условиях. В исследовании приняли участие 1135 пациентов в возрасте 68 лет и старше, принимавших Пантокальцин в дозе до 3 г три раза в сутки в течение 12 недель.

Пантокальцин благоприятно влиял на уровень артериального давления: в ходе наблюдения отмечено достоверное снижение как систолического, так и диастолического артериального давления, без случаев артериальной гипотензии. Уже через четыре недели терапии Пантокальцином пациенты отмечали облегчение засыпания и улучшение самочувствия при пробуждении, а через восемь недель – достоверное улучшение качества сна (p<0,05) и отсутствие гиперсомнии днем, причем 175 (27,35%) участников исследования даже отказались от гипнотиков.

В заключение профессор П.Р. Камчатнов отметил, что полученные в ходе общероссийской неинтервенционной программы ПЛАТОН данные позволяют сделать вывод о том, что терапия препаратом Пантокальцин способствует повышению эффективности антигипертензивной терапии, улучшению качества сна, снижению лекарственной нагрузки на организм. Следовательно, можно рекомендовать назначение препарата пожилым пациентам, страдающим сосудистыми заболеваниями головного мозга.

психиатрия

<sup>1</sup> Михайлова Н.А., Иващенко Р.А., Мурашина И.В., Камчатнов П.Р. Результаты применения Пантогама у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Вып. 2. С. 47–50.

Профессор  
О.Д. Остроумова

**Т**очку зрения кардиолога в отношении предупреждения и лечения когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией представила профессор МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, вице-президент РМОАГ Ольга Дмитриевна ОСТРОУМОВА. По мнению докладчика, в кардиологии взаимосвязь артериальной гипертензии и когнитивных нарушений стала рассматриваться не так давно, поэтому исследований, посвященных изучению этой проблемы, пока немного.

Наблюдательное исследование Goteborg Study, длившееся 15 лет, показало, что уровень повышенного артериального давления у пожилых людей в возрасте 70 лет является предиктором развития деменции в возрасте 79–85 лет<sup>2</sup>. Продолжавшееся около 30 лет исследование Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие почти 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, продемонстрировало, что высокое систолическое артериальное давление в середине жизни прямо коррелирует с риском развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте<sup>3</sup>.

### Артериальная гипертензия как фактор риска развития когнитивных расстройств и инсомнии

В настоящее время деменцию рассматривают как одно из цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии. Гипертоническая энцефалопатия, соответственно микроангиопатия, поражение мелких церебральных артерий – это, по мнению профессора О.Д. Остроумовой, и есть синдром сосудистых когнитивных нарушений и деменции. В этой связи в кардиологии большой интерес представляют вопросы влияния базисной терапии на когнитивные функции в целом. В 2013 г. был опубликован метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований, который подтвердил, что современная антигипертензивная терапия достоверно улучшает когнитивные функции<sup>4</sup>.

Артериальную гипертензию относят к ассоциированным с возрастом заболеваниям – если у молодых людей частота гипертонической болезни составляет 10–15%, то у пациентов старше 60 лет распространенность гипертензии превышает 70%. Точно такие же возрастные закономерности имеет и распространенность инсомнии, которая является одной из причин неэффективности антигипертензивной терапии. Два этих состояния тесно взаимосвязаны: с одной стороны, пациенты с артериальной гипертензией в 2–2,5 раза чаще, чем лица с нормальным артериальным давлением, страдают инсомнией, с другой стороны, у лиц с инсомнией распространенность артериальной гипертензии примерно в два раза выше, чем у лиц, которые не испытывают проблем со сном. Таким образом, недостаточное количест-

во и качество сна увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца<sup>5</sup>. Уровень артериального давления коррелирует с фазами сна, «архитектоника» которых при инсомнии нарушается. Доказано, что циркадианный ритм влияет на артериальное давление и играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. При инсомнии артериальное давление не снижается ночью даже у нормотензивных пациентов, что заставляет кардиологов наращивать дозу антигипертензивных препаратов, зачастую безрезультатно. Профессор О.Д. Остроумова привела данные собственного опроса пожилых пациентов с артериальной гипертензией, согласно которым в 91% случаев имела место инсомния, а назначение современной антигипертензивной терапии не привело к снижению повышенного артериального давления в ночные часы в 60% случаев. В целом же нарушения сна увеличивают не только ночной уровень артериального давления, но и среднесуточный, в результате чего возрастает гипертоническая нагрузка.

По словам докладчика, удивительные результаты в отношении показателей артериального давления продемонстрировала общероссийская неинтервенционная наблюдательная программа ПЛАТОН, в ходе которой оценивалась эффективность и переносимость терапии Пантокальцином у больных хронической ишемией мозга и артериальной гипертензией. Согласно полученным данным, уже ко второму визиту как в общей группе (n = 1135), так

<sup>2</sup> Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. 1996. Vol. 347. № 9009. P. 1141–1145.

<sup>3</sup> Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study // JAMA. 1995. Vol. 274. № 23. P. 1846–1851.

<sup>4</sup> Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 6. P. 1073–1082.

<sup>5</sup> Hoevenaar-Blom M.P., Spijkerman A.M., Kromhout D. et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study // Sleep. 2011. Vol. 34. № 11. P. 1487–1492.



## Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

и в группе без коррекции антигипертензивной терапии ( $n = 1094$ ) отмечалось достоверное снижение артериального давления ( $p < 0,0001$ ): систолического артериального давления более чем на 6 мм рт. ст., диастолического – на 3,8 мм рт. ст., а к третьему визиту снижение систолического артериального давления составило более 10 мм рт. ст., а диастолического – 6 мм рт. ст.

«Почему произошло снижение показателей артериального давле-

ния, если Пантокальцин не является гипотензивным препаратом? Это можно объяснить его благоприятным воздействием на такие показатели сна, как легкость засыпания, качество сна, пробуждение и состояние утром после пробуждения. Данный препарат обладает мягким противотревожным, ремодулирующим действием, что и внесло свою лепту в достижение целевого уровня артериального давления, улучшение качества сна и улучшение качества жизни па-

циентов с артериальной гипертензией», – подчеркнула профессор О.Д. Остроумова.

Препарат Пантокальцин, выпускаемый в дозах 250 и 500 мг, защищает головной мозг при гипоксии и токсических воздействиях, улучшает память, внимание и мышление, а также улучшает умственную и физическую способность без риска повышения артериального давления, отметила профессор О.Д. Остроумова, завершая выступление.

### Инсомния. Расстройство сна и жалобы пациентов

**И**нсомния – расстройство, связанное с трудностями и/или поддержания сна. По словам доцента кафедры неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, к.м.н. Лидии Ринадовны КАДЫРОВОЙ, инсомния является одним из самых распространенных нарушений сна, манифестация которого может происходить в 20-летнем возрасте и возрастать по мере продолжительности жизни человека. Так, например, согласно опросу, из порядка 15 тыс. жителей Европы в возрасте от 15 до 100 лет 19% отмечали у себя симптомы инсомнии<sup>6</sup>.

Сон представляет собой последовательность функциональных состояний головного мозга – фазы медленного сна (ортодоксальный сон, без сновидений) и фазы быстрого сна (парадоксальный сон, со сновидениями). Выделяют три вида нарушений сна – пресомнические, интрасомнические, постсомнические, каждому из которых соответствуют свои специфические жалобы пациентов, однако тревога и страх отмечаются всегда, независимо от типа инсомнии.

Как показывает клиническая практика, до 80% пациентов страдают

вторичной инсомнией. Причины вторичных инсомний разнообразны, но самыми распространенными считаются тревожные расстройства (30%), аффективные расстройства (16%), обструктивный храп (14%). Пациента в первую очередь беспокоит бессонница, однако важно уточнить, какие еще симптомы он отмечает. Так, например, при наличии тревоги пациент будет жаловаться на чувство нервного напряжения, взвинченность, нервозность, сердцебиение, покалывание в области сердца, ощущение комка в горле, неудовлетворенность вдохом.

В целом же методы обследования таких пациентов должны включать, помимо клинической оценки, анкетирование, а также тестирование психической сферы для выявления психоэмоциональных причин, лежащих в основе инсомнии. При необходимости пациенту следует пройти полисомнографию и инструментальные и лабораторные исследования для выявления возможных органических причин нарушений сна.

Тактика наиболее оптимального лечения больных инсомнией предусматривает, во-первых, устранение факторов, вызывающих инсомнию, и, во-вторых, мероприятия



К.м.н.  
Л.Р. Кадырова

по нормализации сна. Основные группы препаратов, применяемые для лечения нарушений сна, представлены барбитуратами, бензодиазепинами, Z-гипнотиками, препаратами с мелатонином и производными этаноламина. Все они в той или иной степени влияют на различные нарушения сна, но только барбитураты и бензодиазепиновые транквилизаторы способны воздействовать на тревожный компонент.

Однако согласно рекомендациям Американской академии медицины сна 2008 г. применение препаратов барбитуратовой кислоты не рекомендуется для лечения как первичной, так и вторичной инсомнии<sup>7</sup>. При этом пациенты с вторичной инсомнией нуждаются в приеме препаратов, обладающих снотвор-

<sup>6</sup> Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders // J. Psychiatr. Res. 2003. Vol. 37. № 1. P. 9–15.

<sup>7</sup> Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep Med. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.

III Российский международный конгресс  
«Цереброваскулярная патология и инсульт»

ным, седативным и анксиолитическим эффектом. В то же время сравнение клинических эффектов основных классов снотворных препаратов показывает, что только бензодиазепиновым транквилизаторам свойственны анксиолитический, седативный и гипнотический эффекты, в отличие от других групп препаратов, оказывающих анестетическое и парализующее действие во время сна. Доказано, что бензодиазепины эффективны при всех видах расстройств сна, обладают широким спектром свойств (анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксирующим, вегетостабилизирующим) и благоприятным профилем переносимости<sup>8</sup>.

К сожалению, арсенал лекарственных средств, которым могут пользоваться врачи, неуклонно сокращается. Сейчас многие транквилизаторы бензодиазепинового ряда требуют особых условий хранения, оборота, транспортировки, что сильно ограничивает врачей. Согласно постановлению Правительства РФ № 78 от 04.02.2013, список психотропных веществ, оборот которых в стране ограничен, дополнили такие препараты, как алпразолам, диазепам, клоназепам, лоразепам. Однако Феназепам не вошел в последнее обновление данного списка и выписывается на простом рецептурном бланке № 107/У, поэтому пациенты могут приобрести препарат в любой аптеке.

Феназепам показан к применению при расстройстве сна, а также при различных невротических, неврозоподобных состояниях, сопровождающихся тревогой, он считается препаратом, обладающим оптимальным сочетанием клинических эффектов<sup>9</sup>. «Говоря об инсомнии и тревоге, мы делаем акцент на двух эффектах Феназепама – снотворном и анксиолитическом», – уточнила докладчик. Преимущество препарата Феназепам заключается

в том, что он эффективно устраняет все виды расстройства сна: засыпания, ночного сна и пробуждения. В исследовании по оценке эффективности препарата Феназепам в дозе 2 мг/сут назначался пациентам с различными видами расстройства сна. Согласно полученным данным, на седьмой день терапии Феназепамом у пациентов наблюдалось уменьшение расстройств засыпания, пробуждения и полная редукция нарушений ночного сна.

Сравнительное исследование фармакокинетики бензодиазепиновых транквилизаторов продемонстрировало, что Феназепам обладает самым мощным среди них противотревожным эффектом, который благодаря анксиолитическому действию более эффективно устраняет тревогу и страх<sup>9</sup>.

Терапию Феназепамом при нарушениях сна и наличии тревожного состояния следует начинать с не-

большой дозы – по 0,25–0,5 мг/сут за 20–30 минут до сна. Через два – четыре дня терапии, с учетом эффективности и переносимости препарата, доза может быть увеличена до 4–6 мг/сут. Рекомендованный курс лечения составляет 14 дней, максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Завершая выступление, Л.Р. Кадырова подчеркнула следующие преимущества препарата Феназепам: высокая эффективность в устранении всех расстройств сна, выраженное противотревожное и снотворное действие, широкий коридор терапевтических доз (0,5–1–2,5 мг). Кроме того, Феназепам входит в список программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и выписывается на простом рецептурном бланке № 107/У.

### Заключение

Одной из основных причин развития сосудистых мозговых нарушений, в том числе инсульта, считается артериальная гипертензия. Считается, что повышенный уровень артериального давления прямо коррелирует с риском развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте, в свою очередь своевременная антигипертензивная терапия достоверно улучшает когнитивные функции.

Эффективным направлением помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга, артериальной гипертензией, когнитивными нарушениями является применение препаратов с нейрометаболическим действием. Итоги общероссийской неинтервенционной программы ПЛАТОН показали, что терапия ноотропным препаратом

Пантокальцин способствует повышению эффективности антигипертензивной терапии, нормализации артериального давления, улучшению качества сна и повышению качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией и хронической ишемией мозга. Неэффективность антигипертензивной терапии может быть следствием нарушений сна. Кроме того, недостаточное количество и качество сна увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. На симпозиуме были представлены убедительные данные о том, что препарат Феназепам обладает оптимальным сочетанием клинических эффектов, позволяющих устранить все расстройства сна, а также различные невротические и неврозоподобные состояния, сопровождающиеся тревогой. \*

<sup>8</sup> Outhoff K. The pharmacology of anxiolytics // S. Afr. Pharm. J. 2011. Vol. 78. № 1. P. 24–29.

<sup>9</sup> Середин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007.





# ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ НЕЙРОНАУК

10-11 декабря 2015, Санкт-Петербург

Посвящается 105-летию учреждения Российской противоэпилептической Лиги  
и 140-летию со дня рождения первого нейрохирурга России профессора Л.М. Пуссена

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Российское общество психиатров
- Всероссийское общество неврологов
- Санкт-Петербургское Бехтеревское психиатрическое общество
- Санкт-Петербургская ассоциация неврологов
- Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева
- Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Институт мозга им. Н.П. Бехтеревой
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

## НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА

- История эпилепсии ●
- Эпидемиология эпилепсии ●
- Этиология и патогенез эпилепсии ●
- Клинические и психосоциальные аспекты эпилепсии ●
- Психические расстройства при эпилепсии ●
- Гендерные и возрастные аспекты эпилепсии ●
- Фармакотерапия и нелекарственные методы лечения эпилепсии ●

**УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ**

Срок приема тезисов - до 12 октября 2015 года

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ВЫСТАВКА ПРОДУКЦИИ ВЕДУЩИХ КОМПАНИЙ,  
ПРОИЗВОДЯЩИХ ОБОРУДОВАНИЕ И ПРЕПАРАТЫ ДАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ, ПРОДАЖА МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ





# Проблема пациента: тайные знаки нервной системы

*В рамках телеконференции с международным участием, организованной компанией «Валента Фарм», рассматривались проблемы дифференциальной диагностики психических сдвигов у соматических больных. Обсуждались актуальные возможности диагностического инструмента для выявления соматизированных психических расстройств – опросника 4DSQ/4ДДТС, разработанного голландскими исследователями для оценки дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и прошедшего русскоязычную адаптацию. Были представлены итоги российской неинтервенционной наблюдательной программы СТАРТ, в ходе которой была подтверждена эффективность препарата Тералиджен в устранении соматических и психоэмоциональных симптомов. В работе телеконференции приняли участие зарубежные и российские эксперты в области неврологии и психиатрии, а также ведущие специалисты из крупнейших российских регионов.*

## Роль наблюдательных программ для практической медицины

Открывая телеконференцию, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор научно-образовательного центра «Психосоматическая медицина», заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Анатолий Болеславович СМУЛЕВИЧ отметил большое значение таких наблюдательных программ, как программа СТАРТ, для практической медицины и поблагодарил компанию «Валента Фарм» за поддержку в ее реализации.

Расстройства вегетативной нервной системы остаются частой причиной обращения пациентов к терапевтам и неврологам амбулаторного звена. Уточнить природу таких расстройств на амбулаторном приеме зачастую бывает очень сложно, особенно если имеют место вегетативные пограничные психосоматические расстройства.

Академик РАН А.Б. Смулевич охарактеризовал основные психические расстройства, которые обычно наблюдаются в практике врача-невролога. Во-первых, это расстройства, которые отмечаются в дебюте неврологических заболеваний (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт): депрессия/дистимия, синдром хронической усталости, различные тревожно-фобические расстройства и патохарактерологические изменения.

Во-вторых, к неврологу также часто обращаются пациенты со стертыми формами расстройств вегетативной нервной системы, за которыми могут скрываться более серьезные психические заболевания. Так, синдром юношеской несостоятельности, диссоциативные расстройства, патологическая реакция горя, дисморфофобия/мания, двигательные расстройства могут лежать в продроме психических болезней.

В-третьих, в практике невролога нередко встречаются и псевдосоматические/псевдоневротические расстройства, которые имитируют соматическую патологию. Речь идет о конверсионных расстройствах, псевдоэпилептических и истерических припадках, алгиях и органичных неврозах, нозофобиях и наличии невропатической конституции у пациента.

Таким образом, к неврологу обращаются пациенты с широким спектром психических расстройств. Отсутствие четких диагностических алгоритмов существенно затрудняет их вычленение. В этой связи, по словам академика РАН А.Б. Смулевича, возникла необходимость в простом и точном диагностическом инструменте, в качестве которого и был выбран опросник голландского специалиста д-ра Беренда Терлуина (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ), а русскоязычная версия вопросника (4ДДТС) была успешно апробирована в рамках наблюдательной программы СТАРТ.



## Телеконференция с международным участием

### Диагностика автономных расстройств. Ведение пациентов с диагнозом вегетативной дистонии, соматоформной дисфункции нервной системы

Проблему диагностики автономных расстройств поднял заведующий кафедрой нервных болезней, директор клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ. Он отметил, что пациенты, обращаясь за помощью к неврологу, как правило, уже имеют целый спектр самых разнообразных неврологических расстройств, которые в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) определяются как расстройства вегетативной (автономной) нервной системы (G90) и кодируются преимущественно как «другие расстройства автономной нервной системы» (G90.8) и «расстройство автономной нервной системы неуточненное» (G90.9). «По сути мы наблюдаем патологию вегетативной нервной системы при отсутствии неврологического заболевания», – пояснил профессор В.А. Парфенов.

Между тем еще академик РАМН А.М. Вейн в своей книге «Вегетативные расстройства» (2010) представил классификацию вегетативных нарушений, которые проявляются в виде самых разнообразных вегетативно-эмоциональных синдромов, неврозов, психических заболеваний, органических заболеваний головного мозга, соматических заболеваний, выступают в виде сегментарных или периферических вегетативных нарушений и т.д. Структура синдрома вегетативной нервной дисфункции представлена прежде всего психовегетативным синдромом, а также синдромом периферической вегетативной недостаточности и ангиотрофоалгическим синдромом. За этими синдромами может скрываться огромное количество разнообразных заболеваний, которые очень сложно дифференцировать врачам амбулаторного звена. Вследствие размытости границ синдромов дисфункции автономной нервной системы и психосоматических расстройств отсутствуют четкие диагностические и лечебные алгоритмы для оказания специализированной помощи таким пациентам. Ошибки в ведении пациента с диагнозом «вегетативная дистония» препятствуют постановке правильного диагноза, снижают качество жизни больных, создают иллюзию положительного действия многих малоэффективных лекарственных средств и методов лечения.

Рациональный, научно обоснованный подход предполагает установление правильного диагноза, эффективное лечение врачом-неврологом сочетанных неврологических заболеваний, а при наличии у больного выраженной тревоги, депрессии или других психических расстройств – консультацию врача-

психиатра. Именно такой подход способствует повышению приверженности пациентов регулярному лечению. Однако он невозможен без инструмента для первичного скрининга психических сдвигов в структуре синдрома вегетативной дистонии в условиях первичного звена, позволяющего грамотно проводить маршрутизацию пациентов и использовать стандарты лечения по назначению.

### История создания и практическая ценность опросника 4DSQ

В начале своего выступления врач общей практики, старший научный сотрудник кафедры терапии и геронтологии научно-исследовательского института EMGO медицинского центра Университета VU Амстердама (Нидерланды), доктор Беренд ТЕРЛУИН (Berend Terluin), поблагодарив компанию «Валента Фарм» и всех участников телеконференции за столь пристальное внимание к разработанному им в соавторстве с голландскими специалистами опроснику 4DSQ, кратко охарактеризовал сферу своих научных интересов. Они включают в первую очередь проблемы стресса или нервного срыва, то есть состояния, близкого по своей сущности к расстройствам адаптации и эмоциональному выгоранию. По словам д-ра Б. Терлуина, голландские терапевты используют в качестве диагноза термин «нервный срыв», который считается нормальной реакцией на слишком большой стресс. Человек не может справиться со стрессом самостоятельно, что приводит к социальной дисфункции и получению больничных листов по нетрудоспособности.

«В конце 1980-х – начале 1990-х гг., будучи врачом общей практики, я задался целью установить, в чем отличия нервного срыва от тревожных и депрессивных расстройств. Я обнаружил, что нервный срыв прежде всего характеризовался очень тяжелым дистрессом, раздражительностью, утомляемостью, чувством напряжения, проблемами со сном и всеми симптомами типа „больше не могу“», – пояснил докладчик. На основании собранных данных, проведения факторного и кластерного анализа д-р Б. Терлуин определил четыре основных фактора/домена нервного срыва: дистресс, депрессия, тревога, соматизация. Конечным результатом проведенной работы стала разработка четырехмерного опросника 4DSQ для оценки и разделения клинических проявлений этих факторов в условиях первичного звена.

Опросник 4DSQ представляет собой анкету для самостоятельного заполнения пациентами. Перечень вопросов состоит из 50 пунктов, оценивающих выраженность симптомов по шкалам дистресса (16 пунктов), депрессии (6 пунктов), тревожности

психиатрия



(12 пунктов) и соматизации (16 пунктов). Согласно представленной четырехфакторной модели, дистресс коррелирует с соматизацией и лежит в основе депрессии и тревоги.

Анализ суммы баллов по шкале дистресса дает возможность оценить серьезность проблемы и уточнить последствия стресса. Сумма баллов по шкале депрессии позволяет определить вероятность наличия депрессивного расстройства, более конкретные и специфические симптомы которого можно выявить с помощью шкалы тревожности. Шкала соматизации помогает уточнить выраженность соматических симптомов, которые обычно сопутствуют дистрессу, оценить наличие некоторых факторов (стресс, «сенситизация» центральной нервной системы, когнитии, болезненное поведение и пр.), стимулирующих и ускоряющих развитие расстройства. В результате анализа полученных ответов можно говорить о характере преобладающего компонента в структуре психических расстройств у пациента.

Завершая выступление, Б. Терлуин подчеркнул, что применение опросника 4DSQ в рутинной клинической практике способствует выявлению тревожности и депрессивных расстройств, позволяет оценить степень тяжести заболевания в динамике, облегчает обсуждение с пациентом его психологических проблем.

### Локализация и валидация опросника 4DSQ в России

Как отметила заведующая научно-образовательным клиническим центром «Психосоматическая медицина» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Алиса Владимировна АНДРЮЩЕНКО, данные аналитических отчетов за последние годы подтверждают, что уточнение природы нарушений расстройств у больных с диагнозом «дисфункция вегетативной нервной системы» на амбулаторном приеме неврологов весьма затруднено. Существует проблема гиподиагностики психических нарушений, отсутствует клиническая квалификация большого числа жалоб, определяемых психологами как психологический дистресс. Данные собственных исследований и результаты аналитических отчетов демонстрируют необходимость разработки междисциплинарного подхода к диагностике патологии, скрытой под диагнозом «расстройства вегетативной нервной системы».

В 2013 г. Совет экспертов, возглавляемый академиком РАН Н.Н. Яхно и А.Б. Смулевичем, подтвердил, что система здравоохранения РФ нуждается в эпидемиологических исследованиях для уточнения места расстройств вегетативной нервной системы в структуре заболеваемости, в новой

парадигме диагностики и лечения этой патологии (это невозможно было сделать без согласования различных рубрикаций – разделов F и G по МКБ-10), в разработке системного подхода к оказанию медицинской помощи. Полученные результаты могли бы способствовать оптимизации лечебного процесса на уровне специальности «неврология», модернизации спектра лечебных услуг, в том числе легитимизации выписки неврологами ряда лекарств с психотропными свойствами.

В этой связи большой интерес, по мнению профессора А.В. Андрищенко, представляют результаты предложенной Советом экспертов многоступенчатой программы изучения расстройств автономной вегетативной нервной системы (2012–2014). Прежде всего была запущена новая технология первичного скрининга психических расстройств, ориентированная на больных с расстройствами вегетативной нервной системы. После обобщения российского и зарубежного клинического опыта и поиска универсального инструмента для выявления психических нарушений у данной категории пациентов был выбран опросник 4DSQ. Он прошел клиническую валидацию в Нидерландах и оценку кросс-культурной надежности в Польше, где показал хорошие психометрические свойства.

Клиническая релевантность представленного инструмента не вызывает сомнений. Опросник признан высокочувствительным скрининговым инструментом, способным улавливать и проводить первичное дифференцирование в пределах четырех доменов, которые могут находиться в различных ассоциациях и степени превалирования у разных пациентов (рис. 1).

Домены «депрессия» и «тревога» позволяют провести раннюю диагностику депрессий и расстройств тревожного спектра с характеристикой уровней гипотонии, соматизации и дистресса. Домен «соматизация» – раннюю диагностику «презентационной» соматизации, то есть доминирующих соматизированных проявлений, характеризующих психические заболевания. Домен «дистресс» дает возможность не только диагностировать уровень психической травматизации, но и определить клинические особенности верифицированных психических расстройств у данного пациента с учетом возможной патогенетической связи дистресса с депрессивным, тревожным и соматоформными расстройствами. Проявления дистресса могут быть аналогичны симптомам соматоформной дисфункции автономной нервной системы, что в МКБ-10 относится к области психической патологии (кодировки F), а дальнейшая классификация данного расстройства проводится в зависимости от степени соотношения психического и соматического компонентов в картине заболевания.

Было принято решение о трансфере опросника 4DSQ в отечественную клиническую практику.



## Телеконференция с международным участием

По словам профессора А.В. Андрющенко, актуальность переноса такого инструмента в условия российской медицинской реальности очевидна. Представленный инструмент содержит 50 вопросов, на которые пациент с верифицированным по комплексу соматических признаков диагнозом «расстройство вегетативной нервной системы» способен ответить за 7–15 минут. Это не несет дополнительной фармакоэкономической нагрузки на систему здравоохранения.

Процедура трансфера подразумевала лингвистическую валидацию и психометрическое тестирование, которое проводилось путем сравнения результатов, получаемых при тестировании с помощью данного опросника в популяции оригинальной языковой версии (Нидерланды) и в русскоязычной популяции. На этапе лингвистической валидации были выполнены адекватный перевод опросника на русский язык, «обратный» перевод, тестирование полученной версии в ходе интервью с пациентами и окончательная проверка текста независимыми экспертами и переводчиками. Финальная языковая версия позволила перейти к следующему этапу исследования – психометрической валидации опросника 4DSQ.

Лингвистическая и кросс-культурная психометрическая валидация русскоязычной версии четырехмерного опросника для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) была выполнена на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Одновременно с этим было проведено эпидемиологическое исследование СТАРТ I для уточнения эпидемиологической ситуации и потребности в новой технологии скрининг-диагностики, а также для подтверждения возможности широкого внедрения русскоязычной версии опросника 4ДДТС.

«В исследование были включены 243 пациента, обратившихся за консультацией к неврологу в поликлиническое отделение при Клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с июля по декабрь 2013 г. Беренд Терлуин отобрал из своей базы данных информацию о 1124 пациентах, заполнявших опросник 4DSQ при первичном обращении к врачам общей практики в Нидерландах. Из этой базы для каждого российского пациента в произвольном порядке были выбраны по два пациента соответствующего пола и возраста», – уточнила профессор А.В. Андрющенко. После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациенты заполняли опросник 4ДДТС в кабинете врача. Дальнейший анализ данных осуществлялся независимыми экспертами. Статистическая обработка информации для обоснования кросс-культурной эквивалентности методики проводилась при помощи конфирматорного факторного анализа и сходных по задаче процедур

выявления неэквивалентности пунктов с помощью DIF-анализа.

При проверке статистической надежности русскоязычной версии опросника, а точнее при оценке внутренней согласованности пунктов четырех психометрических шкал (дистресс, депрессия, тревога, соматизация) было установлено: в целом все элементы русскоязычной версии соответствуют основной цели опросника и оценивают те же параметры, что и оригинальный опросник 4DSQ. Однако данные DIF-анализа показали различия в ряде ответов российских респондентов, в частности относящихся к оценке дистресса, тревоги и соматизации. В целом по шкале дистресса и шкале тревоги итоговое значение отличалось на 2 балла от аналогичного результата для голландской группы, а по шкале соматизации – на 4 балла. По шкале депрессии значимых различий выявлено не было. В итоге проведенная работа по психометрической валидации русскоязычной версии опросника 4ДДТС, созданного на основе голландского опросника 4DSQ, оказалась успешной.

Почему так важна была не только локализация, но именно валидация опросника? Во-первых, оригинальный опросник был создан на другом языке. Во-вторых, невозможно локализовать опросник для медицинского применения просто путем его

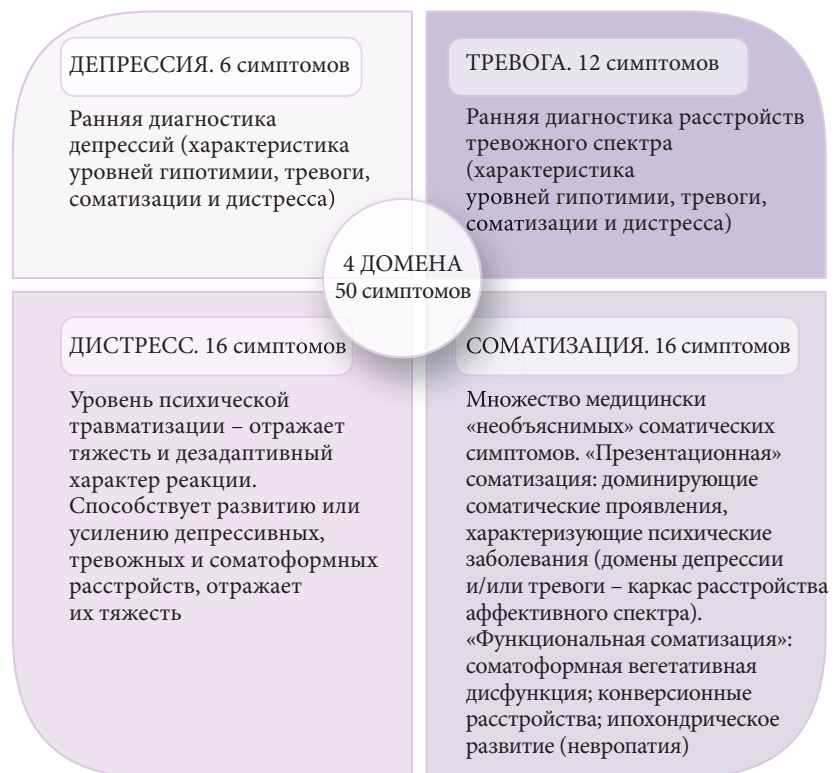


Рис. 1. Клиническая релевантность четырехмерного опросника 4DSQ/4ДДТС



перевода. В-третьих, в процессе валидации проводилась статистическая оценка для каждой из субшкал опросника. В-четвертых, в ходе работы было выявлено более тяжелое состояние российских пациентов. В-пятых, часть формулировок была изменена по согласованию с автором первичного опросника. «Таким образом, результатом проведенной работы стала возможность использования опросника 4ДДТС в повседневной практике российских врачей неврологического профиля», – отметил профессор А.В. Андрищенко в заключение.

### Результаты программы СТАРТ

Результаты наблюдательной программы СТАРТ, которая была проведена в условиях повседневной клинической практики, проанализировал в своем втором докладе профессор В.А. Парфенов.

Первое применение русскоязычной версии четырехмерного опросника по симптомам 4DSQ на амбулаторном приеме у врача-невролога в качестве первичного скрининга пациентов, страдающих расстройством нервной системы, состоялось в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования поперечного среза СТАРТ 1. Следует отметить, что программа была одобрена Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований 15 февраля 2013 г. В СТАРТ 1 приняли участие 6663 пациента из более 2000 лечебно-профилактических учреждений первичного звена здравоохранения, в которых проводится амбулаторный прием врача-невролога.

Согласно клинической характеристике, возрастной охват участников программы был широким с преобладанием лиц трудоспособного возраста от 29 до

39 лет (50%), львиную долю участников программы составили женщины (73,61%). На момент начала исследования большинство (74,7%) пациентов имели диагноз «другие расстройства автономной нервной системы» (G90.8) и диагноз «расстройство автономной нервной системы неуточненное» (G90.9). Сочетанные диагнозы были отмечены только в 10% случаев.

Все пациенты заполняли опросник 4ДДТС, который состоит из 50 пунктов и в котором шкалы дистресса, депрессии, тревоги и соматизации интегрированы друг в друга.

Шкала дистресса содержит 16 пунктов (диапазон оценки баллов от 0 до 32), шкала депрессии – 6 пунктов (диапазон оценки баллов от 0 до 12), шкала тревожности – 12 пунктов (диапазон оценки баллов от 0 до 24), шкала соматоформных нарушений – 16 пунктов (диапазон оценки баллов от 0 до 32). Варианты ответов на вопросы сформулированы как «нет» (0 баллов), «иногда» (1 балл), «регулярно» (2 балла), «часто» (2 балла), «очень часто или постоянно» (2 балла).

«Анализ результатов анкетирования позволил определить, насколько у пациентов с неясными диагнозами выражены дистресс, тревога, депрессия, соматизация. Он также показал отсутствие различий в распределении доменов в мужской и женской популяции (рис. 2)», – пояснил профессор В.А. Парфенов. Наиболее высокие показатели у мужчин и у женщин были выявлены по шкалам дистресса (76,29 и 76,14% соответственно) и соматизации (69,98 и 72,59% соответственно).

Результаты анкетирования продемонстрировали наличие взаимосвязи между доменами «дистресс» и «соматизация». При выявлении дистресса соматизация определялась в 82,7% случаев, тревога – в 60,5%, депрессия – в 53%, при этом консультация психиатра потребовалась 22% пациентов. При выявлении соматизации дистресс обнаруживался в 87,6% случаев, тревога – в 58,5%, депрессия – в 50,6%, при этом консультация психиатра потребовалась 20,9% пациентов. Корреляционный анализ дистресса, тревоги, депрессии и соматизации у 6633 пациентов выявил высокую корреляцию между депрессией и тревогой, что давало основание неврологу направлять пациента при определении у него тревоги и депрессии к психиатру. Согласно полученным данным, с помощью опросника 4ДДТС каждый пятый из 6633 пациентов получил психиатрическую консультативную помощь.

В рамках исследования был проведен и анализ значений лекарственных средств всем участвовавшим в СТАРТ 1 пациентам, который показал, что большинство из них принимали Тералиджен. В связи с этим состоялся второй этап многоцентровой неинтервенционной, проспективной, наблюдательной программы СТАРТ – СТАРТ 2. В рамках второго этапа планировалось изучить практику

Неврология

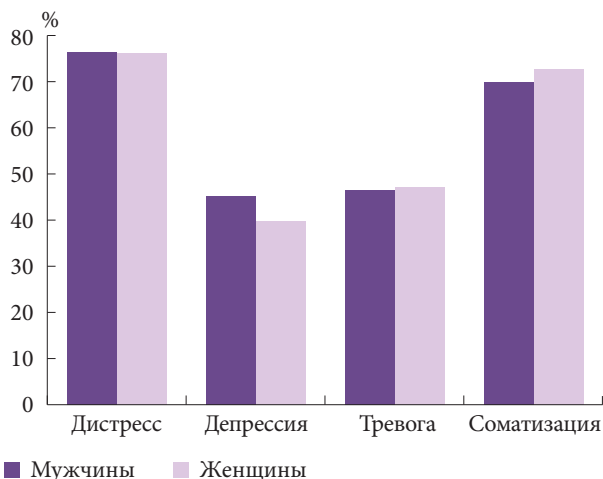


Рис. 2. Распределение выявленных доменов в мужской и женской популяциях



## Телеконференция с международным участием

**Таблица. Изменение состояния у пациентов с диагнозом вегетативного расстройства на фоне приема препарата Тералиджен (СТАРТ 2)**

Показатель	Исходно	В конце (24–26-й дни) лечения
Дистресс	88,72	24,01
Депрессия	54,37	13,05
Тревога	55,72	8,32
Соматизация	80,87	18,56

назначения препарата Тералиджен больным с диагнозами «расстройства вегетативной нервной системы» (G90.8, G90.9), «неврастения» (F48) или «соматоформное расстройство» (F45), а также узнать мнение врачей об эффективности терапии препаратом Тералиджен и проанализировать состояние пациентов на фоне лечения Тералидженом по шкале 4ДДТС в динамике.

В СТАРТ 2 приняли участие 1924 пациента (504 мужчины и 1420 женщин) в возрасте  $42,09 \pm 11,71$  года. Все находившиеся под наблюдением в течение месяца пациенты после проведения анкетирования и беседы принимали Тералиджен с постепенным увеличением дозы от 5 до 15 мг в сутки. Полученные результаты продемонстрировали хорошую эффективность препарата Тералиджен. Согласно оценке врачей, на фоне терапии Тералидженом уже через две недели выраженное улучшение отмечалось у 20% больных, а к концу наблюдения выраженного улучшения достигли более 55% пациентов. Данные опросника 4ДДТС показали, что лечение Тералидженом способствовало достоверно значимому снижению выраженности симптомов по всем четырем шкалам (таблица). К концу 26-го дня лечения у всех пациентов в четыре – семь раз снизились показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации.

По мнению профессора В.А. Парфенова, внедрение опросника 4ДДТС в повседневную неврологическую практику должно привести к улучшению качества оказания медицинской помощи.

### Формирование доменов. Каким будет дальнейшее развитие опросника?

Руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований компании «Валента Фарм» Владимир АРНАУТОВ в своем выступлении представил точку зрения статистика на формирование доменов и дальнейшие перспективы развития опросника 4ДДТС. Прежде всего он констатировал, что сопоставление четырех доменов опросника продемонстрировало наличие выраженной

взаимосвязи между дистрессом и соматизацией, а также между депрессией и тревогой, при этом депрессия и тревога были вовлечены в соматизацию и дистресс. «Это позволило нам предположить, что депрессия и тревога развиваются на фоне выявленных дистресса и соматизации», – пояснил он. Одновременно с этим диаграмма Венна показала наличие кластера (14,6%), в котором не было выявлено ни одного домена, что может быть объяснено либо неточностью врачебной оценки, либо неточностью опросника. Однако, как отметил В. Арнаутов, подобная величина вписывается в общую структуру систем оценки с помощью анкетирования.

«Результаты исследований с применением опросника до и после терапии показали, что чувствительность данного метода достаточно высока, для того чтобы оценить ответ пациента на проведенное лечение. Следует расширять сферу применения опросника, используя его, например, для выявления конкретных патологий», – отметил В. Арнаутов в заключение.

### Варианты клинического применения опросника 4DSQ/4ДДТС

Доцент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Анастасия Валерьевна ФЕДОТОВА в своем выступлении сделала акцент на значении клинического использования инструмента для дифференцированной диагностики и оценки соматизированных психических расстройств и патогенетическом подходе к фармакотерапии. По ее мнению, с какой бы проблемой и к какому бы специалисту больной ни обратился, его прежде всего будут волновать соматические симптомы. Практически любое заболевание будет сопровождаться вегетативно-аффективными расстройствами как минимум на уровне синдрома.

«Однако врачу трудно за 15 минут разобраться с ситуацией и отделить соматическое от психического с учетом того, что инструментов для дифференцированной диагностики и многокомпонентной оценки соматизированных психических расстройств практически нет», – отметила А.В. Федотова. В настоящее время врачам амбулаторного звена всех специальностей остро необходим надежный инструмент, который позволит быстро и качественно оценивать психические и соматические расстройства. По этой причине перспективным представляется использование опросника 4ДДТС. А.В. Федотова перечислила его основные достоинства: заполняется пациентом, прост в интерпретации, позволяет аргументированно информировать пациента о сути болезни, ее причинах, возможности терапии и прогнозе. Кроме того, опросник 4ДДТС может помочь в выборе оптимальной тактики лечения.

психиатрия



Алгоритм лечения должен основываться на патогенетическом подходе. Что происходит с нейротрансмиттерными системами в головном мозге? Если у пациента снижена активность ГАМК-нейронов, то он плохо контролирует страх, тревогу, если снижена активность серотониновых нейронов, то пациент неустойчив к стрессу. Известно, что повышение активности гистаминовых нейронов приводит к головным болям, нарушению сна, зуду, неприятным ощущениям в коже, бронхоспазму, изжоге и т.д. Повышение активности глутаматных нейронов – к постоянной нервозности, беспокойству, невозможности расслабиться, утомляемости, а повышение активности норадреналиновых нейронов – к потливости, головокружению, сухости во рту, одышке и сердцебиению. «Если у пациента превалирует тревожная симптоматика, мы можем использовать бензодиазепины, если господствует тревожно-депрессивная симптоматика – антидепрессанты», – пояснила А.В. Федотова. Однако, как показывает практика, у психосоматических больных обычно страдают несколько нейротрансмиттерных систем, и в данном случае более обоснованным с точки зрения эффективности, удобства и экономической выгоды будет назначение таким пациентам препарата, способного воздействовать на несколько систем сразу. Таким препаратом, по мнению докладчика, является Тералиджен. Это достаточно мягкий нейрорептик с широким спектром действия (рис. 3).

Помимо влияния на серотонинергическую систему Тералиджен блокирует допаминовые D2-рецепторы мезолимбической и мезокортикальной системы, а также осуществляет блокаду D2-рецепторов триггерной зоны рвотного и кашлевого центра ствола мозга, способствуя противорвотному и противокашлевому эффекту. Кроме того, Тералиджен оказывает антигистаминное, антидепрессивное, спазмолитическое, седативное и мягкое гипотензивное действие. В заключение А.В. Федотова подчеркнула, что благодаря хорошей переносимости Тералиджен можно назначать и детям, и пациентам пожилого возраста.

*После выступления зарубежных и российских экспертов к обсуждению темы подключились ведущие специалисты из разных регионов страны. В рамках телемоста выступили ведущие неврологи из Санкт-Петербурга, Омска, Ижевска, Воронежа.*

**Скрытые знаки нервной системы в кабинете врача. Осознанный выбор средств фармакотерапии**

Профессор кафедры клинической психологии и психоанализа Удмуртского госуниверситета, главный врач клиники восстановительной медицины, психотерапии и психологического консультирования Ижевской государственной медицинской академии, д.м.н. Игорь Васильевич РЕВЕРЧУК в своем докладе также рассмотрел вопросы дифференциальной диагностики соматизации, дистресса, тревоги и депрессии, призвав слушателей к взвешенному подходу в выборе лекарственного средства.

По мнению профессора И.В. Реверчука, врач может заподозрить, что перед ним больной с психовегетативным синдромом, если обратит внимание на два симптома. «Первый знак – это мраморность кожных покровов пациента, их покраснение – побледнение, меняющиеся в течение приема, гипергидроз ладоней, капельки пота на лбу, нервное перебирание складок одежды. Второй знак – это субъективно раздутая жалола, имеющая сенестопатическую подоплеку. У такого пациента будет превалировать тревога, которая может иметь клинические психические и соматические проявления», – пояснил докладчик. Кроме того, известны симптомы, сопутствующие вегетативной дисфункции: нарушения сна, повышенная физическая утомляемость, раздражительность по отношению к привычным жизненным событиям, астенический симптомокомплекс и нейроэндокринные нарушения. Для того чтобы заподозрить наличие депрессии, врачу нужно уточнить, есть ли у пациента ощущение сниженного настроения, тоски, утратил ли он способность испытывать удовольствие от того, что радовало прежде? Удовлетворительный ответ на оба вопроса, по мнению профессора И.В. Реверчука,



Рис. 3. Механизм действия Тералиджена





## Телеконференция с международным участием

с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии у больного развернутой депрессии.

Алгоритм диагностики и лечения дистресса, тревоги, депрессии и соматизации включает в себя пять этапов: диагностика синдрома вегетативной дистонии – определение нозологического диагноза – выбор оптимальной тактики лечения – определение оптимальной длительности терапии – отмена лечения.

Препарат, предназначенный для купирования дистресса, тревоги, депрессии, должен достигать необходимых терапевтических целей, в том числе и эффективно снижать и устранять выраженность выше обозначенных симптомов, при этом не оказывая вредного воздействия на остальные органы и системы. «На мой взгляд, выбор Тералиджена в программе СТАРТ абсолютно логичен, потому что препарат воздействует на все цепи патогенеза дистресса, тревоги, депрессии и соматизации. И за счет комплексного воздействия на рецепторы Тералиджен устраняет все соматические и психоэмоциональные симптомы», – отметил докладчик.

Тералиджен применяется в качестве монотерапии тревоги, сенестопатических ощущений, нарушений сна, чрезмерной нервозности и возбудимости, тошноты, боли, зуда, а также в комплексной терапии для усиления эффекта антидепрессантов. Препарат отличается быстрым началом (через 15–20 минут) и длительным действием (шесть – восемь часов), дозозависимый эффект наступает при приеме 20–40 мг в сутки.

Профессор И.В. Реверчук предложил следующую универсальную схему приема Тералиджена:

- 1–4-й дни (вечер) – половина таблетки (2,5 мг);
- 5–7-й дни (вечер) – одна таблетка (5 мг);
- 8–10-й дни (утро и вечер) – по одной таблетке (5 мг) два раза;
- 11–12-й дни (утро, день и вечер) – по одной таблетке (5 мг) три раза.

Для уменьшения возможного эффекта седации при вхождении в терапию или у пациентов с сочетанными диссомническими расстройствами возможен прием вечерней дозы за 30–40 минут до ночного сна

### Эмоционально-психические расстройства в практике врача-невролога

О значимости универсального диагностического инструмента для диагностики эмоционально-психических расстройств у коморбидных пациентов в первичном звене говорил в своем выступлении профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с основами генетики Омской государственной медицинской академии, д.м.н. Валерий Иванович ЛАРЬКИН. Он отметил, что в связи со старением населения и ростом числа пожилых граждан в стране для врачей амбулаторного звена все острее стоит

проблема коморбидных больных (в группе пожилых больных на них приходится 98%).

Эта проблема, по мнению профессора В.И. Ларькина, недостаточно изучена, особенно когда речь идет о наличии у одного больного одновременно нескольких заболеваний центральной нервной системы. «Даже у пациентов юного возраста с детским церебральным параличом можно отметить наличие достаточно большого процента коморбидных патологий центральной нервной системы, при этом почти в 95% случаев поражается вегетативная нервная система. Учитывая значимость проблемы соматической коморбидности, мы в условиях нашего регионального сосудистого центра провели небольшое исследование по оценке коморбидного состояния у пациентов, находящихся на лечении с острым нарушением мозгового кровообращения», – констатировал докладчик. Были выбраны три группы пациентов: с легким, среднетяжелым и тяжелым течением инсульта. Полученные данные показали возрастание индексов коморбидности в зависимости от возраста, достигающих наибольшего значения у пациентов старше 80 лет (8–13,5%). В ходе исследования были также выявлены эмоциональные психические нарушения практически у всех его участников, причем незначительные и тяжелые – у 20%, а умеренные – у 60% пациентов, перенесших инсульт. Тревожные состояния имели место у всех больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, депрессивные состояния встречались при первичных инсультах в 30% случаев, а при повторных достигали 80% и 100%, вегетативный дисбаланс отмечался у всех участников исследования. «Хочу отметить тот факт, что в ходе исследования мы столкнулись с недостаточной эффективностью инструментов для оценки пациентов с инсультом, в частности мы выявили невысокую эффективность шкалы Р. Сирса. Поэтому нами с таким интересом была воспринята информация о четырехмерном опроснике для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. Возможно, его применение позволит более четко определять неврологический и психический статус пациентов и назначать, помимо обычной вторичной профилактики инсульта, препараты, которые обладают многополюсным действием, например Тералиджен», – подчеркнул профессор В.И. Ларькин, завершая выступление.

### Применение опросника на практике: польза, сложности, взвешенный подход к терапии

По словам заведующего кафедрой неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессора Евгения Робертовича БАРАНЦЕВИЧА, на сегодняшний день врачи все чаще задумываются над тем, что в генезе расстройств могут иметь место проявления психовегетативных синдромов. Однако

психиатрия



нехватка времени для полноценного общения с пациентом и отсутствие четких диагностических алгоритмов на уровне амбулаторного звена затрудняют их дифференциацию.

«Не всегда у врача есть достаточно времени для того, чтобы выявить у пациента с психовегетативным синдромом наличие учащенного сердцебиения, потливости, нехватки воздуха, тошноты, поноса, головокружения, тремора и прочих симптомов. Не всегда врач обращает пристальное внимание на то, как выглядит тревожный больной, насколько необычность его соматических жалоб соответствует данным обследования», – пояснил профессор Е.Р. Баранцевич. Именно поэтому в сложившихся условиях применение опросника 4ДДТС в рутинной клинической практике будет способствовать более точной диагностике соматизированных психических расстройств и, соответственно, более взвешенному подходу к выбору терапии.

#### Лечение и реабилитация пациентов с вегетативными расстройствами нервной системы. Роль шкал, опросников в контроле эффективности лечения

По словам ассистента кафедры неврологии и нейрохирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Алексея Андреевича ШМОНИНА, современное российское здравоохранение предусматривает не только лечение, но и более результативную реабилитацию пациентов. В этой связи использование опросника 4ДДТС в отечественной клинической практике – важный этап в повышении качества диагностики заболеваний, проявляющихся порой малоспецифическими автономными нарушениями, и в выборе наиболее эффективного и безопасного препарата.

«Хочется выразить благодарность компании „Валента Фарм“ за то, что взяла на себя столь важную роль в валидации и адаптации русскоязычной версии опросника 4DSQ, тем самым помогая разрабатывать инструменты, с помощью которых мы можем корректировать расстройства вегетативных функций и во многом помогать нашим пациентам восстанавливаться, реабилитироваться, возвращаться к обычной жизни», – отметил он в заключение.

#### Какие диагностические шкалы используются на практике для оценки психических и соматических нарушений и в чем неудобство текущих инструментов?

По мнению заведующего неврологическим отделением клинической дорожной больницы, главного внештатного невролога Юго-Восточной железной дороги, к.м.н. Юрия Александровича КОБАНЦЕВА,

именно вегетативная нервная система является «связующим звеном психики и соматики и наоборот». Как показывает собственный клинический опыт, в последние годы возросло количество пациентов с психическими расстройствами, обусловленными соматической патологией, а также с соматическими расстройствами, вызванными психической патологией, аномалиями личности или психогенными факторами.

Как правило, такие больные не попадают в поле зрения психиатров и являются трудными пациентами для врачей-интернистов. Основная сложность заключается в отсутствии единого инструмента для выявления и оценки как психических, так и пограничных нарушений у пациентов с дисбалансом вегетативной нервной системы. «Поэтому наш регион принял активное участие в иницилируемой компанией „Валента Фарм“ наблюдательной программе СТАРТ. В результате мы приобрели столь необходимый диагностический инструмент, помогающий оценить степень выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации», – констатировал докладчик. Ю.А. Кобанцев подчеркнул, что опросник 4ДДТС позволяет за небольшой временной интервал выявить наиболее частые психические расстройства, приводящие к дисфункции вегетативной нервной системы, а также отличается простотой и удобством в использовании и может быть рекомендован врачам разных специальностей.

#### Заключение

Затронутая в рамках мероприятия проблема дифференциальной диагностики психических сдвигов у соматических больных, а также результаты неинтервенционной наблюдательной программы СТАРТ вызвали огромный интерес у врачей терапевтов, неврологов, психиатров из Москвы, Новосибирска, Челябинска, Красноярска, Ижевска, Санкт-Петербурга, Воронежа, Омска и других городов, принявших участие в телеконференции. В последующей за выступлениями дискуссии было определено отношение специалистов к опроснику 4DSQ/4ДДТС и к использованию препарата Тералиджен в алгоритмах ведения пациентов с психовегетативными расстройствами. Участники телеконференции пришли к единодушному мнению, что внедрение опросника 4ДДТС в реальную клиническую практику может существенно улучшить диагностику соматизированных психических расстройств. В целом же применение столь универсального диагностического инструмента, как опросник 4ДДТС, а также препарата Тералиджен, способствующего эффективному и безопасному устранению соматических и психоэмоциональных симптомов, должно неизбежно привести к улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам. \*



# Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

**Антиагрегант\***

**Вазодилатирующее средство\***

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100\*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120\*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40\*

- Улучшает микроциркуляцию\*
- Препятствует агрегации тромбоцитов\*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом\*

**Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). **Разделы:** побочное действие, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, меры предосторожности в инструкции по медицинскому применению препарата.

\*Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (19.01.12), Курантил® N 25 (29.05.14), Курантил® N 75 (04.06.14)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>  
Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



**Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений**

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

**Сокращенная информация по применению:**

**Регистрационные номера:** ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **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, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. 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, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **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 определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются 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.

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](http://www.actovegin.ru)  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)