

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №3, 2018



№

20

ТЕМА НОМЕРА

«Когнитивные нарушения»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Кетонал®

КОНТРОЛЬ
НАД БОЛЬЮ
И ВОСПАЛЕНИЕМ
с ПЕРВЫХ МИНУТ
ЛЕЧЕНИЯ¹



П N013942/02

ЛСР-008841/08



П N013942/01



П N013942/06



П N013942/05

1. Адаптировано из Пиковский В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата кетонал (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа, 2004; Вестник интенсивной терапии; 2: 44-45. Исследование проводилось в условиях скорой медицинской помощи у 52 пациентов с острой болью в шее, спине и пояснице, связанной с корешковым синдромом. Обезболивающий эффект развился уже через 8 мин после в/м введения 200 мг препарата и через 11 после в/м введения 100 мг. У пациентов с наибольшей выраженностью боли (до 9 см по ВАШ) боль снизилась в среднем на 5,2 см.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ КЕТОНАЛ® ЛСР-008841/08, П№013942/01, П№013942/06, П№013942/03, П№013942/04, ЛСР-010502/08 **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Кетонал®, Кетонал® ДУО, Кетонал крем®, Кетонал гель® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кетопрофен. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит; ревматоидный периартрит; серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит – болезнь Бехтерева, псориатический артрит; реактивный артрит (синдром Рейтера)¹; подагра, псевдоподагра; остеоартроз¹; Симптоматическая терапия боли и воспаления при остеоартрозе (различной локализации)¹; болевой синдром: слабый, умеренный и выраженный при головной боли², мигрени³, тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите, травмы опорно-двигательного аппарата (в том числе спортивные) ушиб мышц и связок, посттравматический болевой синдром; послеоперационный болевой синдром; посттравматический и послеоперационный болевой синдром⁴; болевой синдром при онкологических заболеваниях⁵; альгодисменорея⁶; зубная боль⁷ **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам; полное и неполное сечение бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе)⁸; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; детский возраст (до 15 лет)⁹; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; некомпенсированная сердечная недостаточность; послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение); хроническая диспепсия; III триместр беременности; дивертикулит²; период лактации², дефицит лактазы^{6,7}, непереносимость лактозы^{6,7}, глюкозо-галактозная мальабсорбция⁶; подтвержденная гиперкальциемия⁸. Для Кетонал® крем/гель также: Гиперчувствительность к салицилатам, тиапрофеновой кислоте, фенфибрату, блокаторам УФ-лучей, отдушкам; указание в анамнезе на приступы бронхиальной астмы или астматического ринита после применения НПВП и салицилатов; нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнувший дерматит, открытая или инфицированная рана), реакции фоточувствительности в анамнезе, воздействие солнечного света в том числе непрямыми солнечными лучами и ультрафиолетовое облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения лечения препаратом. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Кетонал® крем/гель: Нарушение функции печени и/или почек, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, заболевания крови, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность. Кетонал® ДУО: бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания; дислипидемия; прогрессирующие заболевания печени, гипербилирубинемия, алкогольный цирроз печени; почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови, дегидратация; сахарный диабет; анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; длительное применение НПВП; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; печеночная недостаточность, пожилой возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** Кетонал® крем/гель: может быть использован в первом и втором триместрах беременности после консультации с врачом, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода. Применение Кетонал® крем/гель во время грудного вскармливания не рекомендуется. Кетонал® ДУО: Назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** бессонница, депрессия, астения (только для ампул); тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, НПВП-гастропатия. Для Кетонал® крем/гель: эритема, зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Кетонал® крем/гель: Необходимо избегать попадания геля в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистой оболочки. При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Если Вы забыли нанести гель, нанесите его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивайте ее. Не применять в виде окклюзионных повязок. Кетонал® ДУО: Не следует сочетать прием кетопрофена с приемом других НПВП и/или ингибиторов ЦОГ2. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ мочи на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. При управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, необходимо соблюдать осторожность.

1. для Кетонал® крем/гель; 2. для инъекций и пероральных форм Кетонал®; 3. для Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб 100 мг; 4. для Кетонал® раствор для инъекций; 5. для Кетонал® ДУО, Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб 100 мг; 6. для Кетонал® таб 100 мг; 7. для Кетонал® таб 100 мг, Кетонал® ДУО; 8. для Кетонал® таб 100 мг, Кетонал® раствор для инъекций.

RU1809891197

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д.72, кор.3. тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

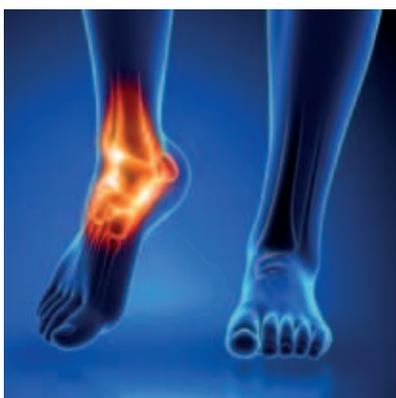
Реклама

SANDOZ A Novartis
Division



II РОССИЙСКИЙ ФОРУМ
СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

ОСТЕОАРТРИТ. СЕГОДНЯ И ЗАВТРА. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ



12-13 октября 2018 г.

Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2,
отель «Санкт-Петербург»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ



26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



8-11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Когнитивные нарушения совсем не редкость в молодом и среднем возрасте» 6

Интервенционные методы лечения хронической боли: зарубежный и отечественный опыт 8

Тема номера «Когнитивные нарушения»

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ
Коморбидность когнитивных нарушений у пожилого пациента: анализ наиболее частых причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте с разбором клинического случая 10

М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Сон и когнитивные функции 20

Г.Р. ТАБЕЕВА
Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии 28

Клинические исследования

И.Н. САМАРЦЕВ, С.А. ЖИВОЛУПОВ, Р.З. НАЖМУДИНОВ, Е.В. ЯКОВЛЕВ
Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения Адеклофенака и МЕЛоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями 38

А.В. КАВЕЛИНА, А.И. ИСАЙКИН, М.А. ИВАНОВА
Методы интервенционной медицины в лечении неспецифической люмбоишалгии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения 50

Лекции для врачей

О.В. ВОРОБЬЕВА
Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями 62

Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА
Современные методы лечения хронической цереброваскулярной недостаточности: роль нейротрофинов 70

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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.

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, 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, A.N. BARINOV,

V.L. GOLUBEV, A.B. DANILOV,

G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,

S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV,

S.V. KOTOV, M.L. KUKUSHKIN,

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. VOROB'EVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV,

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

People. Events. Dates

Professor V.V. ZAKHAROV: 'Cognitive Impairments are Not Uncommon in the Young and Middle Age' 6

Interventional Methods of Chronic Pain Treatment: Foreign and National Experience 8

Subject of Issue 'Cognitive Disorders'

I.S. PREOBRAZHENSKAYA
Comorbidity of Cognitive Impairments in an Elderly Patient: Analysis of the Most Common Causes of Cognitive Impairment in the Elderly with Analysis of a Clinical Case 10

M.G. POLUEKTOV
Sleep and Cognitive Functions 20

G.R. TABEYEVA
Cognitive Disorders in Depression and New Therapy Targets 28

Clinical Studies

I.N. SAMARTSEV, S.A. ZHIVOLUPOV, R.Z. NAZHMUDINOV, Ye.V. YAKOVLEV
Study CAMELLIA: Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of Aceclofenac and Meloxicam Short-Term Use in Patients with Vertebrogenic Dorsalgia 38

A.V. KAVELINA, A.I. ISAYKIN, M.A. IVANOVA
Interventional Medicine in the Treatment of Nonspecific Lumbar Ischialgia Caused by the Sacroiliac Joint Dysfunction 50

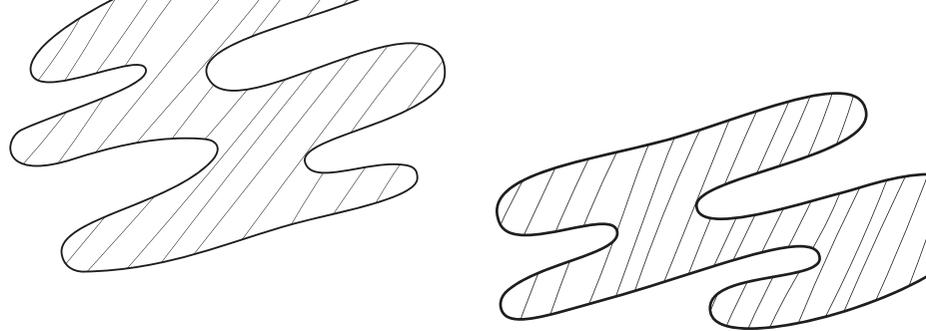
Clinical Lectures

O.V. VOROB'EVA
Cerebral Microangiopathy Associated with Hypertension and Metabolic Disorders 62

Ye.I. CHUKANOVA, A.S. CHUKANOVA
Modern Approach to the Treatment of Chronic Cerebrovascular Insufficiency: the Role of Neurotrophins 70

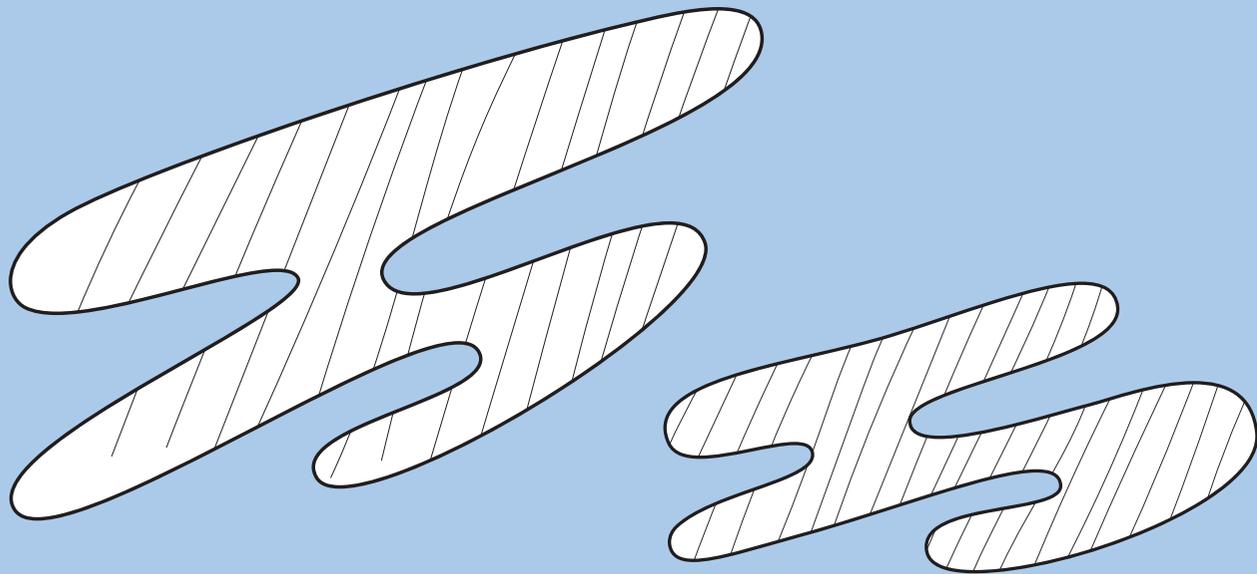


30 октября 2018



XXIII научно-практическая конференция

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЛАСТИ НЕВРОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ



МЕДЗНАНИЯ⁺

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

**Москва, Пречистенка, 16
Центральный дом ученых**



Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Когнитивные нарушения совсем не редкость в молодом и среднем возрасте»



Традиционно когнитивные нарушения (снижение по сравнению с индивидуальным преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций) связывают с пожилым возрастом. Однако и молодые люди могут жаловаться на забывчивость, недостаточную концентрацию внимания, быструю утомляемость. Им бывает нелегко сосредоточиться, быстро обрабатывать информацию и переключаться с одного вида деятельности на другой. Все это нередко вызывает трудности при обучении и приобретении новых навыков, мешает в профессиональной деятельности. В этой связи когнитивные нарушения у лиц молодого и среднего возраста – серьезная социальная проблема. О причинах, методах диагностики и лечения когнитивных расстройств у таких больных – в беседе с д.м.н., профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимиром Владимировичем ЗАХАРОВЫМ.

– Как часто когнитивными нарушениями страдают пациенты молодого и среднего возраста?

– К сожалению, крупных популяционных исследований на эту тему не проводилось. По собственному опыту могу сказать, что когнитивные нарушения, причем разной степени тяжести – от субъективных до тяжелой деменции, совсем не редкость в молодом и среднем возрасте. Однако если у пациентов пожи-

лого и старшего возраста когнитивные расстройства чаще всего вызваны нейродегенеративными и сосудистыми заболеваниями головного мозга, то у лиц моложе 50 лет причины нарушений когнитивных функций другие. Как показало исследование, выполненное на нашей кафедре, среди причин лидируют расстройства тревожно-депрессивного спектра. Сосудистая патология головного мозга также

встречается, но, как правило, в возрасте ближе к 50 годам и в целом существенно реже, чем психогенные расстройства. Дегенеративные заболевания головного мозга в молодом и среднем возрасте наблюдаются еще реже, но отличаются быстрым прогрессированием. Иначе говоря, если нейродегенеративное заболевание рано дебютировало, это означает, что оно вызвано тяжелыми генетическими на-



Актуальное интервью

рушениями, и поэтому прогноз неблагоприятный.

– Какие жалобы преобладают в молодом и среднем возрасте?

– Спектр жалоб при когнитивных расстройствах мало зависит от возраста. Обычно пациенты отмечают повышенную забывчивость, трудности концентрации, поиск нужного слова в разговоре, быструю утомляемость при умственной работе, общую слабость. Эти симптомы достаточно ясно указывают на мнестико-интеллектуальную сферу и обычно правильно интерпретируются докторами. Однако значительная часть пациентов с когнитивными расстройствами на первый взгляд как будто не жалуются на память или сообразительность. Они приходят к врачу с рассказом о разнообразных неприятных ощущениях в голове. Это может быть тяжесть, или отсутствие ясности, или даже головная боль и головокружение. Часто они так описывают свое состояние: «не моя голова», «голова как чугунная», «по голове как пыльным мешком ударили» и т.п. Потом при детальном расспросе выясняется, что неприятные ощущения мешают сосредоточиться или вызывают чувство усталости, снижают переносимость интеллектуальных нагрузок. По сути, подобные жалобы не что иное, как своеобразный субъективный эквивалент недостаточности концентрации внимания.

– Могут ли возникнуть сложности с диагностикой когнитивных нарушений у пациентов в молодом возрасте?

– Безусловно, диагностировать когнитивные нарушения у людей в молодом и среднем возрасте труднее, чем в пожилом и старшем. Те простые скрининговые методики, которые применяются в повседневной клинической практике, например Mini-Cog или Краткая шкала оценки пси-

хического статуса, у молодых людей недостаточно чувствительны и поэтому могут давать ложноотрицательный результат. Монреальская шкала оценки когнитивных функций – более чувствительная методика, но и ее нельзя считать оптимальной. Пациенты молодого возраста нуждаются в полноценном нейропсихологическом обследовании с использованием стандартных тестов на память, управляющие функции, внимание и т.д. Конечно, такое обследование трудо- и времязатратно, а потому не всегда осуществимо в клинической практике. В этой связи, с нашей точки зрения, следует исходить из «презумпции» наличия когнитивных расстройств: жалобы когнитивного характера нужно считать обоснованными, даже если простые скрининговые методики ничего не выявляют.

– Есть ли клинические особенности у когнитивных нарушений в молодом и среднем возрасте?

– Все зависит от конкретной причины когнитивных нарушений. Для наиболее распространенных в молодом возрасте когнитивных нарушений психогенной природы характерен так называемый подкорковый тип расстройств. При данном варианте в наибольшей степени страдают темп познавательной деятельности и концентрация внимания. Интеллектуальная работа требует существенно больше времени, чем раньше, пациенты быстро устают, легко отвлекаются от начатого дела. Может наблюдаться умеренная забывчивость, касающаяся новой информации, но память на прошлые события не страдает. Нормализация эмоциональной сферы при этом ведет к регрессу когнитивных расстройств, но не всегда полному. Исследования последних лет свидетельствуют, что даже после

регресса тревожно-депрессивных расстройств когнитивная симптоматика частично сохраняется и может персистировать в течение длительного времени. На фоне тревожно-депрессивных нарушений активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, что запускает дегенеративные процессы в головном мозге. Для того чтобы не допустить подобного варианта развития событий, целесообразно как можно раньше начинать лечение тревожно-депрессивных нарушений, использовать в комплексной терапии нейропротективные препараты.

– На что надо ориентироваться при выборе тактики ведения таких пациентов?

– Выбор лечения принципиально не зависит от возраста, а определяется причиной и тяжестью когнитивных нарушений. При субъективных когнитивных расстройствах медикаментозная терапия не показана, лечение сводится к оптимизации образа жизни и систематическому когнитивному тренингу. При легких и умеренных когнитивных нарушениях назначаются нейрометаболические препараты. Когнитивный тренинг, безусловно, также полезен. При выраженных нарушениях, особенно тяжелом слабоумии, эффективность когнитивного тренинга снижается. Из медикаментозной терапии в подобных случаях целесообразно применять мемантин и ацетилхолинергические средства. Ну и, конечно, вне зависимости от тяжести состояния нужно воздействовать на причину: тревожно-депрессивные расстройства или заболевания сердечно-сосудистой системы. Использование всех возможностей фармакотерапии и немедикаментозных методов лечения позволяет достичь значительного успеха у большинства пациентов молодого и среднего возраста. *

Неврология



Интервенционные методы лечения хронической боли: зарубежный и отечественный опыт

4–6 октября в гостинице «Санкт-Петербург» состоится уже VII Всероссийская научно-практическая конференция «Интервенционные методы лечения хронической боли», на которой российские специалисты с иностранными коллегами обсудят, как максимально быстро и эффективно облегчить состояние пациентов, страдающих от хронического болевого синдрома.

В конференции примут участие эксперты из Израиля. Один из них Итай Гур-Арье – директор клиники боли медицинского центра Шиба в Тель-ха-Шомер. Израильские методы диагностики и лечения хронической боли широко известны во всем мире. Однако далеко не все клиники могут пригласить врачей из других стран для обмена опытом или отправить сотрудников на обучение за границу. В России просветительскую миссию в области лечения хронической боли взял на себя медицинский холдинг «Медика». Он не только создает условия для получения необходимых знаний собственными специалистами клиники лечения боли, но и предоставляет уникальную возможность коллегам из других медицинских учреждений нашей страны ознакомиться с последними достижениями в сфере практического применения методов противоболевой терапии.

Список специалистов, которым будет безусловно полезно и интересно посетить конференцию, необычайно широк, поскольку боль может сопутствовать практически любому заболеванию. Традиционно среди участников мероприятия много анестезиологов-реаниматологов, неврологов, хирургов, травматологов, ортопе-

дов, стоматологов и ревматологов, то есть врачей, которые чаще других встречаются с проявлением боли у пациента.

Как правило, в специализированные клиники лечения боли обращаются пациенты, у которых болевой синдром перешел в хроническую стадию и прием медикаментов уже не приносит должного облегчения. С каждым годом число таких пациентов в России растет, достигая, по разным данным, от 40 до 65% населения, а вот специализированные лечебные центры можно пересчитать по пальцам. Так, сегодня их около десяти на всю страну, тогда как в США – тысячи. А ведь косвенно жертвами боли помимо самих пациентов нередко становятся и их родные, не знающие, как облегчить состояние близкого человека. К слову, клиника лечения боли «Медика», в 2014 г. открывшаяся в Санкт-Петербурге, – один из самых первых таких специализированных центров. Ее отличительная особенность – комплексный, индивидуальный подход к пациентам: лечение начинают только после точного определения источника боли и одновременно с терапией основного заболевания. На конференции успешным практическим опытом поделятся врачи клини-

ки: анестезиолог-реаниматолог М. Иванов, невролог-цефалголог А. Торопова, врач-нейрохирург И. Волков и ботулинотерапевт Е. Саморукова.

В этом году ключевая тема мероприятия – интервенционные методы терапии хронической боли и международные стандарты ведения пациентов. Будут представлены результаты последних исследований, касающихся диагностики и лечения головной боли и боли в спине, хронической боли у детей, боли при онкологических заболеваниях и других форм болевого синдрома. Теоретическим аспектам будет посвящено два дня конференции. В третий день желающие примут участие в практическом мастер-классе, где на структурированных моделях смогут ознакомиться с принципами ультразвуковой диагностики при малоинвазивных вмешательствах.

В этом году конференция пройдет уже в седьмой раз. Растущее с каждым годом количество участников мероприятия, а также дефицит знаний в области лечения хронической боли в России – главные показатели социальной значимости проекта, говорящие в пользу его дальнейшего развития и совершенствования. *

Источник: www.spbpainconf.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПИРОГОВСКАЯ НАБ. 5/2, ОТЕЛЬ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

4-6
ОКТАБРЯ



Реклама

VII ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

**«ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ»**

Спикеры:

Итай Гур-Арье (Израиль), Ташлыков Вадим (Израиль), Волошин А.Г.,
Исагулян Э.Д., Карелов А.Е. и др.

РЕГИСТРАЦИЯ: +7-921-907-63-30

SPBPAINCONF.RU



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

Коморбидность когнитивных нарушений у пожилого пациента: анализ наиболее частых причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте с разбором клинического случая

И.С. Преображенская

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

В статье обсуждаются причины развития когнитивных расстройств в пожилом возрасте, их возможные сочетания, а также особенности терапии при полиэтиологическом характере когнитивных нарушений. На примере клинического случая проанализированы особенности диагностики и лечения когнитивных нарушений, развившихся на фоне сердечно-сосудистой и нейродегенеративной патологии.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, дефицит витаминов группы В, депрессия, медикаментозно вызванные когнитивные расстройства, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов, Акатинол Мемантин

Причины когнитивных нарушений в пожилом возрасте

Распространенность когнитивных нарушений у пациентов старших возрастных групп высока и увеличивается с возрастом. Так, частота тяжелых когнитивных нарушений у пациентов 65–69 лет составляет 1,5%, в то время как у пациентов 70–74 лет – 3,5%, а у пациентов 75–80 лет – 6,3%. Частота малых нейрокогнитивных нарушений еще выше. По данным R.C. Peterson и соавт., малые или умеренные нейрокогнитивные расстройства могут обнаруживаться у 11–17% пожилых людей [1, 2].

Столь высокая распространенность служит основанием для формирования популярной бытвательской точки зрения о том, что когнитивные нарушения вызваны естественным старением. Эта точка зрения, конечно, неверна и базируется на неправильном статистическом анализе внешне зависимых друг от друга переменных. Когнитивные нарушения – симптом декомпенсации познавательных функций при ряде заболеваний, которые имеют свойство с течением времени становиться тяжелее. Соответственно когнитивные нарушения – следствие не возраста,

а накопления дефекта и декомпенсации при прогрессировании заболевания.

Возрастные когнитивные изменения, обусловленные снижением массы мозга, числа нейронов, синапсов, церебральных медиаторов, особенно дофамина и его производных, не миф и объективно существуют. Однако возрастные когнитивные изменения обнаруживаются не болезненными симптомами, а некоторым изменением личности, характерным в той или иной степени для всех людей. С возрастом становится труднее приобретать новые навыки, переключаться с одного вида деятельности на другой, а также адаптироваться к меняющимся обстоятельствам, перестраивать восприятие и представления в изменившейся ситуации – развивается так называемая когнитивная ригидность. Вместе с когнитивной появляется и поведенческая ригидность – привязанность к месту жительства, вещам, привычкам. Но это не болезнь. Человек в старости так же, как и в молодости, способен научиться чему-то новому (водить машину, освоить компьютер, выучить новый язык), но ему потребуется несколько



больше времени. Овладев навыком, пожилой человек будет применять его так же, как и молодой. Описанные выше симптомы не приводят к дизадаптации – человек ведет привычный образ жизни и не нуждается в посторонней помощи. Если выраженность или качество когнитивных симптомов выходят за пределы возрастной нормы, значит, имеет место болезнь, лежащая в их основе и оказывающая серьезное влияние на головной мозг [3, 4]. Тогда необходимо проводить обследование и устанавливать причины когнитивного снижения. Самая частая причина когнитивного снижения в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера (БА). Начинаясь за 10–15 лет до развития объективной симптоматики с легкого, но клинически значимого снижения памяти, заболевание вызывает массовую гибель нейронов мозгового плаща, преимущественно коры височных, теменных и затылочных долей, а также структур гиппокампова круга. БА проявляется прогрессирующим снижением памяти, диспраксией, дисгнозией, афазией, а на более поздних стадиях нарушением исполнительных функций, утратой контроля за физиологическими отправлениями, поведенческими нарушениями. Дебют заболевания обычно приходится на возраст 60–70 лет. Различают раннюю (до 65 лет) и позднюю (после 65 лет) БА. Возраст дебюта БА влияет на скорость развития симптомов: при раннем появлении типичных нарушений памяти заболевание прогрессирует быстрее. Эта особенность связана с сочетанием генетической предрасположенности и влиянием факторов окружающей среды. Иногда БА обусловлена преимущественно генетическими факторами. Тогда заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, дебютирует рано, симптомы развиваются быстро, а эффект от лечения низкий или отсутствует. Однако в большинстве случаев (по некоторым данным,

до 90%) генетический дефект при БА не столь выражен, заболевание имеет спорадический характер, симптомы появляются поздно, пациенты хорошо отвечают на базисную симптоматическую терапию [3, 5, 6]. При подобном течении заболевания на скорость прогрессии симптомов значительно влияют внешние и внутренние факторы:

- плотность нейрональных церебральных сетей и соответственно количество клеток и синапсов, вовлеченных в когнитивные процессы (когнитивный и церебральный резерв);
- сердечно-сосудистая патология, нарушения сна, депрессия, апатия;
- количество и тяжесть перенесенных черепно-мозговых травм, наркозов;
- прием препаратов, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции (барбитуратов, бензодиазепинов, антидепрессантов и снотворных и любых других препаратов с седативным действием) [7].

В патогенезе БА в настоящее время ведущее значение придается нарушению метаболизма предшественника амилоидного белка [8]. При нарушении его ферментативного расщепления в мозге (во внеклеточном пространстве и стенке мелких сосудов) откладываются и накапливаются токсические нерастворимые фрагменты (бета-амилоид) сначала не локализованно (диффузный амилоидоз), а затем в виде так называемых сенильных бляшек. Ряд исследователей предполагают, что формирование сенильных бляшек – защитный механизм головного мозга, позволяющий ограничить нейротоксическое воздействие амилоидного белка. Вероятно, во многом благодаря этому механизму начальные морфологические стадии БА протекают бессимптомно, и нет достоверных корреляций между числом сенильных бляшек и клинической симптоматикой заболевания.

Другой морфологический маркер болезни Альцгеймера – белок тау-протеин, накапливающийся внутри нейронов в форме сплетений фибрилл (нейрофибрилярных сплетений), что свидетельствует о необратимом морфологическом повреждении нейрона. Результатом прогрессирующей гибели нейронов в коре головного мозга становится диффузный атрофический процесс, преобладающий в медиобазальных отделах лобных долей, гиппокампе, ассоциативных зонах височной и теменной коры (так называемая деменция заднего типа). Подобная локализация первых и наиболее грубых изменений ведет к формированию выраженного ацетилхолинергического церебрального дефицита. Ацетилхолинергические пути проходят в составе восходящей ретикулярной формации, проецируются на медиобазальное ядро Майнерта, цингулярную извилину, структуры гиппокампова круга и далее на кору височных, теменных и затылочных долей – то есть именно там, где выраженность нейродегенеративного процесса максимальна. Основное клиническое проявление БА – специфические нарушения памяти, что позволяет отличить это заболевание от большинства других, обуславливающих развитие тяжелых нейрокогнитивных расстройств. Так, при БА в большей степени страдает эпизодическая память на недавние события, а события отдаленного времени пациент на ранних стадиях болезни вспоминает без проблем. В дебюте заболевания не затрагиваются процедурная память (навыки, способность к обучению) и семантическая память (общие знания и представления) [3]. Нарушения эпизодической памяти носят гиппокамповый характер:

- пациент воспроизводит значительную информацию (список слов) сразу (непосредственное воспроизведение) значительно лучше, чем через некоторое

мемория



время – пять минут и более (отсроченное воспроизведение);

- помощь при заучивании и под- сказки при воспроизведении слов не облегчают задачу па- циенту и не способствуют су- щественному увеличению ко- личества воспроизведенных слов;
- пациент испытывает трудности не только при активном вос- произведении заученных слов, но и при выборе их из списка похожих слов;
- при попытке вспомнить за- ученную информацию появля- ются «вплетения», то есть сло- ва, которые пациент не учил.

Прогрессирующие, несмотря на усилия пациента, нарушения памяти неизбежно приводят к развитию депрессии на ранних стадиях болезни. Депрессия в свою очередь в значительной степени усиливает выраженность когнитивных расстройств – образует замкнутый круг. В этой связи лечение симптомов БА не может быть эффективным без коррекции депрессии и чаще всего сопутствующих нарушений сна.

Инсомния часто сопутствует депрессии и тревоге. Трудности при засыпании у пациента с БА и депрессией – еще один фактор ухудшения памяти. Во-первых, во время сна происходит переработка информации, полученной в течение дня, соответ- ственно неполноценный сон будет способствовать дальней- шим трудностям запоминания и воспроизведения недавней ин- формации. Во-вторых, согласно результатам недавних исследо- ваний, во время сна возрастает клиренс амилоидного белка [9]. Таким образом, сон – время не только для усвоения инфор- мации, но и для специфичес- кой «церебральной уборки». Отсутствие сна или снижение его качества будет в значительной степени влиять на скорость ами- лоидогенеза и прогрессии БА. В-третьих, к сожалению, боль- шая часть пациентов с инсомни- ей для купирования нарушений

сна выбирают препараты, нега- тивно влияющие на когнитивные функции: Феназепам, антигис- таминные препараты со снот- ворным побочным действием, Валокордин (содержит фенобар- битал). В подобном случае не- правильное лечение инсомнии становится причиной нараста- ния выраженности у пациента когнитивных расстройств.

Важнейшими факторами, до- полнительно ухудшающими па- мять при БА, являются тревога и связанные с ней психогенные нарушения памяти. Как ни уди- вительно, но психогенные и ор- ганические нарушения памяти обычно сочетаются: пациент бо- ится плохо запомнить матери- ал, что часто приводит к отказу от запоминания вообще.

Гиппокампальные нарушения памяти могут быть следстви- ем не только БА, но и дефицита витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂), вызванного алкоголизмом, го- лоданием, неупотреблением в пищу продуктов, содержащих витамины этой группы, синдро- ма мальабсорбции. Последний может возникнуть в результате значительного числа заболева- ний, поражающих желудочно- ки- шечный тракт. Зачастую пациент никак не связывает симптомы поражения желудочно-кишечно- го тракта и нарушения памяти или вовсе не знает об имеющихся проблемах со стороны желу- дочно-кишечного тракта. Все это затрудняет диагностику когнитив- ных нарушений, обусловленных дефицитом витаминов группы В, и делает ее практически невоз- можной без определения их уров- ня в крови. Таким образом, при выявлении гиппокампальных на- рушений памяти целесообразно обязательно обследовать пациен- та, чтобы установить возможный дефицит витаминов группы В. Если он подтвердится, то необхо- димо назначить лечение, в ряде случаев постоянную замещаю- щую терапию. Ответ на лечение у пациентов с дефицитарными когнитивными расстройствами хороший, вплоть до полного их

исчезновения когнитивных сим- птомов.

Чрезвычайно важна связь БА и сопутствующей сердечно-сосу- дистой патологии. Как уже упо- миналось, только в 10% случаев БА вызвана генетическими фак- торами. В остальных 90% случаев время дебюта заболевания опре- деляется выраженностью сопут- ствующей сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факто- ров риска.

На поздних стадиях БА примерно у 25% пациентов развивается ин- сульт, что дополнительно усили- вает выраженность деменции [3]. Следует отметить, что на любых этапах развития БА сочетание со- судистых и нейродегенеративных расстройств взаимно утяжеляет клинические проявления. В последнем случае речь идет о так называемых смешанных когни- тивных нарушениях, на долю которых приходится 15–20% всех случаев деменции [10, 11]. Возможно, смешанный тип рас- пространен еще шире и даже опережает другие типы в струк- туре когнитивных нарушений. Например, при клинко-морфо- логическом сопоставлении у 77% пациентов с прижизненным диа- гнозом «сосудистая деменция» были обнаружены сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубочки, в то время как у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом БА – лакунарные ин- фаркты и лейкоареоз [3, 5, 12–14]. Сосудистые когнитивные рас- стройства (СКР) занимают второ- е место после БА по частоте встречаемости среди причин тяжелых нейрокогнитивных рас- стройств и, возможно, лидируют среди причин малых нейроког- нитивных расстройств. Термин СКР был введен V. Nachevski в 1994 г. [3, 15]. Под СКР пони- мают когнитивные нарушения любой степени выраженности (легкие, умеренные, тяжелые), причиной которых стало сосу- дистое поражение головного мозга.

Популяционные исследования показали ряд закономерностей.



Частота СКР зависит от возраста и удваивается каждые пять лет. СКР чаще встречаются у мужчин. Имеются значительные различия в распространенности СКР между нациями и странами в результате как культуральных особенностей (режима питания, привычки к жирной и сладкой пище, традиционной физической активности), так и совершенствования диагностики сердечно-сосудистой патологии, своевременности и правильности оказания медицинской помощи [16–18].

Различают несколько вариантов формирования СКР.

1. Острое нарушение мозгового кровообращения с поражением так называемых стратегических зон – структур мозга, важных для когнитивного функционирования (ствола мозга, гиппокампа, таламуса, базальных ганглиев, лобных долей) [19–21]. В этом случае когнитивные нарушения развиваются остро, дальнейшее их течение при однократном инсульте обычно стационарное. Иногда их выраженность со временем уменьшается.

2. Мультиинфарктное поражение белого вещества головного мозга и подкорковых структур. Развитие когнитивных нарушений постепенное, прогрессирующее, иногда ступенеобразное. Зачастую пациент не знает о перенесенных нарушениях мозгового кровообращения (так называемые немые инфаркты). Сердечно-сосудистая патология характеризуется поражением малых сосудов – артериальной и венозной сети малого калибра и капиллярного русла (артериальная гипертензия, сахарный диабет, коллагенозы).

3. Диффузное поражение белого вещества (лейкоареоз) без перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения. Сходное с мультиинфарктным поражением мозга течение болезни. На фоне прогрессирующего ухудшения когнитивных функций отмечаются колебания выраженности когнитивных, эмоциональ-

У пожилого пациента часто наблюдается сразу несколько состояний, которые могут приводить к когнитивным расстройствам: сосудистое поражение головного мозга, текущий нейродегенеративный процесс, дефицит витаминов группы В, депрессия, апатия, инсомния.

Кроме того, он может принимать препараты, негативно влияющие на когнитивные функции

ных и поведенческих расстройств (флуктуации). Чаще всего колебание выраженности нейрокогнитивных нарушений становится результатом отрицательной динамики соматических показателей (уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, ритма сердца, уровня сахара в крови, лактатацидоза, гиповолемии и т.д.) [3].

4. Развитие когнитивных нарушений после перенесенного пациентом большого по объему инсульта. Характер когнитивных нарушений определяется локализацией инсульта. Течение когнитивных нарушений – стационарное. Иногда их выраженность со временем уменьшается.

Необходимо отметить, что инсульт может быть фактором, инициирующим развитие когнитивных расстройств не только сосудистой, но и иной этиологии. После инсульта у пациента могут развиваться типичные гипокампальные нарушения памяти. При отсутствии структурного поражения гиппокампа вследствие перенесенного пациентом острого нарушения мозгового кровообращения появление таких симптомов с высокой степенью вероятности говорит о том, что БА, видимо, уже находилась на доклинической стадии и трансформировалась на фоне инсульта в клиническую стадию [3].

В.А. Парфенов и соавт. установили, что трансформация БА в клиническую стадию после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения – до-

вольно частый феномен [22]. Так, когнитивные нарушения наблюдались у 68% пациентов с легким неврологическим дефицитом и без афазии в остром периоде инсульта, в то время как в постинсультном периоде их частота составила 83%. При этом в 53% случаев нарушения соответствовали критериям умеренных когнитивных расстройств, а в 30% – деменции. Ретроспективный анализ показал достоверное нарастание выраженности когнитивных нарушений у пациентов после инсульта: 26% до инсульта по сравнению с 60% через три месяца после него [19, 23]. По данным подробного анализа качественных характеристик когнитивных нарушений, в 32% случаев когнитивные нарушения в постинсультном периоде соответствовали БА. Таким образом, проведенные исследования убедительно свидетельствуют о том, что в трети случаев когнитивные нарушения после острого нарушения мозгового кровообращения – результат не перенесенного инсульта, а манифестации БА. Сходные данные получены и другими исследователями [24]. В развитии СКР, как и БА, важнейшая роль отводится сопутствующим тревоге, депрессии и нарушениям сна. Депрессия при СКР распространена чрезвычайно широко и, по разным данным, встречается у 30–60% пациентов [3, 25–27]. Однако выявить депрессию у пациентов с СКР часто сложнее, чем у пациентов с БА, поскольку паци-

психиатрия



енты с СКР редко предъявляют жалобы на депрессию. Среди основных клинических симптомов так называемой сосудистой депрессии – снижение настроения, психической и физической активности без ощущения самой депрессии. Тоска, чувство вины отсутствуют, а когнитивные и соматические симптомы депрессии, напротив, выражены. Пациенты жалуются на снижение уровня внимания, памяти, невозможность сосредоточиться, ощущение «неясной головы», апатию, дневную сонливость, часто в сочетании с отсутствием ночного сна. Отношение к своему состоянию нередко спокойное, безэмоциональное – «жизнь прошла, мне уже много лет, хотеть больше нечего, все уже сделал, осталось просто доживать». Часто депрессия при СКР может быть выявлена только при прицельном расспросе пациента или анкетировании.

Инсомния отмечается у каждого второго пациента с СКР или даже чаще. В основе такой распространенности инсомнии – апатия, низкая физическая активность в течение дня, дневной сон, синдром апноэ во сне, часто встречающийся у пациентов с лишним весом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Отсутствие ночного сна в свою очередь негативно сказывается на выраженности сердечно-сосудистой патологии. В ночное время у пациента с инсомнией не происходит естественного физиологического сни-

жения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, уровня сахара. Дополнительный негативный фактор в отношении СКР – лечение нарушений сна препаратами со снотворным эффектом, негативно влияющими на когнитивные функции.

Таким образом, у пожилого пациента часто наблюдается сразу несколько состояний, которые могут приводить к когнитивным расстройствам: сосудистое поражение головного мозга, текущий нейродегенеративный процесс, дефицит витаминов группы В, депрессия, апатия, инсомния. Кроме того, он может принимать препараты, негативно влияющие на когнитивные функции. Подобная коморбидность диктует необходимость чрезвычайно тщательного сбора анамнеза, проведения дополнительных исследований, оценки результатов нейропсихологического тестирования, в том числе повторного, активного выявления депрессии, апатии и инсомнии, а также строгой очередности в алгоритме лечения и, к сожалению, иногда делает невозможным назначение того или иного вида лекарственной терапии.

Клинический случай

Пациентка М.З., 85 лет. В клинику приведена дочерью, которая обратила внимание на прогрессирующее снижение памяти у матери за последний год, в течение которого они живут вместе. До этого мать жила в Венгрии

с мужем, после его смерти решила вернуться в Россию.

Анамнез. Длительное время страдает артериальной гипертензией (до 170/100 мм рт. ст.), постоянно принимает антигипертензивные препараты, на фоне лечения адаптирована к 130–140/80–85 мм рт. ст. Атриовентрикулярная блокада второй степени. Около двух лет назад диагностирована язва желудка, пролечена. В настоящее время по этому поводу терапии не получает. Около пяти лет назад выявлена гиперхолестеринемия, с повышением уровня холестерина до 6,8, коэффициент атерогенности 4,1. Длительно принимает аторвастатин 20 мг/сут, Кардиомагнил по одной таблетке в сутки. На фоне лечения показатели липидного спектра в пределах нормы. Кроме того, пять лет назад обнаружены двусторонние атеросклеротические бляшки в зоне бифуркации сонной артерии, переходящие на внутреннюю сонную артерию, с нестабильной, рыхлой поверхностью и гемодинамически незначимым стенозом просвета сосудов – 25% слева и 30% справа.

Нейровизуализационное исследование. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) (рисунок) – диффузный атрофический процесс, преимущественно теменных, височных и затылочных долей с двух сторон. Перивентрикулярный и единичный субкортикальный лейкоареоз.

Соматическое обследование. Пациентка повышенного питания, вес 92 кг при росте 182 см. Артериальное давление 130 и 80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 62 в минуту, частота дыхания – 16 в минуту. Гипертрофия левых отделов сердца. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Рефлексы орального автоматизма – хоботковый, Маринеску – Радовичи с двух сторон. Оживленный нижнечелюст-

При нарушении синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенция развивается в функционально значимых и незначимых синапсах, тем самым затрудняя процессы восстановления и обучения. Акатинол Мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны



ной рефлекс. Другой патологии со стороны черепно-мозговых нервов нет. Парезов нет, мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических знаков нет. Чувствительных, координаторных нарушений нет.

Нейропсихологическое тестирование. Правильно ориентирована в месте. Однако путается при рассказе, как проехать от клиники до дома, объясняя это тем, что долго жила не в России. Дезориентирована во времени – не смогла правильно назвать дату, запуталась с определением года. Проблему отрицает, считает, что большая часть людей ее возраста тоже не смогут вспомнить правильную дату. Свою память считает хорошей. В тесте «12 слов» при непосредственном воспроизведении назвала семь слов и три с подсказкой. При отсроченном воспроизведении самостоятельно припомнила три слова и два слова с подсказкой. Имело место одно постороннее вступление («яблоко» вместо «абрикос»). Не смогла правильно выполнить тест копирования пятиугольников, в одном из пятиугольников четыре угла, ошибку не увидела и не смогла исправить. Запуталась с определением времени на часах. Самостоятельно часы нарисовала с ошибкой (неправильно расставила цифры, не смогла исправить ошибку, не смогла поставить стрелки так, чтобы часы указывали названное исследователем время). Снижена беглость психических процессов (тест «литеральные ассоциации» – 10 слов, тест «категориальные ассоциации» – 11 слов). Пробу «кулак – ребро – ладонь» выполняет с упрощением как «кулак – ладонь», склонна к обратному развороту кисти. В целом состояние соответствует легкой деменции. Результат по Краткой шкале оценки психического статуса – 24 балла.

Наличие депрессии отрицает, настроение считает хорошим, ровным. Отмечает нарушения сна – трудно засыпает, лежит и думает

о прошедших днях, просыпается рано, иногда среди ночи без видимых причин, ходит по дому, долго лежит в постели, не может заснуть. Храпа нет. Для «хорошего сна» принимает 20–30 капель Валокордина перед сном. Днем по большей части ничем не занята, иногда гуляет во дворе или в окрестностях дома, смотрит телевизор, спит. Анкетирование по шкале депрессии Гамильтона выявило субклиническую депрессию.

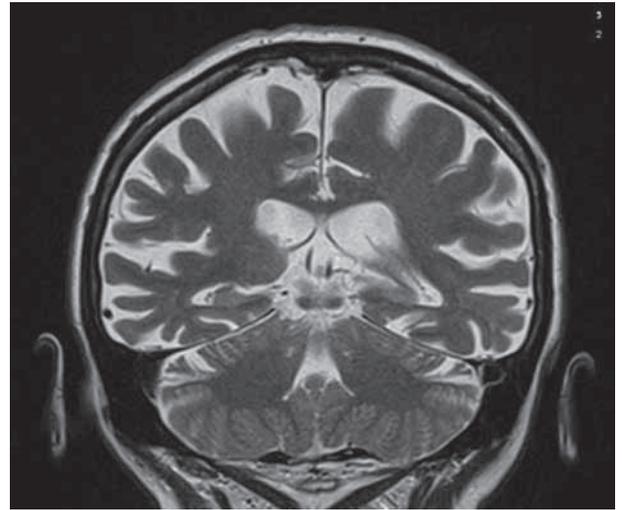
Анализ уровня витаминов В₁, В₆, В₁₂ показал достоверное снижение концентрации витаминов В₁ и В₁₂ в крови.

Лечение. С пациенткой проведена беседа о правильном режиме сна и бодрствования, обсуждены правила гигиены сна. Получено согласие отменить Валокордин и при нарушениях сна принимать мелатонинсодержащие препараты курсом, но не более 21 дня. Назначены витамины В₁ и В₁₂. В рамках терапии депрессии назначен Феварин 50 мг/сут.

На фоне указанного лечения через две недели у пациентки развился эпизод галлюцинаций. Дочь, вернувшись с работы, обнаружила мать сидящей за сервированным столом и разливающей по чашкам чай, которая сообщила, что в гости пришли ее муж, отец и мать – все давно умершие. В неврологическом статусе – без динамики. Пациентке выполнена МРТ, по сравнению с предыдущим исследованием – без динамики.

Подробный анализ приема препаратов выявил, что пациентка по-прежнему эпизодически принимает Валокордин «от перебоев в сердце». Необходимость контроля за лечением дополнительно обсуждена с дочерью, запасы Валокордина изъяты, Феварин отменен, назначен Ципралекс 5 мг с утра. Галлюцинации прекратились на вторые сутки после пересмотра терапии.

Осмотр через месяц. Состояние пациентки удовлетворительное. Сообщила об улучшении состояния, стала активнее, бодрее, боль-



МРТ пациентки М.З.: атрофия коры височных, теменных, затылочных долей и гиппокампов с двух сторон

ше гуляет, занимается домашними делами. Уровень витаминов группы В в крови в пределах нормы. Нейропсихологическое тестирование – результаты прежние. Деменция легкой степени с преобладанием в клинической картине первичных гиппокампальных нарушений памяти в сочетании со зрительно-пространственными расстройствами и снижением беглости психических процессов. Последняя, однако, стала несколько выше – тест «литеральные ассоциации» – 16 слов, тест «категориальные ассоциации» – 16 слов.

Профиль когнитивных нарушений у пациентки соответствует БА. Отмечались прогрессирующие нарушения памяти гиппокампального характера в сочетании с апракто-агностическим синдромом. МРТ также подтвердила диагноз (атрофию коры височных, теменных, затылочных отделов головного мозга). Ухудшали состояние пациентки такие факторы, как депрессия, нарушения сна, прием препаратов, усиливающих когнитивные нарушения. Дополнительная соматическая отягощенность (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, нарушение внутрисердечной проводимости), вероятно, не проявлялась



СКР, но ускоряла развитие БА. Эпизод галлюцинаций, видимо, связан со случайным сочетанием приема Феварина и Валокордина. Пациентке были показаны препараты базовой симптоматической терапии – ингибиторы ацетилхолинэстеразы или антагонисты NMDA-рецепторов. Однако из-за атриовентрикулярной блокады второй степени прием препаратов из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы невозможен. Пациентке назначен Акатинол Мемантин с повышением дозы по стандартной схеме до 20 мг/сут с утра.

Контрольный осмотр через полтора месяца стабильной терапии. Пациентка получала антигипертензивные препараты, аторвастатин 20 мг/сут, Кардиомагнил одну таблетку в сутки, мелатонинсодержащие препараты при нарушении сна не более 21 дня подряд, Ципралекс 5 мг с утра, Акатинол Мемантин 20 мг с утра. Состояние пациентки хорошее. Дочь сообщила об отчетливом уменьшении выраженности когнитивных расстройств. Пациентка стала активнее, начала писать мемуары, гуляет, занимается домашним хозяйством. Настроение ровное, сон хороший. При осмотре – состояние соответствует малым нейрокогнитивным расстройствам. Результат по Краткой шкале оценки психического статуса – 27 баллов. Сохраняются первичные гиппокампальные нарушения памяти: по результатам теста «12 слов» – непосредственное воспроизведение семи слов и двух с подсказкой, отсроченное воспроизведение – пять слов и одно с подсказкой. Часы рисует правильно. Тест копирования пятиугольников выполняет без ошибок. Испытывает легкие трудности при назывании даты. Беглость психических процессов по сравнению с предыдущим визитом не изменилась.

Таким образом, тщательный анализ факторов и заболеваний, сыгравших роль в развитии когнитивных нарушений, и оп-

тимальный подбор препаратов позволили назначить достаточно эффективную терапию, значительно уменьшить выраженность когнитивных и эмоциональных расстройств, улучшить качество жизни пациентки и ее дочери.

Алгоритм терапии когнитивных нарушений

Исходя из представленных данных, можно предложить следующий алгоритм лечения пациента с когнитивными нарушениями.

Первое. Оценить выраженность потенциально обратимых состояний и факторов риска и по возможности устранить их. К потенциально обратимым состояниям и факторам риска относятся:

- депрессия;
- нарушения сна;
- дефицит витаминов группы В;
- нарушения зрения;
- нарушения слуха;
- артериальная гипертензия;
- нарушения ритма сердца;
- гиперхолестеринемия;
- гипергликемия;
- субклинический или клинический гипотиреоз;
- гемодинамически значимый стеноз сонных артерий;
- курение;
- избыточный вес;
- гиподинамия;
- низкая когнитивная активность;
- прием препаратов, усиливающих когнитивные нарушения.

Второе. Оценить возможность лечения болезни и перспективы патогенетической терапии, которая как для СКР, так и для БА состоит в своевременном выявлении и коррекции сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска. Необходимо подробно осмотреть и обследовать пациента, проанализировать эффективность проводимого лечения (уровень на его фоне артериального давления, глюкозы крови, липидов крови, частоту сердечного ритма), узнать, имеет ли место прием препаратов, улучшающих показатели свертываемости крови, и т.д. По дан-

ном многочисленных клинических исследований, адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии, даже без дополнения схемы лечения препаратами базовой симптоматической терапии, позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций как при СКР, так и при БА, а помимо того отсрочить риск дальнейшего развития когнитивных нарушений [6, 28].

В настоящее время на стадии клинических исследований находится ряд препаратов, предположительно влияющих на амилоидогенез и соответственно способных воздействовать на патогенез БА.

Третье. Назначить препараты базовой симптоматической терапии: ингибиторы ацетилхолинэстеразы или антагонисты NMDA-рецепторов.

У пациентов с СКР применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы спорно. Учитывая морфологию ацетилхолинергических путей (они локализованы преимущественно в перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга и соответственно могут страдать как вследствие лейкоареоза, так и при образовании лакун и инфарктов большого объема в этих областях), можно предположить дефицит ацетилхолина при СКР разной степени выраженности. Тем не менее преимущественный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечается у пациентов с сосудистой демиелиной легкой и умеренной степени выраженности при сопутствующем нейродегенеративном заболевании [29]. Многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали достоверную эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при БА [3, 30, 31], но только на стадии деменции. К сожалению, данные о применении препаратов этой фармакотерапевтической группы в качестве препаратов базовой



симптоматической терапии у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями неутешительны: их эффективность при когнитивных нарушениях, не достигающих стадии деменции, как при БА, так и при СКР не установлена.

Кроме того, в ряде случаев назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы сопряжено с трудностями или вовсе неосуществимо. Так, рекомендуется назначать их в максимально высоких дозах. Однако побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея, боли в животе) дозозависимы и связаны с ацетилхолинэргической активностью. Поэтому в ряде случаев нежелательные явления, развивающиеся на фоне повышения дозы, делают дальнейшее наращивание дозы невозможным. Один из методов преодоления или минимизации побочных эффектов – применение пролонгированных форм с медленным высвобождением активного вещества.

Иногда назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы противопоказано, например, при атриовентрикулярной блокаде второй степени. С осторожностью их применяют у пациентов с замедлением внутрисердечной проводимости другой природы. Совместный прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антиаритмических препаратов (Кордарон и его аналоги) усиливает действие и побочные эффекты антиаритмической терапии.

Для анализа эффективности второй группы препаратов базовой симптоматической терапии – антагонистов NMDA-рецепторов необходимо подробнее остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергический синапс включает два типа ионных каналов: медленные и быстрые. Первые снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации вторых, снабженных AMPA-рецепторами, что в свою очередь приводит к изменению мембранного потенциала клетки

[32–35]. Мемантин – обратимый блокатор NMDA-рецепторов облегчает прохождение импульса по активным и функционально значимым нейрональным сетям [36, 37]. В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенция развивается и в функционально значимых, и в функционально незначимых синапсах, тем самым затрудняя процессы восстановления и обучения. В таком случае Акатинол Мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [30, 38]. Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний, что немаловажно для лекарственного средства, используемого у пожилых пациентов с большим спектром соматической патологии.

Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность Акатинола Мемантина в лечении сосудистой и смешанной деменции, а также деменции при БА любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. На фоне применения Акатинола Мемантина отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств (согласно данным J.M. Orgogozo и соавт. [39], G. Wilcock и соавт. [40] – в среднем на 2 балла по когнитивной субшкале Шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale – ADAS-Cog) и нарушений поведения. Пациенты стали испытывать меньше затруднений в повседневной жизни, у них в целом улучшилось качество жизни. Проведенные исследования показали также хороший эффект мемантина в лечении недемент-

ных (умеренных) когнитивных нарушений, особенно при преобладании нарушений управляющих лобных функций [41, 42]. Отмечена эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с БА на стадии малых нейрокогнитивных расстройств. Эти результаты позволяют считать Акатинол Мемантин средством выбора в терапии умеренных когнитивных нарушений, вызванных как сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и БА. Интересны результаты применения Акатинола Мемантина в раннем и восстановительном периоде инсульта. Как установили В.А. Парфенов и соавт., на фоне терапии Акатинолом Мемантином в восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения наблюдалась не только положительная динамика когнитивных функций, но и уменьшение инвалидизации в целом. Сходные результаты были получены S. Petril и соавт. [43, 44]. Анализ эффективности использования Акатинола Мемантина в остром периоде ишемического инсульта показал достоверное положительное влияние препарата как на скорость и качество восстановления когнитивных функций, так и на качество реабилитации. Полученные данные позволяют рекомендовать использование Акатинола Мемантина в качестве средства базовой симптоматической терапии, способствующего быстрой и качественной реабилитации пациентов на фоне острого нарушения мозгового кровообращения.

Четвертое. Определить и применить нелекарственные методы: когнитивный тренинг, когнитивно-моторный тренинг, когнитивную стимуляцию, психотерапию [20, 45–49]. Указанные методы высокоэффективны у пациентов с малыми нейрокогнитивными расстройствами и включены в рекомендации по ведению таких пациентов. При тяжелых когнитивных нарушениях ког-

психиатрия



нитивный тренинг может быть эффективным на начальных стадиях деменции. Необходимость психотерапии обусловлена частым развитием депрессии и тревожных расстройств как реакции на нарушение когнитивных функций и утрату независимости. Показана эффективность когнитивного стимулирования – обучения пациента и ухаживающих за ним лиц стратегиям преодо-

ления социальных трудностей и дизадаптации за счет сохранения когнитивных функций, вспомогательных методов и алгоритмов. Не менее важно проводить обучение сиделок и ухаживающих лиц, не допуская у них профессионального выгорания и депрессии.

Пятое. Рассмотреть возможность проведения неспецифической терапии. Лечение ког-

нитивных нарушений не может начинаться с препаратов неспецифической терапии, но в ряде случаев они могут использоваться в качестве дополнения. Преимущество имеют лекарственные средства с доказанной эффективностью, прошедшие достаточное количество двойных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований. *

Литература

1. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) // *Neurology*. 2001. Vol. 56. № 9. P. 1131–1142.
2. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. № 3. P. 183–194.
3. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014.
4. Palmer K., Wang H.X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 3. P. 436–442.
5. 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.
6. Skoog I., Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia // *Dementia therapeutic research* / ed. by K. Rockwood, S. Gauthier. London, New York: Taylor & Francis, 2006. P. 189–212.
7. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M. et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study // *BMJ*. 2001. Vol. 322. № 7300. P. 1447–1451.
8. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics / ed. by K. Iqbal, B. Winblad, T. Nishimura et al. New York: Wiley, 1997.
9. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science*. 2013. Vol. 342. № 6156. P. 373–377.
10. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. 2nd ed. / ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. London: Martin Dunitz, 2004.
11. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
12. 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.
13. Hulette C.M. Brain banking in the United States // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003. Vol. 62. № 7. P. 715–722.
14. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. № 4. P. 569–575.
15. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition // *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects* / ed. by L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad. Basel ETC: S. Karger, 1994. P. 2–4.
16. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011. № 2. С. 8–16.
17. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тарановская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // *Медицинский совет*. 2015. № 10. С. 14–21.
18. Leys D., Pasquier F., Parnetti L. Epidemiology of vascular dementia // *Haemostasis*. 1998. Vol. 28. № 3–4. P. 134–150.
19. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение // *Фарматека*. 2013. № 9. С. 49–53.
20. Kawashima R. Mental exercises for cognitive function: clinical evidence // *J. Prev. Med. Public Health*. 2013. Vol. 46. Suppl. 1. P. 522–527.
21. Li X., Li D., Li Q. et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // *Sci. Rep.* 2016. ID 20873.
22. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003. Т. 103. № S9. С. 171.
23. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // *Неврологический журнал*. 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
24. Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al. Prestroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 216–224.
25. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № 4. С. 84–88.
26. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. № 6. P. 1165–1174.
27. Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. The frequency of depression after stroke: a systematic review



- of observational studies // *Stroke*. 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.
28. Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н. Эпросартан (Теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений // *Неврологический журнал*. 2007. Т. 12. № 1. С. 46–51.
 29. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // *Clin. Interv. Aging*. 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
 30. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003.
 31. Kim G.H., Lee J.H., Seo S.W. et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia // *Neurobiol. Aging*. 2015. Vol. 36. № 1. P. 485–491.
 32. Захаров В.В. Медикаментозная терапия в восстановительном периоде инсульта // *Фарматека*. 2015. № 9. С. 80–87.
 33. Bütefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke // *Neuroscientist*. 2004. Vol. 10. № 2. P. 163–173.
 34. Lomo T. The discovery of long-term potentiation // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2003. Vol. 358. № 1432. P. 617–620.
 35. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex // *Brain*. 2001. Vol. 124. Pt. 6. P. 1171–1181.
 36. Захаров В.В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. Вып. 42. Неврология. № 4. С. 6–14.
 37. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging*. 2009. Vol. 4. P. 367–377.
 38. Areosa S.A., Sheriff F., McShane R. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005. Vol. 3. CD003154.
 39. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
 40. Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
 41. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009. Т. 109. № 7. С. 36–42.
 42. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал*. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
 43. Вахнина Н.В., Парфенов В.А., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология*. 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
 44. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2002. Vol. 11. № 6. P. 330–335.
 45. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. Vol. 21. № 11. P. 1086–1097.
 46. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.
 47. Nieto-Sampedro M., Nieto-Díaz M. Neural plasticity: changes with age // *J. Neural. Transm*. 2005. Vol. 112. № 1. P. 3–27.
 48. Rizzi S., Bianchi P., Guidi S. et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period // *Brain Res*. 2011. Vol. 1415. P. 23–33.
 49. Schmidt W., Endres M., Dimeo F., Jungehulsing G.J. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease // *Cerebrovasc. Dis*. Vol. 35. № 4. P. 303–312.

психиатрия

Comorbidity of Cognitive Impairments in an Elderly Patient: Analysis of the Most Common Causes of Cognitive Impairment in the Elderly with Analysis of a Clinical Case

I.S. Preobrazhenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The article discusses the causes of cognitive disorders in the elderly, their possible combinations, as well as the features of therapy in the polyetiological nature of cognitive impairment. Analyzed features of diagnosis and therapy in a patient with cognitive impairment in the framework of combination of cardiovascular and neurodegenerative pathology on the example of a clinical case.

Key words: vascular cognitive impairment, Alzheimer's disease, vitamin B deficiency, depression, drug-induced cognitive disorders, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor blockers, Akatinol Memantine



Сон и когнитивные функции

М.Г. Полуэктов

Адрес для переписки: Михаил Гурьевич Полуэктов, polouekt@mail.ru

Представлены данные исследований влияния сна на функцию памяти. Разбираются механизмы, облегчающие консолидацию во сне. Описывается роль медленного и быстрого сна в обеспечении памяти различной модальности. На примере моделей депривации сна и таких расстройств сна, как синдром обструктивного апноэ сна и инсомния, разбирается влияние нарушения сна на функцию памяти и вероятность развития когнитивных расстройств. Оцениваются возможности улучшения когнитивных функций на фоне коррекции нарушений сна.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, память, когнитивные функции, мелатонин

Введение

Важнейшей функцией сна представляется обеспечение эффективной деятельности центральной нервной системы. Психическая активность – одна из главных форм такой деятельности. Когнитивные функции определяются как виды психической деятельности, которые направлены на познание человеком себя и окружающего мира (от лат. *cognition* – познание), а также на целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает четыре основных взаимосвязанных компонента: восприятие информации, обработку и анализ информации, запоминание и хранение информации, обмен информацией, построение и осуществление программы действий. С каждым из вышеперечисленных этапов познавательной деятельности связана определенная когнитивная функция:

- восприятие информации – гнозис;
- обработка и анализ информации – так называемые исполнительные функции: произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений;

- запоминание и хранение информации – память;
- обмен информацией и построение и осуществление программы действий – так называемые экспрессивные функции: речь и навыки целенаправленной двигательной активности (праксис) [1].

В первом же опыте по полной депривации (лишению) сна человека, проведенном психологами из университета Айовы G. Patrick и J. Gilbert в 1896 г., был сделан вывод о негативном влиянии длительного нахождения без сна на когнитивные функции [2]. В рамках исследования трое испытуемых поддерживались в бодрствующем состоянии в течение 90 часов, при этом у них ухудшилось запоминание и увеличилось время реакции. Кроме того, отмечались снижение болевой чувствительности и улучшение (!) остроты зрения. Интересно, что пионерская работа русской ученой М.М. Манассеиной по эффектам депривации сна у собак была опубликована всего двумя годами ранее (1894). Следующие исследования влияния депривации сна на когнитивные функции у человека состоялись после длительного перерыва только в 1922 г.

Сон и память

Взаимоотношения важнейшей для обеспечения процесса познания когнитивной функции – памяти с состоянием сна представляются в настоящее время недостаточно изученными. Прежде всего это связано с гетерогенностью механизмов, используемых в процессе научения и запоминания.

Память – общее обозначение комплекса познавательных способностей и высших психических функций по накоплению, сохранению и воспроизведению знаний и навыков. Существует несколько классификаций памяти. По времени хранения выделяют ультракороткую (сенсорную), кратковременную и долговременную память. По степени осознанности – имплицитную (недекларативную, неосознаваемую) и эксплицитную (декларативную, произвольную или сознательную). Декларативная память представлена эпизодической (памятью на события), а также семантической памятью, содержащей знания, запечатленные средствами языка (семантический – относящийся к значению или смыслу слова). К недекларативной памяти относят процедурную (знание, как делать) и перцептуальную (память ощущений). В другом варианте этой дихотомии недекларативную память разделяют на навыки/привычки, прайминг (облегчение восприятия связанных стимулов) и условные рефлексы. Есть и другие классификации.

По-видимому, первое упоминание о связи памяти со сном содержится в первой в истории монографии по сну «Философия сна» (1827) шотландского хирурга и философа R. Macnish, который описывает нарушение сна у людей с психическими заболеваниями, в частности при



алкогольном делирии [3, цит. по изданию 1836 г.].

В уже упомянутом исследовании G. Patrick и J. Gilbert (1896) было обнаружено нарушение запоминания числовых последовательностей при полной депривации сна. О недостаточном качестве этой работы свидетельствует то, что при повторении этого исследования в 2008 г. психологами из Огайо T. Fuchs и J. Burgdorf в отношении запоминания были получены противоположные результаты: после депривации сна испытуемые успешно воспроизводили числовые последовательности в 100% случаев [4].

Тщательно спланированное исследование влияния сна на запоминание было проведено в 1924 г. психологами из Иллинойса J. Jenkins и K. Dallenbach [5]. Два студента-добровольца в течение двух месяцев жили в условиях лаборатории и пытались запоминать предъявляемые им бессмысленные утверждения. Через различные периоды времени (один, два, четыре, восемь часов), включавшие состояния сна или бодрствования, испытуемых просили воспроизвести материал. Уже через час отмечались достоверные отличия в количестве воспроизведенного материала в зависимости от функционального состояния – в случае, если ему предшествовал сон, воспроизводилось большее количество утверждений. Отличия нарастали, достигнув максимума через восемь часов. В обсуждении результатов авторы отвели состоянию сна достаточно пассивную роль в обеспечении процессов запоминания. Они сочли, что состояние сна способствовало лучшему сохранению информации за счет отсутствия интерференции заученного материала со вновь поступаемыми данными.

В дальнейшем многочисленные исследования, проводившиеся в конце XX–XXI вв., подтвердили активную роль сна в процессах консолидации памяти. Сон – неоднородное состояние, в нем выделяют две фазы – медленного (ФМС) и быстрого сна (ФБС), которые по-разному участвуют в процессах запоминания в зависимости от того,

какая из модальностей памяти задействована [6].

Предполагают, что в ФМС происходят процессы консолидации декларативной и пространственной памяти, в то время как ФБС в большей степени связана с процессами недекларативной памяти. Это было продемонстрировано в опытах по селективному лишению одной из фаз сна. Воспроизведение парных слов оказалось лучшим в том случае, если после заучивания испытуемые имели возможность спать хотя бы половину времени сна, богатого ФМС. В то же время тест зеркального рисования, зависящий от состояния процедурной памяти, реагировал на количество сна, получаемого во второй половине, обычно богатой ФБС.

Существует и иная концепция, предполагающая, что процессы запоминания во сне идут последовательно. В любом случае признается важность сна для успешной консолидации полученной информации. При этом не подвергается сомнению и роль бодрствования: запоминание происходит даже в условиях полной депривации сна, однако оно тем успешнее, чем больше связано со сном.

Другое доказательство связи запоминания с состоянием сна – изменение структуры электроэнцефалографических феноменов, характерных для сна, после обучающей сессии. Наиболее типично последующее увеличение представленности ФБС и второй стадии медленного сна, а также увеличение мощности электроэнцефалографии в спектре веретен сна и тета-активности в быстром сне. В исследованиях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии отдельно и вместе с электроэнцефалографией показано, что изменения, наблюдаемые в мозге в процессе научения в бодрствовании, сохраняются и во время сна. Зависящая от предшествующего обучения реактивация гиппокампа обнаруживается в ФМС, при этом она связана с веретенами сна при тестах как на декларативную, так и на процедурную память. В ФБС нагрузочные тесты процедурной

памяти сопровождаются увеличением активности в корковых зонах, вовлеченных в формирование навыка в бодрствовании. Таким образом, другой подход к изучению роли сна в обучении позволяет утверждать, что во время сна происходит повторное воспроизведение (replay) событий, имевших место в бодрствовании, а активность зон мозга, вовлеченных в эти процессы в бодрствовании, сохраняется и во время сна, проявляясь такими фазическими феноменами, как веретена сна. Кроме того, высказывается предположение о том, что обучение вызывает локальные синаптические изменения, которые выражаются усилением свойственной ФМС медленноволновой активности [6, 7].

Третий подход в изучении роли сна в процессах запоминания – стимуляционный. Установлено, что после заучивания звуков азбуки Морзе воспроизведение таких же звуков в период ФБС увеличивает объем запомненного материала по сравнению с контрольным заучиванием. Важно, чтобы звуковые стимулы во время ФБС подавались одновременно с такими его фазическими элементами, как понтогеникуло-окципитальные спайки. В другом исследовании после заучивания на фоне специфического запаха этот же запах подавался испытуемым в ФМС, что также позволило увеличить запоминание. В другом исследовании было достигнуто улучшение декларативной памяти на фоне стимуляции в ФМС магнитным полем частотой 0,75 Гц, что соответствовало базовой частоте медленных волн. Природа этих явлений не ясна, однако результаты опытов подтверждают активную роль сна в процессе запоминания, причем эту функцию можно в определенных пределах улучшить [6]. Отдельно следует остановиться на значении сна в эмоциональном «обрамлении» памяти. Поговорка «утро вечера мудренее» как раз отражает протективную функцию сна, снимающего эмоциональную перегрузку, которая мешает адекватному мышлению. Показано, что в запоминании эмоционально значимого материала важную роль



играет ФБС. Эмоционально значимые события лучше сохраняются в памяти после полной депривации сна. В гипотезе M. Walker и E. van der Helm «Сон, чтобы забыть, и сон, чтобы вспомнить» именно быстрому сну уделяется функция «разобщения» эмоционального наполнения события с его содержанием [8]. С каждым последующим циклом сна эта эмоциональная «шелуха» истончается, в итоге в долговременной памяти остается только представление о самом факте, а не о сопровождавших его эмоциях. Таким образом, мозг перерабатывает избыточную аффективную информацию, которая могла бы быть источником эмоциональных нарушений. Нейрохимической базой возможности такого разобщения авторы считают низкий катехоламинергический тонус, характерный именно для этой фазы сна. В качестве доказательства приводятся данные функциональной магнитно-резонансной томографии, демонстрирующие высокий уровень активности в области амигдалы на фоне депривации сна и сохранения в памяти большего количества текстов негативного содержания. Тем не менее роль ФМС в сохранении эмоциональной информации также обсуждается. Известно, что селективные воспоминания именно негативных аспектов заученных комплексных сцен коррелируют с ФМС и мощностью медленноволновой активности. А в исследовании 2018 г. было продемонстрировано, что добавление дневных засыпаний (содержащих преимущественно ФМС) существенно улучшает запоминание эмоциональных событий как негативного, так и позитивного содержания [9]. Суммарно представления об от-

носительной важности фаз сна для различных аспектов памяти представлены в таблице.

Расстройства дыхания во сне и когнитивные нарушения

Наиболее изучены расстройства когнитивных функций при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) – симптомокомплексе, развивающемся при множественных ≥ 5 эпизодов за час сна) остановках дыхания обструктивного характера. Чаще всего СОАС проявляется храпом и дневной сонливостью. СОАС значительно распространен в популяции – по данным наиболее авторитетного Висконсинского когортного исследования, проводившегося в течение 20 лет, частота СОАС средней и тяжелой степени в общей популяции в 1988–1994 гг. составила 9%, а в период 2007–2010 гг. увеличилась до 13% [10].

Интермиттирующая гипоксия и фрагментация ночного сна – основные патогенетические механизмы этого заболевания. СОАС отличается высокой коморбидностью с сердечно-сосудистыми и церебральными сосудистыми заболеваниями: при наличии этого синдрома риск развития инфаркта миокарда или инсульта увеличивается в два-три раза. К последствиям СОАС относят также фибрилляцию предсердий, инсулинорезистентность, увеличение риска развития опухолей. Данные последних исследований позволяют ассоциировать СОАС и с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний [11].

Когнитивные нарушения – типичные проявления этого заболевания. Многочисленные психологические исследования продемонстрировали нарушения внимания, бдительности, долговременной зрительной и слухоречевой памяти, пространственного и конструктивного праксиса и исполнительных функций. Нарушения памяти обнаруживались у 9% больных, от 2 до 25% имели проблемы с вниманием, а у 15–42% были установлены нарушения исполнительных функций [12].

Степень когнитивных нарушений коррелирует с тяжестью гипоксемии и выраженностью фрагментации сна больных СОАС. Имеются противоречивые данные о наличии или отсутствии у этих больных нарушений речевой функции и кратковременной памяти.

Особенно разрушительны нейрокогнитивные эффекты СОАС в детской популяции. У детей с апноэ ниже школьная успеваемость и показатели интеллекта по сравнению со сверстниками. Выявлена ассоциация степени ухудшения невербального интеллекта детей с СОАС со снижением медленноволновой активности в ФМС.

Данные психологических исследований подкреплены результатами нейровизуализации. Продемонстрировано, что у больных СОАС по сравнению с контрольной группой меньше объем серого вещества в различных областях головного мозга: медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине, таламусе, задней латеральной теменной коре и парагиппокампальной области. Кроме этого, при СОАС наблюдается дисфункция белого вещества. Уменьшение соотношения N-ацетилсартат-креатинина и холина/креатинина, как и абсолютной концентрации этих медиаторов в белом веществе лобных долей, подразумевает аксональную дисфункцию, что способствует разобщению префронтальной коры с другими регионами.

Непосредственное нейротоксическое действие СОАС, увеличение риска развития острых сосудистых нарушений и ассоциированные иммунные процессы повышают при этом заболевании риск развития клинически оформленных когнитивных расстройств, вплоть до различных форм деменции.

В исследовании A. Spiga и соавт. (2008) с участием 448 женщин факторами, ассоциированными с когнитивными нарушениями, были индекс дыхательных расстройств ≥ 30 эпизодов в час, минимальная сатурация $\leq 80\%$ и число сопутствующих апноэ центрального характера. При этом у женщин, имевших аллель АПОЕ4, риск раз-

Значение фаз сна для различных аспектов памяти

Фаза сна	Модальность памяти
Медленноволновый сон	Эпизодическая Семантическая Процедурная (первичное научение)
Быстрый сон	Пространственные и временные аспекты эпизодической памяти Процедурная (совершенствование навыка) Эмоциональная
Обе фазы сна	Перцептуальная



вития когнитивных нарушений был в пять раз выше. В следующем исследовании на том же материале было показано, что риск развития когнитивных нарушений у женщин с СОАС ассоциирован не с фрагментацией сна, а с интермиттирующей ночной гипоксией [11].

Представление о том, что СОАС может ускорять развитие процесса нейродегенерации, было поддержано работой R. Osorio и соавт. (2015). Ученые установили, что это состояние сопровождается более ранними сроками развития умеренных когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера. В крупном исследовании тайваньских ученых пятилетнее наблюдение 1414 пациентов с СОАС и 7070 лиц контрольной группы выявило увеличение риска развития деменции при СОАС в 1,7 раза, причем этот эффект был гендерспецифичным – он наблюдался только у женщин [11]. Тип деменции, ассоциированной с СОАС, в этом исследовании не учитывался.

В контролируемом корейском исследовании, включавшем лиц старше 60 лет с умеренными когнитивными нарушениями, худшее качество сна и большая тяжесть СОАС были связаны с нарушениями речевой функции, что позволило предположить у пациентов лобно-подкорковую сосудистую деменцию. В подобном итальянском исследовании с расстройствами дыхания во сне в большей степени ассоциировалась деменция сосудистого характера, чем другие ее типы [11].

Методом выбора в лечении СОАС средней и тяжелой степени является СИПАП-терапия – создание во время сна постоянного положительного давления воздуха, подаваемого через маску на лице пациента. Метод широко используется с 1981 г. и доказал эффективность в устранении сердечно-сосудистых и гормональных нарушений, свойственных СОАС. Продемонстрировано, что проведение СИПАП-терапии сопровождается улучшением некоторых когнитивных доменов, в частности психомоторных функций, памяти и внимания. При этом были обнаружены и положительные структурные изменения в области лобной

доли и гиппокампа. В другом исследовании на фоне СИПАП-терапии наблюдалось улучшение характеристик и белого вещества (уменьшение аксональной дисфункции) [12].

Положительное влияние СИПАП-терапии на когнитивные функции у больных СОАС подразумевает возможность применения этого метода даже при развившихся когнитивных расстройствах. В исследовании A. Troussière и соавт. (2014) у пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне трехлетней СИПАП-терапии в меньшей степени ухудшились когнитивные функции по сравнению с группой больных, не проходивших лечение [13]. Такие же данные были получены R. Osorio и соавт. (2015) в когорте пожилых больных из исследования Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [14].

Инсомния и когнитивные нарушения

Инсомния представляет собой наиболее часто встречающееся расстройство сна с распространенностью в общей популяции, оценивающейся в 10%. В критерии диагноза инсомнии входят прежде всего «ночные» симптомы – трудности засыпания, частые пробуждения, ранние утренние пробуждения, ощущение некачественного, невосстанавливающего сна. К «дневным» проявлениям инсомнии относятся ощущение усталости, нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования, расстройство настроения, дневная сонливость, снижение мотивации, энергичности, инициативности, подверженность ошибкам и несчастным случаям, беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им. Когнитивные нарушения в форме нарушения внимания, сосредоточения или запоминания также входят в «дневные» критерии диагноза инсомнии. Кроме наличия одного из «ночных» и одного из «дневных» критериев для постановки диагноза инсомнии требуются достаточные условия и время для сна, а также частота нарушений сна не менее трех раз в неделю [15].

Острой или кратковременной называют инсомнию продолжительностью менее трех месяцев, а хронической – более трех месяцев. Такая дихотомия оправдана, поскольку наиболее часто инсомнические нарушения развиваются после воздействия стрессового фактора, связь с которым не может сохраняться дольше трех месяцев после прекращения воздействия. Если нарушение сна присутствует более длительное время, значит, приходят в действие поддерживающие психологические механизмы, такие как дисфункциональные убеждения или условнорефлекторное подкрепление.

Главным патофизиологическим механизмом формирования симптомокомплекса инсомнии считают гиперактивацию, которая может носить как врожденный, так и приобретенный характер. В нейровизуализационных исследованиях E. Nofzinger и соавт. (2004) показано, что у больных хронической инсомнией повышена активность структур «эмоционального мозга» – мезиотемпоральной коры и передней поясной извилины, в то время как в префронтальной коре наблюдается, наоборот, снижение активности [16].

E. Fortier-Brochu и соавт. (2010) в метаанализе обобщили результаты 24 исследований, в которых оценивались когнитивные функции пациентов с инсомнией. Авторы пришли к выводу о том, что при инсомнии ухудшается рабочая и эпизодическая память, перцептуальные процессы и некоторые аспекты исполнительных функций. Эти нарушения незначительно или умеренно выражены. При инсомнии в большей степени страдают функции, связанные с выполнением комплексных заданий, что подразумевает нарушение интегративных связей префронтальной коры с другими отделами мозга [17]. Эти изменения когнитивных функций похожи на таковые, полученные в экспериментальных условиях полной или частичной депривации сна. Однако в исследованиях, где результаты тестов сопоставлялись с данными полисомнографии, ока-

психиатрия



залось, что подобные нарушения могут присутствовать даже при сохранной структуре и достаточной продолжительности сна. Следовательно, необходимо искать другой, нежели чем депривационный, механизм развития когнитивных нарушений при инсомнии. Это может быть не только сокращение общего времени сна, но и изменение его микроструктуры (увеличение фрагментации) или базовых ритмов, необходимых для процессов консолидации, например основной частоты дельта-ритма [18].

Когнитивные нарушения при инсомнии, в частности в доменах памяти, подтверждаются данными нейровизуализационных исследований. Так, Н. Noh и соавт. (2012) обнаружили связь между уменьшением объема гиппокампов и длительностью инсомнии, что коррелировало с ухудшением результатов тестов на вербальное и невербальное запоминание, внимание и лобные функции [19]. В морфометрическом исследовании Е. Жоо и соавт. (2014) продемонстрировано наличие у больных инсомнией атрофии зоны зубчатой извилины СА3-4-DG и аммонова рога, коррелирующих с показателями Питтсбургского индекса качества сна. Это, с точки зрения авторов, подразумевало нарушение нейрогенеза в условиях фрагментации сна и хронического стрессового состояния [20].

Когнитивные нарушения при инсомнии у здоровых людей с большей вероятностью переходят в клинически очерченные состояния (умеренные когнитивные нарушения или деменцию). В исследовании М. Jelčić и соавт. (2002) при трехлетнем наблюдении отмечалось существенное ускорение развития когнитивных нарушений при жалобах на нарушение сна у пожилых людей [21]. Такие же результаты были получены в более позднем исследовании KORA (2016): за три года частота когнитивных расстройств у пожилых людей, имевших нарушения поддержания сна, выросла на 33% [22]. Патологической базой, объясняющей больший риск развития

клинически явных когнитивных расстройств, особенно болезни Альцгеймера, при инсомнии, является сравнительно новая «очистительная» теория предназначения сна. В исследовании L. Xie и соавт. (2013) на оптогенетически модифицированных мышцах показано, что при засыпании межнейрональные интерстициальные пространства расширяются и на 60% увеличивается клиренс бета-амилоида – балластного белка. Именно этот белок наиболее часто называется в качестве причины развития болезни Альцгеймера [23]. Постулируется, что нарушение сна приводит к сокращению его длительности и недостаточной очистке мозга от бета-амилоида. В недавних экспериментах было продемонстрировано, что даже одна ночь без сна увеличивает накопление бета-амилоида в гиппокампе на 5% [24].

Гипотетически коррекция инсомнии должна сопровождаться регрессом когнитивных нарушений. Однако возникает проблема негативного влияния снотворных: ГАМКергических препаратов, агонистов бензодиазепиновых рецепторов или центральных блокаторов рецепторов гистамина – на когнитивные функции. Например, у детей с эпилепсией на фоне длительной терапии ухудшались показатели интеллекта [25]. Препараты следующих поколений в меньшей степени влияли на когнитивные функции, что в основном зависело от периода полувыведения, поэтому пальма первенства перешла к бензодиазепиновым гипнотикам. Для обозначения негативных эффектов этих препаратов появились термины «когнитивная» и «поведенческая токсичность». Особенно негативно бензодиазепины влияют на когнитивные функции у пожилых людей, причем затрагиваются практически все модальности. Десятилетнее наблюдение S. Billioti de Gage и соавт. (2014) показало, что при постоянном употреблении бензодиазепинов риск развития болезни Альцгеймера у пожилых людей увеличивается на 31% [26].

Побочные эффекты, возникающие при приеме бензодиазепинов, привели к тому, что в качестве снотворных они были вытеснены небензодиазепиновыми агонистами ГАМК_A-рецепторного комплекса – так называемыми Z-препаратами (зопиклоном, залеплоном, золпидемом). Эти средства обладают селективной аффинностью к альфа-1-субъединице ГАМК_A-рецепторного комплекса, присутствующей преимущественно в структурах мозга, связанных со сном. Тем не менее даже такое селективное действие может негативно влиять на когнитивные функции. Прием Z-препаратов сопровождался удвоением риска дорожно-транспортных происшествий, а также приводил к уменьшению на следующий день функции внимания, памяти, психомоторной бдительности и равновесия [27].

Перспективным представляется применение при фармакотерапии инсомнии нового класса снотворных – двойных антагонистов орексиновых рецепторов, таких как суворексант. Действие этого препарата основывается на понижении активности одной из основных активирующих систем мозга – орексиновой. При этом реципрокно усиливается влияние сонногенных структур и обеспечивается улучшение засыпания и поддержания сна [27]. В настоящее время в России суворексант зарегистрирован, но в продаже отсутствует.

В качестве метода выбора в лечении хронической инсомнии международные клинические рекомендации предлагают использовать когнитивно-поведенческую терапию (КПТ-И) [28]. Подход направлен на устранение мешающих засыпанию ассоциаций и изменение поведения, связанного со сном. Он доказал эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. КПТ-И включает в себя разнообразные техники – краткую КПТ-И, когнитивное реструктурирование, мультимодальную КПТ, релаксационный тренинг, контроль стимуляции, безоценочное осознание и т.д. Кратковременный эффект КПТ-И сравним с таковым

СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования

Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

www.sonnovan.ru

 **КАНОНФАРМА**
продакшн
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687



снотворных препаратов, а долговременный эффект метода превышает таковой медикаментозных средств. Достижимое улучшение сна сопровождается улучшением когнитивных функций, что наблюдается даже у лиц с имеющимися умеренными когнитивными нарушениями. В рандомизированном исследовании Е. Cassidy-Eagle и соавт. (2018) результатом шестинедельной КППТ-И стало улучшение исполнительных функций у пожилых больных с умеренными когнитивными нарушениями [29]. Внедрение КППТ-И ограничивают недостаток обученных психологов для проведения сеансов и значительная трудоемкость метода. Нам известно лишь одно исследование с применением КППТ в российской популяции [30]. Ввиду ограничений для специфических фармакологических и нефармакологических подходов к лечению инсомнии, особенно в популяции пожилых пациентов и среди лиц, имеющих когнитивные нарушения, актуальным становится поиск методов фармакотерапии инсомнии, более щадящих в когнитивном отношении. Взгляд исследователей и клиницистов обращается к мелатонину – естественному хронобиотическому и снотворному агенту. Мелатонин вырабатывается в организме человека преимущественно шишковидной железой (80% продукции). Его называют «гормоном темноты», поскольку большая часть (70%) секреции мелатонина приходится на темное время суток, подъем уровня мелатонина в крови начинается с 21:00–22:00. Мелатонин связывается со специфическими рецепторами двух типов, располо-

женными преимущественно в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса – «внутренних часах» организма млекопитающих. За счет этого осуществляется стабилизация циркадианного пейсмейкера, обеспечивающего ежесуточное изменение активности как самих «внутренних часов», так и вторичных осцилляторов в мозге и внутренних органах. Мелатонин обладает также собственным слабым снотворным эффектом [27]. Помимо влияния на хронобиологические ритмы мелатонин оказывает и другие действия, важнейшие из которых антиоксидантное и иммуномодулирующее. Применение препаратов мелатонина сопровождается ускорением засыпания и увеличением общего времени сна. При этом они наиболее эффективны у людей старшего (после 55 лет) возраста. Экзогенный мелатонин разрушается на 90% при первом пассаже через печень, период его полувыведения не превышает 50 минут, что обуславливает важное свойство мелатонина как снотворного – отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу (утреннего эффекта «последствия»). В отношении воздействия препаратов мелатонина на когнитивные функции имеются только косвенные данные – при использовании агониста мелатониновых рецепторов рамелтеона (не зарегистрирован в России) было подтверждено улучшение психомоторных функций на фоне улучшения сна [27]. В некоторых клинических руководствах, в частности Британской ассоциации психофармакологии [31], Российской когнитивной общества сомнологов [32], препараты мелатонина рекомендованы для лечения инсомнии.

В рекомендациях Американской академии медицины сна (2018) такие указания отсутствуют [33]. Один из препаратов мелатонина, доступный в России, – Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Препарат рекомендуется назначать при нарушениях сна и десинхронозе. Для лечения инсомнии он принимается в дозе 3 мг (одна таблетка) за 30–40 минут перед сном [34].

Заключение

Подчеркнем основные положения, касающиеся значения полноценного сна в обеспечении функции памяти. Доказано, что сон необходим для обеспечения процессов запоминания. Медленный и быстрый сон играют различную роль в консолидации памяти в зависимости от ее модальности. Медленный сон в большей степени обеспечивает процессы эпизодической и семантической, а быстрый – процедурной и эмоциональной памяти. Нарушения сна в случае сокращения его времени или изменений микроструктуры оказывают негативное влияние на память. Коррекция этих нарушений сопровождается улучшением запоминания и даже позитивными морфологическими изменениями в головном мозге. Возможности фармакотерапии инсомнии применительно к сохранению когнитивных функций ограничены в связи с негативным влиянием на них большинства снотворных препаратов, что особенно важно для пожилых людей. По этой причине приобретают большее значение нефармакологические подходы, такие как КППТ-И, и прием адаптогенов, в частности препаратов мелатонина. *

Литература

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
2. Patrick G.T.W., Gilbert J.A. Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa. On the effects of loss of sleep // Psychol. Rev. 1896. Vol. 3. № 5. P. 469–483.
3. Macnish R. The philosophy of sleep. 3rd ed. New-York: D. Appleton&Co, 1836.
4. Fuchs T., Burgdorf J. Replication and pedagogy in the history of psychology IV: Patrick and Gilbert (1896) on sleep deprivation // Sci. Educ. 2008. Vol. 17. № 5. P. 511–524.
5. Jenkins J.G., Dallenbach K.M. Obliviscence during sleep and waking // Am. J. Psychology. 1924. Vol. 35. № 4. P. 605–612.
6. Peigneux P., Fogel S., Smith C. Memory processing in relation to sleep // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 229–238.
7. Goel N., Rao H., Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation // Semin. Neurol. 2009. Vol. 29. № 4. P. 320–339.



8. Walker M.P., van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing // Psychol. Bull. 2009. Vol. 135. № 5. P. 731–748.
9. Kurdziel L.B.F., Kent J., Spencer R.M. Sleep-dependent enhancement of emotional memory in early childhood // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. ID 12609.
10. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults // Am. J. Epidemiol. 2013. Vol. 177. № 9. P. 1006–1014.
11. Lim D.C., Pack A.I. Obstructive sleep apnea: update and future // Annu. Rev. Med. 2017. Vol. 68. P. 99–112.
12. Rosenzweig I., Weaver T.E., Morrell M.J. Obstructive sleep apnea and the central nervous system: neural adaptive processes, cognition, and performance // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 1139–1153.
13. Troussière A.C., Charley C.M., Salleron J. et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. Vol. 85. № 12. P. 1405–1408.
14. Osorio R.S., Gumb T., Pirraglia E. et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly // Neurology. 2015. Vol. 84. № 19. P. 1964–1971.
15. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
16. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. № 11. P. 2126–2128.
17. Fortier-Brochu E., Beaulieu-Bonneau S., Ivers H., Morin C.M. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2012. Vol. 16. № 1. P. 83–94.
18. Fortier-Brochu É., Morin C.M. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates // Sleep. 2014. Vol. 37. № 11. P. 1787–1798.
19. 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.
20. Joo E.Y., Kim H., Suh S., Hong S.B. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry // Sleep. 2014. Vol. 37. № 7. P. 1189–1198.
21. Jelicic 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.
22. Johar H., Kawan R., Emeny R.T., Ladwig K.H. Impaired sleep predicts cognitive decline in old people: findings from the prospective KORA Age Study // Sleep. 2016. Vol. 39. № 1. P. 217–226.
23. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // Science. 2013. Vol. 342. № 6156. P. 373–377.
24. Shokri-Kojori E., Wang G.J., Wiers C.E. et al. β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115. № 17. P. 4483–4488.
25. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M., Molina-Font J.A. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children // Acta Neurol. Scand. 1990. Vol. 81. № 6. P. 504–506.
26. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study // BMJ. 2014. Vol. 349. ID g5205.
27. Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery // Pharmacol. Rev. 2018. Vol. 70. № 2. P. 197–245.
28. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J. Sleep Res. 2017. Vol. 26. № 6. P. 675–700.
29. Cassidy-Eagle E., Siebern A., Unti L. et al. Neuropsychological functioning in older adults with mild cognitive impairment and insomnia randomized to CBT-I or control group // Clin. Gerontol. 2018. Vol. 41. № 2. P. 136–144.
30. Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэктов М.Г. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 4-2. С. 48–55.
31. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. № 11. P. 1577–1601.
32. Полуэктов М.Г., Бузунов П.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2016. № 2. С. 41–51.
33. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // J. Clin. Sleep Med. 2017. Vol. 13. № 2. P. 307–349.
34. Соннован® (Sonnovan): инструкция по применению // www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm.

Неврология и психиатрия

Sleep and Cognitive Functions

M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mikhail Guryevich Poluektov, polouekt@mail.ru

Data of the studies of the effects of sleep on memory are presented. Brain mechanisms involved in the processes of memory consolidation and the role of slow wave sleep and rapid eye movement sleep in formation of memories of different modalities are discussed. The models of pathological sleep like sleep deprivation, obstructive sleep apnea syndrome and insomnia are used to show how disordered sleep influences function of memory and increases a risk for cognitive decline. The possibilities to improve cognitive functions by the treatment of sleep disorders are proposed.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, obstructive sleep apnea, memory, cognitive functions, melatonin



Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии

Г.Р. Табеева

Адрес для переписки: Гюзьяль Рафкатовна Табеева, grtabeeva@gmail.com

Одним из ключевых симптомов депрессии, определяющих тяжесть заболевания, являются расстройства в различных аспектах когнитивной сферы, таких как память, внимание, исполнительные функции. Они приводят к значительным нарушениям трудоспособности, физического и социального функционирования, повышают вероятность рецидива депрессии и не дают достичь полной ремиссии. Существующие стратегии лечения депрессии позволяют скорректировать аффективные симптомы в большинстве случаев. Многие антидепрессанты демонстрируют способность воздействовать на отдельные когнитивные симптомы. Доказанным прямым и косвенным влиянием на субъективные и объективные параметры когнитивного функционирования обладает вортиоксетин с мультимодальным механизмом действия. Эффективность вортиоксетина в отношении ключевых симптомов депрессии, влияние на функциональную активность и благоприятный профиль переносимости ставят его применение в ряд приоритетных методов лечения пациентов с депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: депрессия, большой депрессивный эпизод, когнитивные нарушения, повседневное функционирование, антидепрессанты

Введение

Депрессия – одно из самых распространенных психических расстройств и ведущая причина инвалидизации во всем мире [1]. Ежегодно диагноз большого депрессивного расстройства устанавливается 6,7% взрослого населения США [2]. Когнитивные, эмоциональные и соматические проявления депрессии приводят к значительным нарушениям трудоспособности, физического и социального функ-

ционирования. Косвенные затраты, связанные только со снижением продуктивности труда по причине депрессивного расстройства, составляют свыше 60% общего экономического бремени депрессий, что двукратно превышает размеры прямых затрат [3].

Для диагностики депрессии используют валидизированные инструменты. В США это Диагностическое и статистическое руководство по психичес-

ким расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5), разработанное Американской психиатрической ассоциацией [4], в России – Международная классификация заболеваний (МКБ-10), одобренная Всемирной организацией здравоохранения. Одним из базисных элементов и в той, и в другой классификации является категория депрессивного эпизода. Несмотря на несколько разные названия – большой депрессивный эпизод в DSM-5 и депрессивный эпизод в МКБ-10, критерии диагностики весьма близки (таблица). Поскольку подавляющее большинство клинических исследований, особенно регистрационных, проводится с использованием критериев DSM, то в некоторых инструкциях по применению антидепрессантов в качестве показаний указаны большой депрессивный эпизод или большое депрессивное расстройство (БДР). Диагноз большого депрессивного расстройства (по DSM), как и диагноз рекуррентного депрессивного расстройства, ставится при возникновении повторного депрессивного эпизода. После первого депрессивного эпизода риск развития повторного эпизода составляет 50–60%, после второго – 70%, а четвертого – достигает 90%. Свыше 75% пациентов с депрессией имеют более одного депрессивного эпизода,



Критерии диагностики большого депрессивного эпизода по DSM-5 и депрессивного эпизода по МКБ-10

DSM-5	МКБ-10
<p>Наличие по крайней мере пяти из нижеследующих симптомов, присутствующих одновременно не менее двух недель и приводящих к изменению в функционировании. Обязательно наличие одного из первых двух симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ подавленное настроение большую часть дня; ■ снижение интереса или удовольствия во всех или большинстве видов деятельности; ■ значительная непреднамеренная потеря или прибавка веса; ■ бессонница или избыточный сон; ■ ажитация или психомоторная заторможенность, заметная для окружающих; ■ усталость или потеря энергии; ■ чувство беспомощности или чрезмерной вины; ■ снижение способности мыслить/концентрироваться или нерешительность; ■ повторные мысли о смерти 	<p>Для того чтобы поставить диагноз «депрессия», нужно иметь минимум два основных и два дополнительных симптома при длительности состояния в течение не менее двух недель.</p> <p>Основные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ сниженное настроение; ■ утрата интересов и возможности испытывать удовольствие; ■ снижение жизненного тонуса и активности. <p>Дополнительные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ нарушение концентрации внимания; ■ снижение самооценки; ■ идеи самообвинения; ■ суицидальные мысли или действия; ■ пессимистическая оценка будущего; ■ нарушение сна; ■ нарушение аппетита

и как правило, повторные эпизоды возникают в течение двух лет [5]. Столь высокий показатель рецидива депрессии свидетельствует о том, что существуют определенные факторы, которые увеличивают риск развития повторных эпизодов этого расстройства. Кроме того, около половины пациентов в ремиссии испытывают персистирующие симптомы депрессии [5]. Именно поэтому понимание связи между резидуальными симптомами депрессии и их неблагоприятным воздействием на течение заболевания и уровень социального и профессионального функционирования играет ключевую роль в оптимальном ведении пациентов с БДР.

Течение депрессии и уровень повседневного функционирования

В соответствии с золотым стандартом основной целью лечения депрессии является полное разрешение симптомов и улучшение повседневного функционирования (качества жизни) [6]. Ответ на лечение подразумевает достижение клинически значимого уменьшения тяжести симптомов на 50% относительно их исходного (до начала терапии) уровня. Понятия «ремиссия» и «восстановление» предполагают, что симптомы депрессии практически отсутствуют.

Во многих клинических исследованиях ремиссия определяется по уменьшению баллов по оценочным шкалам, что, как правило, не соответствует полному устранению симптоматики [7]. Более того, подавленное настроение и потеря интереса обычно клинически перекрывают другие симптомы депрессии, поэтому улучшение настроения может ошибочно интерпретироваться как состояние ремиссии. Таким образом, на практике в состоянии ремиссии, как правило, полного разрешения симптомов не наблюдается даже после нескольких этапов лечения и заболевание характеризуется затяжным тяжелым течением из-за постоянно персистирующих симптомов [7, 8].

Исследование STAR*D, в котором участвовало около 4000 пациентов, показало, что уровень суммарной ремиссии после четырех этапов лечения составил 67%. Однако примерно у 70% пациентов в течение года произошел рецидив заболевания. Симптомы, которые сохранялись во время ремиссии, предопределяли рецидивирующий характер течения депрессии и в конечном счете резистентность к лечению [8].

В трехлетнем проспективном наблюдении за 267 пациентами каждую неделю оценивали отдельные клинические симптомы в разные

фазы депрессивного расстройства [9]. Больные, у которых имел место рецидив в течение восьми недель, сообщили о большей тяжести симптомов в период ремиссии по сравнению с больными, которые находились в состоянии ремиссии дольше восьми недель (то есть при выздоровлении). При этом кумулятивный эффект персистирующих субпороговых симптомов, по-видимому, послужил триггером для нового рецидива заболевания.

В целом эти наблюдения скорее указывают на то, что большой депрессивный эпизод исходно полностью не подвергается ремиссии, протекая в субсиндромальной форме. Это согласуется с тем, что у пациентов с некупированными симптомами депрессии в три раза чаще развиваются рецидивы по сравнению с теми, у кого достигаются асимптомные ремиссии [9]. Более того, ощущение хорошего самочувствия и возвращение состояния к преморбидному уровню функционирования для пациентов важнее, чем облегчение основных симптомов заболевания. Между тем улучшение функциональных возможностей часто отстает от разрешения таких симптомов, как гипотимия [10]. Причины отставленности эффектов восстановления оптимального уровня функционирования не совсем по-

психиатрия



няты. Однако к главным симптомам, которые выражено негативно влияют на функциональный потенциал, относятся симптомы, которые обычно персистируют, несмотря на лечение: усталость, нарушения сна и бодрствования и когнитивная дисфункция [5, 11, 12]. Так, среди наиболее дезадаптирующих симптомов пациенты указывают усталость и потерю энергии, расстройства сна, трудности концентрации внимания и нарушения памяти [11, 13, 14].

Анализ спектра клинической симптоматики в период ремиссии и его роли в прогрессировании заболевания – ключевые аспекты в поиске оптимальных стратегий лечения. Хотя традиционно депрессия рассматривалась как аффективное расстройство, исследования последних двух десятилетий ярко продемонстрировали более широкий спектр ее клинической феноменологии и одновременно позволили прояснить роль когнитивного функционирования как ключевого фактора, предопределяющего течение и исходы заболевания, а также одновременно выступающего мишенью для новых терапевтических интервенций.

Профиль когнитивных нарушений при депрессии

Нарушения мышления и концентрации внимания, трудность принятия решений – ключевые диагностические признаки депрессии (см. таблицу) [4]. Наряду с этим именно когнитивные симптомы длительно персистируют и нарушают повседневное функционирование пациентов [9, 15]. В трехлетнем проспективном исследовании H.J. Conradi и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с БДР в периоды, когда состояние соответствовало большому депрессивному эпизоду, признаки когнитивных нарушений присутствовали в течение 94% времени, а в периоды ремиссии – в течение 44%. Во время ремиссии другие резидуальные симптомы наблюдались реже, чем когнитивные нарушения: на проблемы со сном приходилось 39% времени, потеря энергии –

35%, сниженное настроение – 21% времени.

У пациентов с депрессией по сравнению с лицами без депрессии выявляются нарушения во всех когнитивных доменах, включая непосредственную память, внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-пространственные функции и обучаемость, что негативно сказывается на функционировании, несмотря на достигаемое в ремиссии ослабление симптомов депрессии [15]. Схожие результаты (показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с ремиттирующей униполярной депрессией ниже, чем у лиц без депрессии) получены в систематическом обзоре 11 крупных наблюдательных исследований [16]. Устойчивые когнитивные нарушения, персистирующие после завершения большого депрессивного эпизода, часто приводят к фрустрации, заниженной самооценке, изменениям межличностных внутрисемейных отношений, профессиональных коммуникаций и социальной активности. Кроме того, когнитивные расстройства оказывают кумулятивное влияние на функциональные возможности пациентов и ассоциированы с большей продолжительностью депрессивных эпизодов, что указывает на необходимость ее диагностики и лечения [17].

Исполнительные функции, которые рассматриваются как способности планирования, принятия решений, поддержания скорости обработки информационных процессов и переключения с одного вида деятельности на другой, по сути обеспечивают разные формы изменения поведения при получении новой информации, генерируя стратегии или определяя сложные действия. Нарушения в различных аспектах этой функции зарегистрированы у пациентов с БДР в разные фазы заболевания [18].

В нескольких исследованиях сообщалось о том, что у пациентов с БДР имеет место дефицит внимания при выполнении ряда задач. Функции, связанные с вниманием, включают

поддержание скорости обработки информации, селективное внимание и автоматическую обработку, что в большей степени отражает функциональную активность лобных долей. Пациенты с БДР хуже справляются с заданиями, которые задействуют именно показатели внимания, в то время как производительность автоматической обработки информации у них не страдает [19]. Кроме того, нарушения внимания чаще всего регистрируются в острой фазе заболевания.

Внимание – процесс, который определяет объем и качество обработки информации. Функция элементарных форм внимания связана со структурами верхних отделов ствола, а также ретикулярной формацией среднего мозга, поддерживающей состояние бодрствования. Более высокие (селективные) формы внимания к конкретному раздражителю с соответствующим ингибированием влияния периферических раздражителей требуют участия структур мозга, задействующих процессы более высокого порядка: лимбической коры (гиппокамп, миндалевидного комплекса, хвостатого ядра), лобной и теменной доли коры головного мозга (лобной каллозальной извилины, орбитальной коры, дорсолатеральной префронтальной коры), а также части базальных ядер и таламуса [20]. Предполагается, что дисфункция в префронтальной коре и каллозальной извилине, обнаруженная при нейровизуализации, в первую очередь ответственна за нарушения внимания у пациентов с БДР [21]. Пациенты с депрессией нередко сообщают о трудностях в поддержании концентрации, привлечения и переключения внимания. В целом нарушения внимания предшествуют появлению симптомов депрессии, что нередко наблюдается у пациентов старше 85 лет.

Пациенты с депрессивными расстройствами часто жалуются на расстройства памяти, которые легко обнаруживаются при выполнении тестов на воспроизведение. Дефекты краткосрочной памяти могут быть связаны с на-



рушениями внимания и процессов активного ингибирования, а также трудностями информационного кодирования. У пациентов с депрессивными расстройствами нарушения декларативной памяти представлены ярче, поскольку ухудшение способности запоминания, как правило, предшествует диагностике депрессии и может рассматриваться как субклинический маркер заболевания [22].

Депрессивные расстройства также влияют на качество воспроизведения. Например, пациентам легче вспомнить слова, ситуации и факты отрицательного характера, чем нейтрального содержания, они лучше запоминают события с негативными исходами.

По мере течения БДР процесс обучения и усвоения новой информации прогрессивно ухудшается параллельно со снижением производительности труда. И несмотря на улучшение настроения после восьми недель приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), эти нарушения сохраняются [23].

Нарушения оперативной памяти и исполнительных функций также присутствуют у детей и подростков с депрессией, а специальное нейропсихологическое тестирование обнаруживает элементы лобной дисфункции у здоровых родственников пациентов с депрессией и детей с семейным анамнезом депрессии [24]. Хотя депрессия приводит к нарушению исполнительных функций в любом возрасте, особенно заметно это у лиц старше 60 лет. У них возникают трудности при выполнении повседневных задач и принятии решений, связанных с планированием, формулировкой и тестированием гипотез, что в некоторой степени обусловлено дефектом абстрактного мышления в сочетании с закономерными процессами когнитивного старения.

Нейробиология депрессии и новые мишени терапевтических воздействий

Исходя из данных современных исследований, представления

о биологических основах аффективных расстройств в целом предполагают обсуждение различных факторов, включая генетические, эпигенетические, биохимические и психосоциальные. Среди них рассмотрение структурно-функциональных особенностей отдельных областей мозга дает новые возможности для понимания нейробиологии депрессии, ее индивидуального течения, клинических проявлений и ответов на лечение [25].

Идентифицированы определенные структурные и/или функциональные изменения в областях мозга, участвующих в эмоциональных реакциях, когнитивном контроле, обучении и/или формировании памяти. Например, у пациентов с депрессией при различных методах функциональной нейровизуализации обнаруживается уменьшение объема гиппокампа. Параметры этого дефекта положительно коррелируют с частотой и продолжительностью депрессивных эпизодов [25]. Как известно, гиппокамп играет ключевую роль в процессах формирования памяти, гомеостатической адаптации к стрессовым стимулам и обработке эмоций [26]. Объем гиппокампа уменьшается после дебюта заболевания, что подчеркивает важность раннего выявления и лечения когнитивных нарушений при депрессии [27].

У пациентов с депрессией среди значимых паттернов структурно-функциональных особенностей следует выделить и другие изменения, которые независимо друг от друга влияют на когнитивный дефицит. Среди них – изменения метаболических показателей, которые регистрируются в префронтальных и лимбических зонах [28], снижение объема серого вещества в теменно-височных областях, изменения функциональной активности височных областей и мозжечка [29]. Конкретный характер взаимоотношений структурных изменений областей мозга, их функциональных возможностей и разных симптомов БДР оста-

ется не до конца понятным. Тем не менее паттерн этих нарушений указывает на участие систем, которые включают вышеперечисленные образования мозга и с дисфункцией которых традиционно связывают формирование ключевых симптомов депрессии [30].

Функционирование этих областей мозга модулируется моноаминергической нейротрансмиссией. Серотонинергические, норадренергические и дофаминергические моноаминергические системы происходят из ствола мозга, и каждая из них имеет проекции в различные отделы мозга. Взаимозависимые биологические эффекты серотонина, норадреналина и дофамина опосредуются их родственными транспортерами и рецепторами [31]. Например, 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-подтипы серотониновых рецепторов обладают способностью ингибировать постсинаптические взаимосвязи норадренергической и дофаминергической систем. Подтипы D₂-дофаминовых рецепторов и альфа-1-адренорецепторов могут положительно сказываться на нейротрансмиссии серотонина, в то время как пресинаптические альфа-2-адренорецепторы скорее ослабляют сигнальную передачу серотонина [31]. Кроме того, в дополнение к прямому воздействию на внеклеточные уровни моноаминов постсинаптические 5-НТ-рецепторы (в частности, 5-НТ_{1А}, 5-НТ₃, 5-НТ₇) модулируют ингибирующие ГАМК интернейроны, которые в свою очередь влияют на высвобождение собственно серотонина, ацетилхолина, норадреналина, дофамина и глутамата [22]. В целом нейрональная основа обеспечения таких процессов, как настроение, удовольствие, мотивация, и зависимых от них познавательных и исполнительных функций представляет собой систему взаимосвязанной моноаминергической нейротрансмиссии [31]. Нарушения функциональной сопряженности этих взаимосвязанных нейронных сетей, по-видимому, непосредственно отвечают за начало и прогрессирование БДР [31]. Аберрантные дофаминер-

психиатрия



гические и норадренергические сигнальные процессы негативно влияют на мотивацию – главную движущую силу целенаправленного поведения и отвечающих за него исполнительных функций. Нарушения серотонинергической нейротрансмиссии также формируют, по крайней мере частично, патофизиологическую основу ангедонии, чувства вины и других проявлений депрессии [30]. Кроме того, серотонинергические и норадренергические системы имеют нисходящие сигнальные проекции, которые опосредуют симптомообразование физической усталости и вызванных ей соматических симптомов [32]. Моноаминергические системы оказывают «нисходящее» действие, как тормозное, так и стимулирующее, на взаимосвязанные нейронные сети, нарушения в которых могут манифестировать симптомами депрессии и способствовать прогрессированию болезни. Эта модель служит основным обоснованием современной концепции антидепрессивной терапии. Кроме того, нейровизуализационные исследования в этой области показали, что антидепрессанты могут вызывать обратное развитие функциональных изменений, наблюдаемых у пациентов с депрессией [28].

Современные подходы к лечению депрессии предполагают использование препаратов первой линии, которые включают СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина [6]. В механизмах действия этих классов антидепрессантов ключевую роль играют тонкие изменения в моноаминергических системах. Препараты избирательно ингибируют серотониновый транспортер (Serotonin Transporter – SERT), транспортер норадреналина (Norepinephrine Transporter – NET) и/или транспортер дофамина (Dopamine Transporter – DAT) и тем самым увеличивают внутрисинаптические концентрации соответствующи-

щих моноаминов, что в свою очередь сказывается на активности взаимосвязанных нейромедиаторных систем. Однако антидепрессанты могут несколько различаться по свойствам. Хотя все СИОЗС в основном ингибируют SERT, отдельные представители также влияют на норадреналин и дофамин. Например, пароксетин слабо ингибирует NET, а сертралин – DAT. Кроме того, хотя пароксетин и флувоксамин имеют одинаковые периоды полураспада, пароксетин, который также связывается с холинергическими рецепторами и NET, в десять раз чаще вызывает реакцию отмены и синдром отмены СИОЗС [33]. Поэтому тщательный анализ клинической симптоматики и понимание особенностей фармакологических эффектов антидепрессантов являются главными ориентирами при выборе стратегии антидепрессивной терапии [20].

Как известно, астения, нарушения сна и бодрствования и когнитивная дисфункция входят в число наиболее дезадаптирующих симптомов, поскольку часто сохраняются в форме резидуальной симптоматики после терапии антидепрессантами и оказывают неординарное влияние на функционирование пациентов [34]. Для обеспечения полной ремиссии и особенно для минимизации риска рецидива необходимо идентифицировать эти проявления и использовать терапию, направленную на их купирование. Важность такого подхода демонстрируют результаты STAR*D и других исследований [8]. Не отвечают на антидепрессанты и отказываются от их приема из-за неэффективности и побочных эффектов 52% пациентов с БДР [35]. Среди самых популярных причин отказа от лечения – сексуальная дисфункция и увеличение массы тела. В повседневной практике врачам нередко приходится оптимизировать дозу назначаемого антидепрессанта, перекласться на альтернативное лекарственное средство или рассматривать один из видов адъювантной терапии. Почти треть пациентов, которые

не отвечают на первоначальную терапию СИОЗС, хорошо откликаются на другой антидепрессант [8]. Адъювантная терапия может включать психотерапевтические подходы и комбинированное лечение, в том числе назначение второго антидепрессанта иного класса и с другим механизмом действия или атипичного антипсихотика [4]. Между тем предпочтительность монотерапии из-за простоты применения и безопасности в клинической практике – ключевая стратегия лечения депрессии. Поэтому перспективной считается монотерапия препаратами с мультимодальными эффектами и множественными механизмами действия, в том числе благодаря возможностям их дополнительного влияния на функционально дезадаптирующие симптомы и для лучшего контроля за побочными эффектами. Мультимодальные препараты взаимодействуют как с моноаминовыми транспортерами, так и с мембранными рецепторами, используя два разных формата модуляции нейрональной сигнальной активности, что может улучшить симптоматический ответ и одновременно снизить риск побочных эффектов, связанных с лечением.

Вортиоксетин (Бринтелликс) представляет собой новый мультимодальный антидепрессант с двумя типами действия в отношении серотонинергической нейротрансмиттерной системы: он ингибирует SERT и, кроме того, модулирует эффекты нескольких рецепторов серотонина [36]. Он агонист 5-НТ_{1А}-рецепторов, частичный агонист 5-НТ_{1В}-рецепторов, антагонист 5-НТ₃-, 5-НТ₇- и 5-НТ_{1D}-рецепторов. Согласованное воздействие вортиоксетина на эти множественные серотонинергические мишени, по-видимому, непосредственно и прямо модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, включая серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую, гистаминергическую, холинергическую, глутаматергическую (увеличивая нейротранс-



миссию) и ГАМКергическую (снижая нейротрансмиссию) [37]. Это влияние на уровни нескольких систем объясняет антидепрессивные, анксиолитикоподобные и прокогнитивные свойства вортиоксетина, наблюдаемые в доклинических исследованиях. Примечателен полученный в этих исследованиях эффект на моделях депрессии, резистентной к СИОЗС/СИОЗСН, а также способность обращать когнитивные расстройства на различных животных моделях [37].

Вортиоксетин имеет линейный фармакокинетический профиль пропорционально дозе в диапазоне 2,5–60 мг/сут, который не зависит от приема пищи [37]. Препарат медленно, но хорошо всасывается после перорального введения, достигая пиковой концентрации в плазме через 7–11 часов, абсолютная биодоступность составляет 75%. Вортиоксетин почти полностью (98–99%) связан с белками плазмы. Стабильные концентрации в плазме достигаются за две недели [38]. Вортиоксетин интенсивно метаболизируется в печени, прежде всего путем окисления (в основном опосредованного CYP2D6) и последующего глюкуронирования. Получающиеся в результате неактивные метаболиты выделяются с мочой (примерно две трети) и фекалиями (примерно одна треть). Средний период полувыведения – 66 часов [37].

Влияние вортиоксетина на когнитивные функции пациентов с рецидивирующим, умеренным и тяжелым БДР изучены в трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях продолжительностью восемь недель [39–41]. Пациенты, рандомизированные в группу вортиоксетина, получали либо фиксированные (5, 10 либо 20 мг/сут), либо гибкие (10–20 мг/сут) дозы препарата. В двух [40, 41] из трех исследований применялся дулоксетин 60 мг/сут в качестве препарата сравнения.

Кратковременное лечение вортиоксетином в дозах 5–20 мг/сут значительно улучшало когнитив-

ные функции у пациентов с БДР, по данным результатов различных объективных нейропсихологических тестов, охватывающих несколько когнитивных доменов: Теста замены цифровых символов/кодирования (Digit Symbol Substitution Test – DSST), который позволяет оценить исполнительные функции, скорость обработки и внимание, Теста последовательных соединений (Trail Making Test – TMT-A, TMT-B), а также теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT). Вортиоксетин в фиксированных или гибких дозах 10–20 мг/сут был эффективнее плацебо в отношении первичных конечных точек в исследованиях CONNECT (изменение DSST на восьмой неделе от начала терапии) и FOCUS (изменение DSST и RAVLT на восьмой неделе от начала терапии) [39, 40]. Оценки DSST и RAVLT были вторичными конечными точками в исследовании ELDERLY [41]. В обоих исследованиях эффекты вортиоксетина значительно превосходили плацебо ($p < 0,05$), за исключением динамики теста RAVLT в исследовании FOCUS, в котором отличия от плацебо были менее значимыми. В исследовании FOCUS благоприятное влияние вортиоксетина на показатели DSST наблюдалось в большинстве подгрупп пациентов, различающихся по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню образования, профессиональному статусу, количеству предшествующих и длительности текущего большого депрессивного эпизода [39].

Важно отметить, что положительное влияние вортиоксетина на показатели когнитивного функционирования в основном не зависело от ослабления на фоне его приема депрессивных симптомов, которые оценивались по шкале Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale – MADRS) и шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D). В соответствии с результатами метаанализа

всех трех исследований, вортиоксетин значительно ($p < 0,0001$) улучшал показатели теста DSST, и эта динамика не коррелировала с изменениями общего балла MADRS [42]. Например, в исследовании FOCUS был получен более выраженный эффект вортиоксетина, который не опосредовался более высоким антидепрессивным ответом в этой популяции больных [39]. Проведенный анализ этих изменений в подгруппах с различной динамикой общего балла MADRS показал, что уже на восьмой неделе терапии прокогнитивный эффект вортиоксетина был достоверно выше такового плацебо в обеих подгруппах работающих пациентов с БДР [42].

Значительная ($p < 0,001$) положительная динамика на фоне применения вортиоксетина по сравнению с плацебо отмечена по всем другим нейропсихологическим тестам, которые были вторичными конечными точками в исследовании FOCUS: TMT-A и TMT-B, тест Струпа и др. При анализе подгруппы работающих пациентов обе дозы вортиоксетина оказались значительно эффективнее плацебо по основным нейропсихологическим тестам, за исключением отсутствия достоверной динамики по тесту Струпа в дозе 10 мг/сут [39]. Что касается субъективных характеристик оценки когнитивных функций, то в группе вортиоксетина значительно ($p < 0,05$) улучшились показатели теста субъективной оценки когнитивного дефицита [40]. При сравнении эффективности вортиоксетина и дулоксетина значимое улучшение показателей теста DSST в группе дулоксетина отсутствовало [42]. Качественные эффекты терапии, которые отражают характеристики повседневного функционирования, оценивались в исследовании A.R. Mahableshwarkar и соавт. [40]. Они использовали Объективную шкалу оценки повседневных навыков Калифорнийского университета (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment – UPSA) для оценки функциональных возможностей

психиатрия



по пяти доменам: домашняя работа, взаимоотношения, связь, финансовые операции и планирование повседневной деятельности. Кроме того, применялся Опросник ограничения работоспособности (Working Limitation Questionnaire – WLQ) для измерения производительности труда по пяти доменам: потеря производительности, управление временем, физические, умственные способности и эффективность работы. Авторы продемонстрировали, что вортиоксетин в отличие от дулоксетина способствовал значимому по сравнению с плацебо улучшению функциональных показателей теста UPSA наряду с динамикой когнитивных параметров. Примечательно, что вортиоксетин статистически значимо превосходил плацебо в снижении по субшкале WLQ «управление временем», что тесно коррелирует с когнитивными функциями в целом.

Эти результаты подтверждены в более позднем исследовании влияния вортиоксетина и эсциталопрама на аффективные и когнитивные показатели, а также параметры повседневного функционирования у пациентов с депрессией и низкой эффективностью монотерапии различными антидепрессантами [43]. В этом исследовании в параллельных группах (вортиоксетин 10–20 мг/сут и эсциталопрам 10–20 мг/сут) также использовались тесты DSST и UPSA. Продемонстрирована высокая эффективность обоих препаратов в отношении аффективных и когнитивных симптомов, а также улучшения функциональных показателей, которые к концу восьмой недели терапии отличались от исходного уровня, причем в группе вортиоксетина динамика была более выраженной. Эти данные подчеркивают необходимость анализа не только когнитивных особенностей, но и функциональной составляющей клинической феноменологии БДР с точки зрения расширенной оценки ведущих факторов, обладающих дезадаптирующим для пациентов потенциалом и одновременно позволяющих

объективизировать эффективность терапии.

Исходя из данных и краткосрочных, и долгосрочных исследований, вортиоксетин, как правило, хорошо переносится [44]. Самое распространенное побочное явление – тошнота отмечалась у 20,9–31,2% пациентов, принимавших вортиоксетин в дозе 5–20 мг/сут, и у 8,1% пациентов группы плацебо. При этом тошнота была в основном легкой или умеренной степени тяжести, зависела от дозы и чаще наблюдалась на первой неделе лечения. Ее продолжительность не превысила 9–16 дней. Частота случаев прекращения лечения, вызванных побочными эффектами, составила 4,5–7,8% в группе вортиоксетина в дозе 5–20 мг/сут и 3,6% в группе плацебо. Следует отметить, что вортиоксетин в диапазоне доз от 5 до 20 мг/сут по сравнению с плацебо не влиял на массу тела, также не зарегистрировано значимых изменений клинических лабораторных показателей, клинических сердечно-сосудистых и электрокардиографических параметров [44].

Заключение

Клинические исследования последних лет показали, что некоторые представители традиционных антидепрессантов, включая СИОЗС и СИОЗСН, могут в определенной степени влиять на когнитивный дефицит, связанный с БДР. Чаще всего исследования проводятся на небольшой выборке, без плацебоконтроля и адекватной методологии оценки когнитивных функций, что не позволяет дифференцировать прямые и косвенные эффекты терапии [37]. На этом фоне ценны результаты трех крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности вортиоксетина у взрослых с рецидивирующим БДР. В них продемонстрировано улучшение ключевых объективных показателей, которые охватывают широкий диапазон когнитивных доменов, включая исполнительные функции, внимание, обработку

информации, обучение и память. И хотя в целом указанные эффекты носили умеренный характер, улучшение этих показателей когнитивных функций, как правило, было клинически значимым и в существенной степени не зависело от улучшения депрессивной симптоматики.

В исследованиях FOCUS и CONNECT впервые получены доказательства прямого влияния вортиоксетина на когнитивные функции, что подтвердило результаты ранее выполненных исследований, в которых когнитивные параметры использовались только как предварительные неспецифические показатели [36, 37]. Эти преимущественные эффекты вортиоксетина находились в соответствии с динамикой субъективных характеристик пациентов, а также специфических показателей повседневного функционирования. Согласно последующему анализу данных исследования FOCUS, более выраженное положительное влияние на объективные и субъективные показатели когнитивного функционирования вортиоксетин оказывал у работающих пациентов с БДР по сравнению с группой пациентов в целом, которая включала как работающих, так и неработающих пациентов, что, несомненно, имеет важное практическое значение [39].

К настоящему времени накоплено множество данных о возможном влиянии различных антидепрессантов на когнитивные расстройства у пациентов с депрессией. Наиболее веские доказательства положительного прямого воздействия на несколько когнитивных доменов получены для вортиоксетина. В отношении СИОЗС, СИОЗСН и бупропиона результаты менее убедительны. Показан прокогнитивный эффект дулоксетина, но только в отношении обучения и памяти [37].

Важные с практической точки зрения результаты анализа влияния вортиоксетина и эсциталопрама на когнитивную дисфункцию у пациентов с неадекватным



Пер. ул.: ЛП-003422 от 21.01.2016

Чувствовать лучше! Делать лучше! Мыслить лучше!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата БРИНТЕЛЛИКС

RU-BRIN-0017

Международное непатентованное название: вортиоксетин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** тяжелая почечная и печеночная недостаточность; мания и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования: Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендовано продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. Прекращение лечения: Пациенты, получающие лечение препаратом Бринтелликс, могут одновременно прекратить его прием без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). Особые группы пациентов **Пожилые пациенты** У пациентов ≥ 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов ≥ 65 лет с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). **Ингибиторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Индукторы цитохрома P450** В зависимости

от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Дети и подростки (младше 18 лет)** Безопасность и эффективность препарата Бринтелликс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данных по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения** Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Сводная характеристика профиля безопасности. Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Нежелательные реакции обычно были слабо или умеренно выраженными и отмечались лишь на протяжении первых двух недель лечения. Нежелательные реакции обычно носили временный характер и, в общем, не являлись причиной отмены препарата. Нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. Список нежелательных реакций. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). Очень часто: тошнота; часто: диарея, запор, рвота, головокружение, необычные сновидения, зуд, в том числе генерализованный; нечасто: приливы, ночные поты; частота неизвестна: серотониновый синдром. Описание отдельных нежелательных реакций **Пожилые пациенты** Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров были выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). **Сексуальная дисфункция** В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием АSEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Класс-специфический эффект** Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



ответом на текущее лечение антидепрессантами [43] позволяют расширить возможности клинического использования вортиоксетина при низкой эффективности антидепрессивной терапии. Переключение на вортиоксетин показано, в частности, при сохранении когнитивных нарушений, несмотря на улучшение настроения, появлении связанного

с лечением снижения сексуальной функции, прибавке веса или неадекватном терапевтическом ответе. Учитывая, что вортиоксетин обладает благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении сексуальной дисфункции и массы тела, в настоящее время он рассматривается как препарат первой линии лечения БДР и эффективное ан-

тидепрессивное средство при неудаче предшествующего лечения [45]. Положительное влияние вортиоксетина на когнитивные и функциональные показатели обуславливает уникальность препарата в лечении пациентов с БДР, особенно с признаками когнитивных нарушений и сохраняющимися нарушениями функционирования. *

Литература

1. Marcus M., Yasamy M.T., van Ommeren M. et al. Depression: a global public health concern. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.
2. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. № 6. P. 617–627.
3. Kessler R.C. The costs of depression // Psychiatr. Clin. North Am. 2012. Vol. 35. № 1. P. 1–14.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
5. McClintock S.M., Husain M.M., Wisniewski S.R. et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication // J. Clin. Psychopharmacol. 2011. Vol. 31. № 2. P. 180–186.
6. Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2010.
7. Zimmerman M., Martinez J., Attiullah N. et al. Symptom differences between depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale who do and do not consider themselves to be in remission // J. Affect. Disord. 2012. Vol. 142. № 1–3. P. 77–81.
8. Zisook S., Ganadjan K., Moutier C. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): lessons learned // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. № 7. P. 1184–1185.
9. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms // Depress. Anxiety. 2012. Vol. 29. № 7. P. 638–645.
10. Zimmerman M., McGlinchey J.B., Posternak M.A. et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. № 1. P. 148–150.
11. McKnight P.E., Kashdan T.B. The importance of functional impairment to mental health outcomes: a case for reassessing our goals in depression treatment research // Clin. Psychol. Rev. 2009. Vol. 29. № 3. P. 243–259.
12. Banerjee S., Chatterji P., Lahiri K. Identifying the mechanisms for workplace burden of psychiatric illness // Med. Care. 2014. Vol. 52. № 2. P. 112–120.
13. Lam R.W., Michalak E.E., Bond D.J. et al. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? // Depress. Res. Treat. 2012. Vol. 2012. ID 630206.
14. Saltiel P.F., Silvershein D.I. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. Vol. 11. P. 875–888.
15. Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 4. P. 267–284.
16. Hasselbalch B.J., Knorr U., Kessing L.V. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review // J. Affect. Disord. 2011. Vol. 134. № 1–3. P. 20–31.
17. Hasselbalch B.J., Knorr U., Hasselbalch S.G. et al. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder // Eur. Psychiatry. 2013. Vol. 28. № 6. P. 349–355.
18. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // Front. Hum. Neurosci. 2009. Vol. 3. ID 26.
19. Hammar Å., Lund A., Hugdahl K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a six months follow-up study // Psychiatry Res. 2003. Vol. 118. № 2. P. 189–196.
20. Funderud I., Løvstad M., Lindgren M. et al. Preparatory attention after lesions to the lateral or orbital prefrontal cortex an event related potentials study // Brain Res. 2013. Vol. 1527. P. 174–188.
21. Vasques P.E., Moraes H., Silveira H. et al. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks // Clinics (Sao Paulo). 2011. Vol. 66. № 9. P. 1553–1557.
22. Airaksinen E., Wahlin Å., Larsson M., Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up // J. Affect. Disord. 2006. Vol. 96. № 1–2. P. 107–110.
23. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // J. Abnorm. Psychol. 2008. Vol. 117. № 1. P. 182–192.
24. Pilhatsch M., Vetter N.C., Hübner T. et al. Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2014. Vol. 53. № 5. P. 559–568.
25. Moylan S., Maes M., Wray N.R., Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease



- evolution and resistance, and therapeutic implications // Mol. Psychiatry. 2013. Vol. 18. № 5. P. 595–606.
26. Kuhn M., Popovic A., Pezawas L. Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder: an imaging genetics perspective on serotonin and BDNF // Restor. Neurol. Neurosci. 2014. Vol. 32. № 1. P. 25–49.
 27. McKinnon M.C., Yucel K., Nazarov A., MacQueen G.M. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder // J. Psychiatry Neurosci. 2009. Vol. 34. № 1. P. 41–54.
 28. Kennedy S.H., Evans K.R., Kruger S. et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. № 6. P. 899–905.
 29. Guo W., Liu F., Yu M. et al. Functional and anatomical brain deficits in drug-naive major depressive disorder // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 54. P. 1–6.
 30. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2013.
 31. Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 45. P. 54–63.
 32. Stahl S., Briley M. Understanding pain in depression // Hum. Psychopharmacol. 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. S9–S13.
 33. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // Front. Pharmacol. 2013. Vol. 4. ID 45.
 34. Fava M., Graves L.M., Benazzi F. et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment // J. Clin. Psychiatry. 2006. Vol. 67. № 11. P. 1754–1759.
 35. Ashton A.K., Jamerson B.D., Weinstein W.L., Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2005. Vol. 66. № 2. P. 96–106.
 36. Katona C.L., Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014. Vol. 10. P. 349–354.
 37. Frampton J.E. Vortioxetine: a review in cognitive dysfunction in depression // Drugs. 2016. Vol. 76. № 17. P. 1675–1682.
 38. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шаманина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 4. С. 84–96.
 39. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 17. № 10. P. 1557–1567.
 40. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W. et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder // Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40. № 8. P. 2025–2037.
 41. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. 2012. Vol. 27. № 4. P. 215–223.
 42. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. Vol. 19. № 10. ID pyw055.
 43. Vieta E., Sluth L.B., Olsen C.K. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: a short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram // J. Affect. Disord. 2018. Vol. 227. P. 803–809.
 44. Baldwin D.S., Chrones L., Florea I. et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies // J. Psychopharmacol. 2016. Vol. 30. № 3. P. 242–252.
 45. Connolly K.R., Thase M.E. Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder // Expert Opin. Pharmacother. 2016. Vol. 17. № 3. P. 421–431.

психиатрия

Cognitive Disorders in Depression and New Therapy Targets

G.R. Tabeyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Gyuzyal Rafkatovna Tabeyeva, grtabeeva@gmail.com

One of the key depression symptoms which determine the severity of the disease is cognitive impairment. Violations in various aspects of the cognitive sphere, such as memory, attention and executive functions lead to significant disabilities, physical and social functioning. Cognitive disorders increase the likelihood of depression relapse and adversely affect the achievement of complete remission. Existing strategies for the treatment of depression can correct the affective symptoms of the disease in most patients. Many antidepressants demonstrate the ability to affect individual cognitive symptoms of the disease. A proven direct and indirect effect on cognitive functioning subjective and objective parameters has vortioxetine with multimodal mechanisms of action. The effectiveness of vortioxetine in relation to the depression key symptoms as well as the impact on functional activity and the favorable tolerability profile puts it among the priority methods of patient treatment with depressive disorders.

Key words: depression, major depressive episode, cognitive impairment, daily functioning, antidepressants



¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² Елизаветинская больница, Санкт-Петербург

³ Медицинский центр «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург

Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности Кратковременного применения Ацеклофенака и МЕЛоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями

И.Н. Самарцев¹, С.А. Живолупов¹, Р.З. Нажмудинов², Е.В. Яковлев³

Адрес для переписки: Игорь Николаевич Самарцев, alpinaigor@mail.ru

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения двух нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих умеренной селективностью в отношении циклооксигеназы 2: ацеклофенака и мелоксикама – в лечении пациентов с острой вертеброгенной дорсалгией.

Материал и методы. 158 пациентов с вертеброгенными дорсалгиями (неспецифической болью в нижней части спины) (код М.54 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) рандомизированы на две группы: первая получала ацеклофенак (Аэртал®) 200 мг/сут, вторая – мелоксикам 15 мг/сут. Продолжительность приема определялась индивидуально в зависимости от клинического течения заболевания. Эффективность терапии анализировалась с помощью Цифровой рейтинговой шкалы (Numerical Rating Scale – NRS), опросника Роланда – Морриса (Roland-Morris Disability Questionnaire – RM24), также учитывалась частота хронизации болевого синдрома. Оценка безопасности проводилась путем учета нежелательных явлений.

Результаты. Оба препарата достоверно ($p < 0,05$) уменьшали выраженность болевого синдрома (по шкале NRS) и увеличивали повседневную активность пациентов (в соответствии с опросником RM24) уже к десятым суткам лечения, при этом достоверных различий в этом отношении между группами не выявлено. Ацеклофенак оказывал более быстрый противоболевой эффект ($p = 0,043$) по сравнению с мелоксикамом и реже приводил к хронизации боли ($p = 0,044$). Оба препарата обладали сравнимым благоприятным профилем переносимости, за исключением более высокого относительного риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема мелоксикама (отношение рисков 3,02, 95%-ный доверительный интервал 1,12–8,16, $p = 0,029$), главным образом вследствие повышения артериального давления ($p = 0,039$).

Выводы. Кратковременное (до 30 суток) применение ацеклофенака (препарат Аэртал®) и мелоксикама эффективно и относительно безопасно в лечении пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. Между препаратами существуют достоверные различия в отдельных параметрах (более быстрая скорость развития анальгезии у ацеклофенака и более высокая частота хронизации болевого синдрома у мелоксикама) и переносимости (более высокий относительный риск нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании мелоксикама), что требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, мелоксикам, вертеброгенные дорсалгии, сравнительное исследование, Аэртал



Вертеброгенные дорсалгии пояснично-крестцовой локализации – одна из наиболее часто встречающихся медицинских проблем во всем мире. Они имеют колоссальную социальную, психологическую и экономическую значимость [1], поскольку наблюдаются практически во всех возрастных группах и служат наиболее частой причиной нетрудоспособности в различных популяциях [2]. Установлено, что боль в нижней части спины может возникнуть у 15–20% взрослых людей на протяжении года, а вероятность развития хотя бы одного острого эпизода вертеброгенной дорсалгии в течение всей жизни составляет 50–80% [3].

В подавляющем большинстве случаев (81–95%) клинические проявления заболевания тотально регрессируют в достаточно короткие сроки (несколько недель), и лишь у небольшой части пациентов (5–19%) болевой синдром сохраняется дольше 12 недель [4]. Однако ввиду огромного абсолютного числа пациентов с болью в нижней части спины общее количество больных с хроническим течением вертеброгенной дорсалгии достаточно внушительно.

Стратегии лечения пациентов с вертеброгенной дорсалгией значительно варьируются. Например, США намного опережают другие государства по доле оперативных вмешательств и назначению наркотических анальгетиков [5, 6]. В большинстве стран стратегия ведения пациентов с вертеброгенной дорсалгией заключается в следующем:

- дифференциация пациентов в зависимости от типа боли: неспецифическая (костно-мышечная или миофасциальная) боль, радикулопатия и алгический синдром, вероятно вызванный серьезной патологией;
- скрининг пациентов с вероятной серьезной патологией, основанный на поиске так называемых красных флажков;
- обязательный неврологический осмотр с оценкой двигательной и чувствительной

сфер, а также использованием специфических тестов (Ласега, Спурлинга);

- исключение психогенного генеза клинических симптомов (так называемые желтые флажки) при отсутствии какого-либо эффекта от инициального лечения;
- применение современных методов нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) только в случаях, когда ожидается, что полученный результат может повлиять на тактику лечения и соответственно исход терапии.

К лекарственным средствам, наиболее часто назначаемым при вертеброгенной дорсалгии, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно последнему Кохрейновскому метаанализу результатов исследований, посвященных оценке эффективности НПВП при боли в области нижней части спины, прием НПВП оказался более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома и снижения периода временной нетрудоспособности [7]. При этом не получено достоверного различия в терапевтической эффективности различных типов НПВП. По вопросу безопасности их применения (в том числе долгосрочного) к каким-либо четким выводам авторам работы прийти не удалось. Тем не менее в последнее время накопилось достаточно убедительных данных, которые позволяют сделать несколько выводов.

Во-первых, прием НПВП ассоциирован с широким спектром побочных эффектов [8].

Во-вторых, предпочтительный выбор того или иного препарата из группы НПВП не должен основываться на коэффициенте его селективности к циклооксигеназе (ЦОГ) 2, который рассчитывается *in vitro* как соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 значений 50%-ной ингибирующей концентрации (IC_{50}). Полученный таким образом показатель абсолютно не отражает

реальную степень ингибирования данных ферментов *in vivo* при приеме того или иного НПВП. В этой связи целесообразно использовать более наглядный параметр – степень абсолютного избирательного воздействия препарата отдельно на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которая устанавливается *in vivo* на добровольцах, что позволяет рассчитать достигаемую селективность к ЦОГ-1/ЦОГ-2 для любого НПВП. Важно отметить, что достигаемая селективность напрямую зависит от дозы, поэтому у одного и того же препарата может кардинально отличаться выраженность побочных эффектов [9]. При этом чем выше степень реального ингибирования ЦОГ-1 (а не значение рассчитанного *in vitro* коэффициента ЦОГ-1/ЦОГ-2 IC_{50} , свидетельствующего о преимущественном действии препарата на ЦОГ-1), тем выше риск гастроинтестинальных осложнений, и соответственно чем выше степень ингибирования ЦОГ-2, тем выше риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако при достижении абсолютного ингибирования ЦОГ-1 выше 95% у препарата появляется протективный эффект в отношении кардио- и цереброваскулярных осложнений, что было продемонстрировано при использовании высоких доз напроксена [10]. Диклофенак (75 мг два раза в день), который относится к «старым» традиционным неселективным НПВП и соответственно ассоциируется с высоким риском гастроинтестинальных осложнений, обладает гораздо меньшей степенью селективности к ЦОГ-2 по сравнению, например, с целекоксибом (200 мг два раза в день) или эторикоксибом (90 мг один раз в день) (при расчете *in vitro* ЦОГ-1/ЦОГ-2 IC_{50}). А в абсолютном значении (достигаемая селективность) диклофенак ингибирует ЦОГ-2 на 93,9% (больше, чем целекоксиб и эторикоксиб), что обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений при его применении [9, 11].

Неврология



Таким образом, представляется актуальным выявить преимущества и недостатки близких по свойствам НПВП в клинической практике.

Цель исследования

Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности ацеклофенака (Аэртал®) и мелоксикама в комплексном лечении пациентов с острой вертеброгенной дорсалгией.

Материал и методы

В открытом наблюдательном проспективном когортном исследовании приняло участие 186 пациентов с ведущей жалобой на боль в нижней части спины, соответствующих следующим критериям включения:

- 1) верифицированный диагноз вертеброгенной дорсалгии пояснично-крестцовой локализации (M.54 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) болевой синдром продолжительностью не более семи дней.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к приему ацеклофенака и мелоксикама:
 - эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения;
 - желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе или подозрение на него;
 - указания в анамнезе на бронхоспазм, крапивницу, ринит после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты – риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки носа, бронхиальная астма);
 - ранний период (до трех месяцев) после аортокоронарного шунтирования;
 - выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
 - нарушения кроветворения и коагуляции;
 - выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;

- подтвержденная гиперкалиемия;
 - беременность;
 - период лактации (грудное вскармливание);
 - недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения;
 - болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
 - выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
 - ишемическая болезнь сердца;
 - дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - фенилкетонурия;
- 2) радикулопатия;
 - 3) невозможность вербального контакта с пациентом, балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и т.д.);
 - 4) использование глюкокортикоидов в течение ближайшего месяца до начала исследования;
 - 5) применение симптоматических противовоспалительных препаратов замедленного действия для лечения остеоартроза (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA) в период исследования;
 - 6) известная специфическая причина боли вертеброгенной природы (новообразование, герпетический ганглионеврит, вирус иммунодефицита человека, травма и проч.);
 - 7) химиотерапия по поводу онкологического заболевания в течение последних пяти лет.

Все пациенты стратифицированы на две равноценные группы: первой группе был назначен ацеклофенак (Аэртал®) в виде порошка по 200 мг, второй – мелоксикам в виде таблеток по 15 мг. Продолжительность приема НПВП определялась индивидуально в зависимости от клинического течения заболевания, однако оценка эффективности и переносимости препаратов ограничивалась 30 сутками. Дизайн исследования подразумевал четыре визита: первый – скрининг, и далее еще три визита каждые десять дней в течение первого месяца. В случае сохранения болевого

синдрома пациент предпринимал еще два визита через два и три месяца от начала лечения. Таким образом, общая длительность периода наблюдения составила 90 дней.

Эффективность терапии оценивалась с учетом анализа результатов нескольких опросников и шкал.

1. Цифровая рейтинговая шкала (Numerical Rating Scale – NRS), предназначенная для субъективной оценки выраженности боли, получила широкое распространение в связи с легкостью применения, воспроизводимостью и отличной корреляцией с другими инструментами, используемыми с этой же целью [16]. На первом визите выраженность болевого синдрома с помощью NRS оценивалась дважды. Сначала регистрировался исходный уровень интенсивности боли, затем через два часа после принятия первой дозы НПВП пациент по телефону сообщал об инициальном обезболивающем эффекте. Дальнейшее анкетирование выполнялось на визитах согласно протоколу исследования. Изменение результатов шкалы NRS более чем на 20%, фиксируемое на двух временных точках, считалось клинически значимым [17].

2. Опросник Роланда – Морриса (Roland-Morris Disability Questionnaire – RM24) – один из инструментов, позволяющих оценить влияние болевого синдрома на повседневную активность пациента.

3. Частота хронизации болевого синдрома, выраженная в абсолютных значениях (количество пациентов) и процентах.

4. Число больных, которых необходимо лечить (Number-Needed-to-Treat – NNT) – количество пациентов, которым необходимо дать препарат для того, чтобы у одного из них интенсивность болевого синдрома снизилась на 50% через четыре – шесть часов от момента приема лекарства. Данный параметр – один из важнейших для клинической практики, поскольку отражает эффективность противоболевой терапии.



5. Продолжительность терапии НПВП (дни) – общая длительность использования препарата. Препарат отменялся на основании субъективной (позиция пациента) и объективной (врачебный осмотр) оценки результатов лечения в случае тотального нивелирования болевого синдрома или увеличения двигательной активности больного и значительного снижения выраженности боли.

Безопасность лечения оценивалась путем анализа частоты нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, которые стали причиной отказа от лечения. На всех визитах пациенты проходили физикальный и неврологический осмотр. Кроме того, у 95 больных (48 пациентов в группе ацеклофенака и 47 в группе мелоксикама) можно было оценить результаты электрокардиографии, а также анализов крови (общеклинический анализ, биохимический анализ – уровень аланинаминотрансферазы, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, общего билирубина, креатинфосфокиназы, общего холестерина) и мочи до и после лечения. Все пациенты самостоятельно измеряли артериальное давление дважды в день.

Для статистической обработки данные были внесены в базу, сформированную на основе программного обеспечения Microsoft Excel. Статистический анализ осуществлялся с помощью общепринятых методов из пакета программ SAS 9.4.

Для сравнительного анализа качественных параметров использовали критерии χ^2 или Фишера (при малом числе наблюдений). Значимость различий между количественными величинами оценивали по t-критерию Стьюдента (для нормально распределенных величин) или по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Расчет относительного риска проводился согласно рекомендациям D.G. Altman (1991) [18]. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 186 пациентов с болью в области нижней части спины после скринингового визита и определения соответствия критериям включения/исключения 173 больных рандомизированы на две группы. В первой группе ($n = 94$, 54,3%) лечение осуществлялось ацеклофенаком, во второй ($n = 79$, 45,7%) – мелоксикамом (рис. 1). Вследствие ряда причин 15 (8,7%) пациентов исключены из исследования. Таким образом, статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнялись исходя из общего числа больных 158 человек.

Средний возраст пациентов составил $56,7 \pm 6,5$ года, большая часть респондентов оказалась женского пола ($n = 93$, 58,9%). Другие характеристики групп (наличие коморбидных заболеваний, сведения о приеме сопутствующих лекарственных препаратов и др.) приведены в табл. 1.

Эффективность терапии

Анализ результатов лечения по шкале NRS показал, что уже на десятые сутки выраженность болевого синдрома достоверно ($p < 0,05$) снизилась по сравнению с исходным уровнем в обеих группах и в дальнейшем продолжала снижаться (табл. 2). Статистически достоверного различия в отношении интенсивности болевого синдрома между группами начиная с деся-

тых суток терапии и далее зарегистрировано не было. В группе ацеклофенака инициальный эффект (в первые два часа) от приема препарата оказался достоверно ($p = 0,043$) более выраженным по сравнению с группой мелоксикама.

NNT, рассчитанное для интервала четыре – шесть часов от момента приема первой дозы препарата, в первой группе было недостоверно ($p = 0,171$) ниже (1,8), чем во второй группе (2,0).

Оценка продолжительности терапии показала, что большинство пациентов завершили прием препаратов к 20-м суткам лечения: в группе ацеклофенака – 72 (81,8%) больных, в группе мелоксикама – 50 (71,4%) больных. Тем не менее пять (5,7%) пациентов первой группы и 11 (15,7%) пациентов второй группы продолжали прием препаратов даже после 30 суток наблюдения ввиду сохраняющегося болевого синдрома ($p = 0,048$).

Анализ результатов тестирования пациентов по опроснику RM24 не установил достоверного различия между группами по увеличению повседневной активности: у больных обеих групп достоверно ($p < 0,05$) отмечалось значительное улучшение физического состояния начиная с десятых суток лечения по сравнению с исходным значением, и в дальнейшем эта тенденция сохранялась.

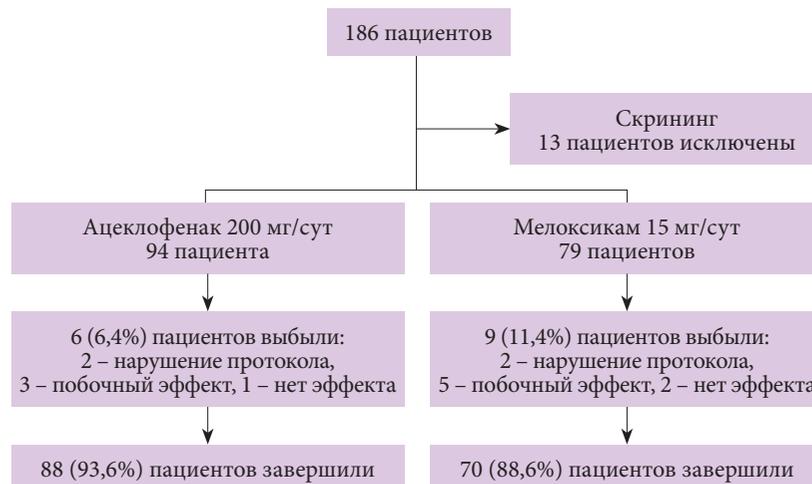


Рис. 1. Дизайн исследования КАМЕЛИЯ

Неврология



Таблица 1. Характеристика больных, участвовавших в исследовании КАМЕЛИЯ

Параметр	Ацеклофенак 200 мг/сут (n = 88)	Мелоксикам 15 мг/сут (n = 70)	Всего (n = 158)
<i>Половозрастные характеристики</i>			
Возраст, лет*	56,3 ± 5,4	56,9 ± 7,3	56,7 ± 6,5
Мужчины	37 (42,0)	28 (40,0)	65 (41,1)
Женщины	51 (58,0)	42 (60,0)	93 (58,9)
<i>Курение</i>			
Никогда	68 (77,3)	51 (72,9)	119 (75,3)
Ранее	14 (15,9)	10 (14,3)	24 (15,2)
В настоящее время	6 (6,8)	9 (12,8)	15 (9,5)
<i>Сопутствующие заболевания/состояния</i>			
Артериальная гипертензия	23 (26,1)	18 (25,7)	41 (25,9)
Сахарный диабет	9 (10,2)	5 (7,1)	14 (8,9)
Депрессия/тревожное расстройство	12 (13,7)	13 (18,6)	25 (15,8)
Ожирение	13 (14,7)	8 (11,4)	21 (13,3)
Дислипидемия	14 (15,9)	10 (14,3)	24 (15,2)
Гастрит	12 (13,7)	14 (20,0)	26 (16,5)
Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта	5 (5,7)	2 (2,9)	7 (4,4)
<i>Сопутствующий прием препаратов</i>			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	5 (5,7)	4 (5,7)	9 (5,7)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	4 (4,5)	4 (5,7)	8 (5,1)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими антигипертензивными средствами	14 (15,9)	10 (14,3)	24 (15,2)
Статины	19 (21,6)	16 (22,9)	35 (22,2)
Гипогликемические препараты (кроме инсулина)	8 (9,1)	5 (7,1)	13 (8,2)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	10 (11,4)	11 (15,7)	21 (13,3)

* Данные представлены в виде (среднее значение ± стандартное отклонение), далее в виде абс. (%).

Таблица 2. Оценка эффективности проводимой терапии

Параметр	Ацеклофенак 200 мг/сут (n = 88)	Мелоксикам 15 мг/сут (n = 70)	P
<i>NRS, среднее значение ± стандартное отклонение, баллы</i>			
Исходно	7,4 ± 2,1	7,2 ± 2,2	0,065
Инициальная доза, 2 часа (р исходно/2 часа)	3,8 ± 2,8 (0,021)	5,5 ± 2,4 (0,084)	0,043
10 дней (р исходно/10 дней)	4,0 ± 1,8 (0,041)	3,9 ± 1,8 (0,040)	0,162
20 дней (р исходно/20 дней)	3,3 ± 1,7 (0,037)	3,5 ± 1,6 (0,039)	0,103
30 дней (р исходно/30 дней)	2,1 ± 1,1 (0,023)	2,5 ± 1,7 (0,029)	0,092
<i>NNT</i>			
4–6 часов от момента приема первой дозы	1,8	2,0	0,171
<i>Продолжительность терапии, абс. (%)</i>			
10 дней	39 (44,3)	28 (40,0)	0,587
10–20 дней	33 (37,5)	22 (31,4)	0,430
20–30 дней	11 (12,5)	9 (14,3)	0,946
Более 30 дней	5 (5,7)	11 (15,7)	0,048
<i>Частота хронизации болевого синдрома, абс. (%)</i>			
Боль через три месяца	4 (6,8)	10 (14,3)	0,044
<i>RM24, среднее значение ± стандартное отклонение, баллы</i>			
Исходно	12,4 ± 2,8	11,6 ± 2,1	0,125
10 дней (р исходно/10 дней)	6,0 ± 3,2 (0,033)	7,1 ± 2,4 (0,031)	0,102
20 дней (р исходно/20 дней)	3,4 ± 1,2 (0,027)	3,2 ± 1,5 (0,032)	0,098
30 дней (р исходно/30 дней)	1,5 ± 1,0 (0,020)	2,1 ± 1,2 (0,022)	0,085

Хронизация болевого синдрома достоверно чаще наблюдалась у больных, принимавших мелоксикам (n = 10), по сравнению с пациентами, получавшими ацеклофенак (n = 4) (p = 0,044) (рис. 2).

В обеих группах зафиксированы случаи неэффективности лечения: один (1,1%) в группе ацеклофенака и два (2,8%) в группе мелоксикама (снижение по шкале NRS < 20%). Эти больные получали НПВП в течение 10–20 суток и отказались от дальнейшего приема препаратов, что послужило поводом к исключению их из исследования. В дальнейшем эти пациенты были направлены на углубленное обследование и подбор индивидуальной терапии.

Безопасность лечения

За период наблюдения НЯВЛ отмечены у 35 (22,1%) пациентов, причем в первой группе у трех (3,3%) больных возникшие нежелательные явления стали причиной отказа от дальнейшего лечения, во второй группе таких больных оказалось пять (6,7%) (p = 0,299). Ни одного серьезного нежелательного явления не отмечено. Наиболее часто встречались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы – по 17 (10,8%) случаев (табл. 3).

Относительный риск развития НЯВЛ (любого вида) в первой группе (здесь и далее эта группа считалась референтной) составил 1,57 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,88–2,80) (различия недостоверны, p = 0,175) (табл. 4, рис. 3).

НЯВЛ со стороны желудочно-кишечного тракта. В первой группе боль в животе, диспепсия, диарея наблюдались у десяти (11,4%) пациентов, в то время как во второй группе – у семи (10%). Относительный риск развития НЯВЛ со стороны желудочно-кишечного тракта во второй группе составил 0,80 (95% ДИ 0,32–1,99) (различия не достоверны, p = 0,633) (см. табл. 4).

НЯВЛ со стороны сердечно-сосудистой системы. За все время



наблюдения выявлено два варианта НЯВЛ этой категории – повышение артериального давления и появление периферических отеков. При этом повышение артериального давления достоверно чаще отмечалось во второй группе – у семи (10%) больных (в первой группе – у одного (1,1%) больного) ($p = 0,039$). Относительный риск развития НЯВЛ со стороны сердечно-сосудистой системы во второй группе составил 3,02 (95% ДИ 1,12–8,16) (различия достоверны, $p = 0,029$) (см. табл. 4).

НЯВЛ со стороны кожи и кожных придатков. Зарегистрирован всего один (1,1%) случай аллергического дерматита за весь период лечения в первой группе ($p = 0,591$). Относительный риск развития НЯВЛ со стороны кожи и кожных придатков во второй группе составил 0,42 (95% ДИ 0,02–10,10) (различия недостоверны, $p = 0,591$) (см. табл. 4).

Анализ результатов электрокардиографии, а также ряда параметров крови (общеклинический анализ, биохимический анализ – уровень аланинаминотрансферазы, глюкозы, мочевины, креатинина, калия, натрия, общего билирубина, креатинфосфокиназы, общего холестерина) никаких значимых отклонений в обеих группах не выявил. К моменту окончания терапии у четырех (8,3%) пациентов первой группы и пяти (10,6%) пациентов второй группы зафиксировано незначительное повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови (на $10,5 \pm 3,4$ и $8,9 \pm 4,7$ Ед/л соответственно) (различия между группами не достоверны, $p = 0,135$).

Обсуждение результатов

В настоящем открытом наблюдательном исследовании изучены клиническая эффективность и безопасность применения двух препаратов: ацеклофенака и мелоксикама – в лечении пациентов с острой болью в нижней части спины (М.54).

Выбор лекарственных средств не был случайным – они занимают лидирующее место на фарма-

цевтическом рынке Российской Федерации и позиционируются как препараты, обладающие умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 (золотая середина).

Ацеклофенак (Аэртал®) представляет собой производное фенил-ацетиловой кислоты, то есть близок по строению к диклофенаку. Однако гидроксильная группа в молекуле диклофенака была заменена на карбоксильную у ацеклофенака, что существенно изменило фармакологические свойства препарата. По данным S. Saraf, коэффициент селективности для ацеклофенака составляет 26 [19]. Клинические и эпидемиологические исследования показали, что препарат характеризуется хорошей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [20]. Достоинство ацеклофенака – высокая биодоступность, близкая к 100%. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 75–180 минут после приема внутрь, при этом прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на его степень. Важная особенность ацеклофенака для клинической практики – способность проникать в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от содержания в плазме крови. Помимо основного фармакологического эффекта (блокада ЦОГ) ацеклофенак влияет на синтез

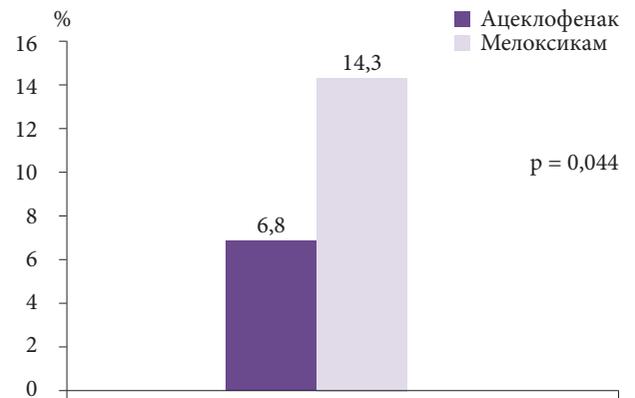


Рис. 2. Частота хронизации болевого синдрома в группах через три месяца от начала терапии

важнейших цитокинов, таких как интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли. Кроме того, ацеклофенак способен подавлять процесс ассоциированной с интерлейкином 1 активации металлопротеиназ, что наряду с другими факторами обуславливает его положительное воздействие на синтез протеогликанов суставного хряща [21]. В ряде исследований установлено, что ацеклофенак не только не разрушал хрящ (что свойственно для ибупрофена, индометацина, диклофенака), но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани [22, 23]. Рекомендуемая доза препарата – 100 мг два раза в сутки (утром и вечером). Мелоксикам представляет собой производное эноловой кислоты с большим периодом полувыведе-

Таблица 3. Частота и стратификация нежелательных явлений, возникших в процессе лечения, абс. (%)

Параметр	Ацеклофенак 200 мг/сут (n = 88)	Мелоксикам 15 мг/сут (n = 70)	p
Серьезные нежелательные явления (общее количество)	0	0	–
Нежелательные явления (общее количество)	16 (18,1)	19 (27,1)	0,175
<i>Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Боль в животе	6 (6,8)	4 (5,7)	0,777
Диспепсия	3 (3,4)	2 (2,9)	0,844
Диарея	1 (1,1)	1 (1,4)	0,870
<i>Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы</i>			
Повышение артериального давления	1 (1,1)	7 (10,0)	0,039
Отечность	4 (4,5)	5 (7,1)	0,487
<i>Нежелательные явления со стороны кожи и кожных придатков</i>			
Кожная сыпь	1 (1,1)	0 (0)	0,591



ния: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг достигается через пять-шесть часов, период полувыведения составляет 20–24 часа, поэтому препарат назначают однократно по 7,5 или 15 мг/сут [24]. Около 77% всех продаваемых упаковок приходится на максимальную дозировку – 15 мг [25].

Структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов, мелоксикам вступает в контакт с верхней, а не с боковой частью канала ЦОГ-2. Он практически полностью связывается с белками плазмы (99,5%), а его концентрация в синовиальной жидкости составляет 45–57% от концентрации в плазме [26]. Коэффициент селективности для мелоксикама равен 18 [27], средний процент *in vivo* ингибирования ЦОГ-2 – 77,5%, а ЦОГ-1 – 53% [28].

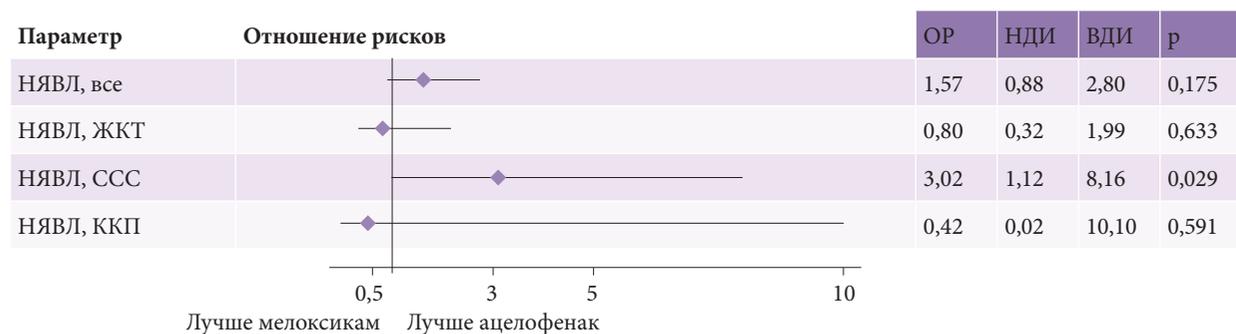
Эффективность мелоксикама при лечении больных остеоартрозом сопоставима с таковой ряда традиционных НПВП (диклофенака, пироксикама) [29]. Мелоксикам, вероятно, обладает более благоприятным профилем воздействия на желудочно-кишечный тракт по сравнению с диклофенаком и пироксикамом. Однако однозначно утверждать это некорректно, поскольку такое представление о влиянии мелоксикама на желудочно-кишечный тракт появилось после завершения двух крупных кратковременных (28 дней) исследований – MELISSA и SELECT, где препарат использовался в редкой для него низкой дозе 7,5 мг/сут.

Наше прямое сравнительное исследование – первое в своем роде, где была предпринята попытка оценить эффективность и безопасность кратковремен-

ного применения ацеклофенака и мелоксикама в лечении пациентов с вертеброгенной дорсалгией. Помимо кратности приема препараты отличались формой выпуска: ацеклофенак применялся в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, а мелоксикам – в виде таблеток. Исследуемая когорта больных характеризовалась гетерогенностью по возрасту, коморбидным заболеваниям и приему сопутствующих препаратов. Тем не менее удалось рандомизировать пациентов на две группы без достоверных различий в отношении факторов, которые могли бы прямо или косвенно повлиять на исход исследования.

Анализ эффективности

Оба препарата продемонстрировали достаточную эффективность, выражающуюся в снижении интенсивности болевого синдрома



Примечание. ВДИ – верхний доверительный интервал; НДИ – нижний доверительный интервал; НЯВЛ, все – нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (общее количество); НЯВЛ, ЖКТ – нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта; НЯВЛ, ККП – нежелательные явления со стороны кожи и кожных придатков; НЯВЛ, ССС – нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы; ОР – относительный риск.

Рис. 3. Относительный риск развития нежелательных явлений

Таблица 4. Относительный риск развития побочных эффектов с 95%-ным доверительным интервалом (группа ацеклофенака считалась референтной), абс. (%)

Параметр	Ацеклофенак 200 мг/сут (n = 88)	Мелоксикам 15 мг/сут (n = 70)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Нежелательные явления (общее количество)	16 (18,2)	19 (27,1)	1,57 (0,88–2,80)	0,175
Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта	10 (11,4)	7 (10,0)	0,80 (0,32–1,99)	0,633
Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы	5 (5,7)	12 (17,1)	3,02 (1,12–8,16)	0,029
Нежелательные явления со стороны кожи и кожных придатков	1 (1,1)	0 (0)	0,42 (0,02–10,10)	0,591



и улучшении повседневной активности у большинства пациентов. Анализ изменений данных по шкале NRS показал, что достоверное снижение интенсивности боли уже к десятым суткам лечения отмечалось в обеих группах, эта тенденция сохранилась и в дальнейшем.

Ацеклофенак в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь ожидаемо гораздо раньше оказывал противовоспалительный эффект по сравнению с мелоксикамом в виде таблеток (NRS через два часа, $p = 0,043$). Это важный аспект в лечении пациентов с болевым синдромом, поскольку наличие боли требует ее незамедлительного купирования, а быстрый эффект значительно повышает комплаентность [30]. Сходная ситуация наблюдалась также при оценке результатов опросника RM24 – достоверное улучшение через десять суток терапии по сравнению с исходными баллами и сохраняющейся положительной динамикой в дальнейшем. Большинство пациентов (44,3% в группе ацеклофенака и 40% в группе мелоксикама) принимали НПВП только в течение десяти дней – этого оказалось достаточно для излечения.

Тем не менее, несмотря на терапию, у части больных достичь клинического эффекта не удалось: наблюдалось четыре (6,8%) случая хронизации болевого синдрома в первой группе и десять (14,3%) – во второй (разница достоверна, $p = 0,044$). Следует отметить, что 12 (85,7%) пациентов (трое больных в первой группе и девять во второй), у которых был диагностирован хронический болевой синдром, изначально страдали депрессией/тревожным расстройством и принимали препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Вероятно, именно этот факт стал определяющим в появлении достоверного различия между группами.

В настоящее время анализ особенностей взаимодействия НПВП

и СИОЗС – одно из приоритетных направлений в исследованиях в области психиатрии по нескольким причинам. Во-первых, воспалительный процесс в организме рассматривается рядом авторов как этиологический фактор [31] или фактор риска [32] развития депрессии. Во-вторых, назначение НПВП пациентам, которые уже принимают СИОЗС, может существенно изменить течение имеющихся аффективных расстройств [33]. Согласно данным литературы, результаты сочетанного приема НПВП и СИОЗС весьма противоречивы. В некоторых работах показано, что ацетилсалициловая кислота и целекоксиб обладают прямым антидепрессивным эффектом [34, 35]. Другие исследования свидетельствуют о том, что НПВП и парацетамол снижают эффективность СИОЗС, в частности циталопрама [36]. И, наконец, высказываются мнения о том, что прием НПВП не влияет на эффективность СИОЗС у пациентов с аффективными нарушениями [37]. При этом общепризнано, что СИОЗС потенцируют риск возникновения ассоциированных с приемом НПВП серьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [38, 39]. В то же время к одним из важнейших модифицируемых факторов риска хронизации боли в спине относятся именно психологические факторы: стресс, тревожное расстройство, депрессия и т.д. [40].

Таким образом, полученная в нашем исследовании достоверно более высокая частота хронизации вертеброгенной дорсалгии на фоне приема мелоксикама, возможно, объясняется его способностью снижать эффективность СИОЗС. Наиболее вероятно имеет место периферическое взаимодействие НПВП и СИОЗС (в том числе блокада транспортных белков), поскольку мелоксикам не так легко проникает через гематоэнцефалический барьер [41], чтобы создавать достаточную концентрацию в моз-

говой ткани для возникновения подобного клинического эффекта.

Анализ безопасности

Как ацеклофенак, так и мелоксикам продемонстрировали хорошую переносимость: серьезные нежелательные явления отсутствовали, а общее количество нежелательных явлений в первой группе составило 16 (18,1%) случаев, а во второй группе – 19 (27,1%) ($p = 0,175$). За весь период исследования наблюдались три типа нежелательных явлений – со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, боль в животе, диарея), сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления, отеки) и кожи и кожных придатков (кожная сыпь). Достоверных различий по относительному риску возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также кожи и кожных придатков в группах не зарегистрировано (ОР 0,80, 95% ДИ 0,32–1,99, $p = 0,633$ и ОР 0,42, 95% ДИ 0,02–10,10, $p = 0,591$ соответственно). По причине выраженности нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта три (3,3%) пациента в первой группе и пять (6,7%) больных во второй группе приняли решение отказаться от дальнейшего приема НПВП ($p = 0,299$).

При анализе структуры нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы определен их достоверно более высокий относительный риск возникновения (ОР 3,02, 95% ДИ 1,12–8,16, $p = 0,029$) в первой группе, причем он реализован преимущественно за счет повышения артериального давления ($p = 0,039$). В настоящее время очевидно, что все НПВП способны в той или иной степени повышать артериальное давление [42]. Согласно метаанализу С. Chan и соавт., в большей степени это характерно для коксибов (ОР по сравнению с плацебо 1,49, $p = 0,04$, по сравнению с неселективными НПВП – 1,12, $p = 0,23$) [43]. При этом влияние коксибов

Неврология



на артериальное давление неодинаково – наиболее оно выражено у рофекоксиба и эторикоксиба. Таким образом, именно влияние на ЦОГ-2 главным образом «ответственно» за данный тип нежелательных явлений. Основными патогенетическими механизмами при этом служат:

- 1) задержка в организме ионов натрия и соответственно воды;
- 2) уменьшение образования в сосудистой стенке естественного вазодилатора простаглицина;
- 3) ослабление эффекта ряда антигипертензивных препаратов [44].

Последний механизм, вероятно, один из самых важных, поскольку, например, в метаанализе A.G. Johnson и соавт. достоверное повышение артериального давления на фоне приема НПВП наблюдалось именно у пациентов с артериальной гипертензией, у которых ранее медикаментозно была достигнута нормотензия [44]. При этом степень ослабления эффекта различных антигипертензивных препаратов при одновременном приеме НПВП сильно варьируется. Она наиболее значима при использовании бета-блокаторов и лекарственных средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [45]. Это обусловлено тем, что в нормальных условиях при приеме НПВП происходит снижение синтеза ренина в качестве компенсации за задержку в организме ионов натрия и воды, а также вследствие прямого ингибирования ЦОГ-2. В том случае, когда ренин-ангиотензин-альдостероновая система хронически «подавлена» использованием соответствующих антигипертензивных препаратов, указанный выше компенсаторный механизм

неэффективен, что приводит к увеличению артериального давления [46].

Кроме того, важный фактор, определяющий частоту и выраженность нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, – период полувыведения НПВП. Полагают, что при коротком периоде полувыведения у ряда НПВП, обладающих значительным потенциалом ингибирования ЦОГ-2, активность последней в период между приемом препаратов частично восстанавливается, что может способствовать меньшей частоте и выраженности нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и реноваскулярной систем [47]. Таким образом, более высокий относительный риск повышения артериального давления и соответственно нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы может объясняться более длительным по сравнению с ацеклофенаком периодом полувыведения мелоксикама и использованием данного препарата в максимальной дозе – 15 мг/сут, что индуцирует более стойкое блокирование ЦОГ-2. В этой связи в исследовании ожидалось более выраженное противоболевое действие мелоксикама по сравнению с ацеклофенаком, но этого не произошло, на наш взгляд, из-за лучшей способности ацеклофенака проникать в синовиальную жидкость. Поскольку при вертеброгенной дорсалгии один из важнейших источников боли – фасеточные суставы [48], то по противоболевой эффективности ацеклофенак не уступал мелоксикаму.

При анализе результатов электрокардиографии, а также большинства параметров крови ни-

каких значимых отклонений в обеих группах не получено. У части больных наблюдалась гиперферментемия (повышение аланинаминотрансферазы), выраженность которой достоверно не отличалась между группами ($p = 0,135$) и не привела к отмене НПВП.

Заключение

Кратковременное (до 30 суток) применение ацеклофенака (препарат Аэртал®) 200 мг/сут и мелоксикама 15 мг/сут эффективно и относительно безопасно при вертеброгенной дорсалгии. Оба препарата достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома (по шкале NRS) и увеличивают повседневную активность пациентов (в соответствии с опросником RM24) уже к десятым суткам лечения, при этом достоверных различий между группами не обнаружено.

Аэртал® в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь оказывает более быстрый противоболевой эффект по сравнению с мелоксикамом в виде таблеток и реже приводит к хронизации боли. Последний факт, наиболее вероятно, объясняется ингибирующим воздействием мелоксикама на эффективность действия СИОЗС.

Оба препарата обладают сравнимым благоприятным профилем переносимости, за исключением более высокого относительного риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления) на фоне приема мелоксикама, что связано, по всей вероятности, с более длительным по сравнению с ацеклофенаком периодом полувыведения препарата. *

Литература

1. Balagué F, Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9814. P. 482–491.
2. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain // *Neurol. Clin*. 2007. Vol. 25. № 2. P. 353–371.
3. Miki K., Ikemoto T., Hayashi K. et al. Randomized open-label non-inferiority trial of acetaminophen or loxoprofen for patients with acute low back pain // *J. Orthop. Sci*. 2018. Vol. 23. № 3. P. 483–487.
4. Koes B.W., Backes D., Bindels P.J. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options // *Expert Opin. Pharmacother*. 2018. Vol. 19. № 6. P. 537–545.



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



Russian
Pharma
Awards



Таблетки



Крем



Порошок
для приготовления
суспензии



Оригинальный ацеклофенак¹ с широкой
линейкой форм выпуска²



Выбор врачей №1 среди НПВС по эффективности
применения и ЖКТ-безопасности³



Высокая приверженность пациентов
к терапии⁴



ГЕДЕОН РИХТЕР

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии.

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru



5. Deyo R.A., Gray D.T., Kreuter W. et al. United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions // *Spine*. 2005. Vol. 30. № 12. P. 1441–1445.
6. Deyo R.A., Smith D.H., Johnson E.S. et al. Opioids for back pain patients: primary care prescribing patterns and use of services // *J. Am. Board Fam. Med.* 2011. Vol. 24. № 6. P. 717–727.
7. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 2. CD012087.
8. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 821–847.
9. Hunter T.S., Robison C., Gerbino P.P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection // *Am. J. Manag. Care.* 2015. Vol. 21. № 7. Suppl. P. 139–147.
10. Hinz B., Renner B., Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors a critical appraisal // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. № 10. P. 552–560.
11. Schwartz J.I., Dallob A.L., Larson P.J. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 745–754.
12. Liuni A., Luca M.C., Gori T., Parker J.D. Rosuvastatin prevents conduit artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion by a cyclooxygenase-2-dependent mechanism // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 10. P. 1002–1006.
13. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 5. P. 490–496.
14. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S2.
15. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population // *Scand. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. № 8. P. 923–932.
16. Jensen M.P., Karoly P., Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods // *Pain.* 1986. Vol. 27. № 1. P. 117–126.
17. Farrar J.T., Young J.P., LaMoreaux L. et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale // *Pain.* 2001. Vol. 94. № 2. P. 149–158.
18. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991. P. 124.
19. Saraf S. Aceclofenac: a potent non-steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews // *Latest Rev.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 119–124.
20. Насонова В.А. Ацеклофенак (Аэртал) в ревматологической практике // *Терапевтический архив*. 2005. Т. 77. № 5. С. 87–90.
21. Reginster J., Paul I., Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? // *Rev. Med. Liege.* 2001. Vol. 56. № 7. P. 484–488.
22. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.
23. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages // *Z. Rheumatol.* 1999. Vol. 58. № 3. P. 125–129.
24. Haskisson E.C., Ghozlan R., Kurthen R. et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1996. Vol. 35. Suppl. 1. P. 29–34.
25. Grosser T., Smyth E., FitzGerald G.A. Anti-inflammatory, antipyretic and analgesic agents; pharmacotherapy of gout // *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* / ed. by L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
26. Lapisque F., Vergne P., Jouzeau J.I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclooxygenase inhibition in synovial cells // *Clin. Pharmacokinet.* 2000. Vol. 39. № 5. P. 369–382.
27. Patrono C., Patrignani P., García Rodríguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readouts // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. № 1. P. 7–13.
28. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 40. № 10. P. 1109–1120.
29. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The meloxicam osteoarthritis investigators // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 19. P. 2947–2954.
30. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т. 27. № 5. С. 10–18.
31. Benros M.E., Waltoft B.L., Nordentoft M. et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70. № 8. P. 812–820.
32. Wiium-Andersen M.K., Ørsted D.D., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70. № 2. P. 176–184.
33. Köhler O., Benros M.E., Nordentoft M. et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71. № 12. P. 1381–1391.
34. Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P. et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 21. № 4. P. 227–231.
35. Na K.S., Lee K.J., Lee J.S. et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2014. Vol. 48. P. 79–85.
36. Warner-Schmidt J.L., Vanover K.E., Chen E.Y. et al. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake in-



- hibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. № 22. P. 9262–9267.
37. Uher R., Carver S., Power R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and efficacy of antidepressants in major depressive disorder // Psychol. Med. 2012. Vol. 42. № 10. P. 2027–2035.
38. De Abajo F.J., García-Rodríguez L.A. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents // Arch. Gen. Psychiatry. 2008. Vol. 65. № 7. P. 795–803.
39. Schjerning Olsen A.M., Fosbøl E.L., Lindhardsen J. et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study // Circulation. 2011. Vol. 123. № 20. P. 2226–2235.
40. Kindler L.L., Jones K.D., Perrin N. et al. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain // J. Pain. 2010. Vol. 11. № 12. P. 1320–1328.
41. Novakova I., Subileau E.A., Toegel S. et al. Transport rankings of non-steroidal anti-inflammatory drugs across blood-brain barrier in vitro models // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. № 1. ID e86806.
42. Varga Z., Sabzwari S., Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue // Cureus. 2017. Vol. 9. № 4. ID e1144.
43. Chan C.C., Reid C.M., Aw T.J. et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 12. P. 2332–2341.
44. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. № 4. P. 289–300.
45. Whelton A., White W.B., Bello A.E. et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients over 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. № 9. P. 959–963.
46. Morgan T.O., Anderson A., Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril // Am. J. Hypertens. 2000. Vol. 13. № 11. P. 1161–1167.
47. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contribute to tolerability // Curr. Med. Res. Opin. 2007. Vol. 23. № 12. P. 2985–2995.
48. Alexander C.E., Dulebohn S.C. Lumbosacral facet syndrome // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441906.

Study CAMELLIA: Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of Aceclofenac and Meloxicam Short-Term Use in Patients with Vertebrogenic Dorsalgia

I.N. Samartsev¹, S.A. Zhivolupov¹, R.Z. Nazhmudinov², Ye.V. Yakovlev³

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

² Elizabethan Hospital, Saint Petersburg

³ Medical Center of JSC 'Admiralty Shipyards', Saint Petersburg

Contact person: Igor Nikolayevich Samartsev, alpinaigor@mail.ru

Purpose. Evaluation of clinical efficacy and safety of application of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs having moderate selectivity for cyclooxygenase 2 aceclofenac and meloxicam in the treatment of patients with acute vertebrogenic dorsalgia.

Material and methods. 158 patients with vertebrogenic dorsalgia (non-specific pain in the lower back) (code M.54 according to the International Classification of Diseases of the 10th revision) were randomized into two groups: the first received aceclofenac (Airtal[®]) 200 mg/day, the second received meloxicam 15 mg/day. The duration of administration was determined individually depending on the clinical course of the disease. The effectiveness of therapy was analyzed using a Numerical Rating Scale (NRS), Roland-Morris Disability Questionnaire (RM24), the frequency of pain syndrome chronization. The safety assessment was carried out by monitoring adverse events.

Results. Both drugs significantly ($p < 0.05$) reduced the manifestation of pain syndrome (on the NRS) and increased the daily activity of patients (in accordance with the RM24) by the tenth day of treatment, with no significant differences in this respect between the groups. Aceclofenac had more rapid analgesic effect ($p = 0.043$) in comparison with meloxicam, and less frequently resulted in chronic pain ($p = 0.044$). Both drugs had comparable favorable tolerability profile, with the exception of higher relative risk of adverse events from the cardiovascular system in meloxicam (HR 3.02, 95% CI: 1.12–8.16, $p = 0.029$), mainly due to increased blood pressure ($p = 0.039$).

Summary. Short-term (up to 30 days) use of aceclofenac (Airtal[®]) and meloxicam is effective and relatively safe in the treatment of patients with vertebrogenic dorsalgia. There are significant differences between the drugs in a number of parameters (more fast speed of analgesia development in the case of aceclofenac and higher frequency of chronic pain syndrome in meloxicam) and tolerability (higher relative risk of adverse events from the cardiovascular system meloxicam) that requires clarification in further studies.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, meloxicam, vertebrogenic dorsalgia, comparative study, Airtal

Неврология



Методы интервенционной медицины в лечении неспецифической люмбоишалгии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения

А.В. Кавелина, А.И. Исайкин, М.А. Иванова

Адрес для переписки: Алексей Иванович Исайкин, alexisa68@mail.ru

Группа пациентов с неспецифической болью в спине неоднородна, что требует дифференцированного подхода к лечению. Одним из наиболее частых источников боли при неспецифической люмбоишалгии является крестцово-подвздошное сочленение (КПС). Три и более положительных провокационных теста позволяют диагностировать боль в КПС с достаточной точностью. Золотым стандартом диагностики признаны диагностические блокады с местными анестетиками. Лечение начинают в соответствии с общими принципами, изложенными в международных руководствах по ведению пациентов с неспецифической болью в спине. Наиболее предпочтителен мультимодальный подход. Из медикаментозных препаратов приоритет имеют нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе мелоксикам. В статье представлены результаты исследования, выполненного с целью определения основного источника боли при неспецифической люмбоишалгии для дальнейшего лечения с использованием малоинвазивных манипуляций, оценкой их эффективности и безопасности. Был обследован 51 пациент (36 женщин и 15 мужчин, средний возраст $56,4 \pm 2,1$ года) с дисфункцией КПС. Первая группа получала консервативное лечение – периартикулярные блокады с местными анестетиками и глюкокортикостероидами. Вторая группа пролечена в условиях нейрохирургического отделения методом радиочастотной денервации КПС. Дифференцированный подход в оценке основного источника боли при хронической люмбоишалгии, обусловленной дисфункцией КПС, с проведением нейроортопедического обследования, подтверждением диагноза периартикулярной блокадой и таргетным воздействием с помощью методов интервенционной медицины обеспечил хороший результат, который согласуется с данными литературы: уменьшение болевого синдрома, повышение трудоспособности, качества жизни и психоэмоционального статуса.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, крестцово-подвздошное сочленение, периартикулярная блокада, радиочастотная денервация, нестероидные противовоспалительные препараты, Мовалис

Введение

В настоящее время боль в спине принято рассматривать в рамках предложенной G. Waddell в 1987 г. биопсихосоциальной модели, в которой выделяют биологическую (анатомические источники боли), а также психологическую и социальную (способствуют возникновению и поддержанию боли) составляющие. В соответствии с современной классификацией – диагностической триадой боли в спине подразделяются:

- 1) на неспецифические (скелетно-мышечные);
- 2) связанные с серьезной патологией (опухольями, травмами, инфекциями и др.);
- 3) вызванные компрессионной радикулопатией.

Наиболее часто (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная, механическая) боль [1–4]. Группа пациентов с неспецифической болью в спине неоднородна, что определяет необходимость в дифференцированном поэтапном лечении с учетом основного патогенетического механизма (ноцицептивного, невропатического или психогенного) [5–8].

Применение диагностической триады для установления биологической составляющей боли в спине достаточно для врача общей практики. Однако в условиях специализированного отделения у пациентов с затянувшимся и рецидивирующим болевым



синдромом определение основного источника боли – принципиальная задача для выбора тактики лечения с использованием блокад, мануальной терапии, а при необходимости нейрохирургического вмешательства.

Согласно данным, полученным с помощью малоинвазивных диагностических процедур, неспецифическая боль в 25–42% случаев имела дискогенную природу, в 18–45% – фасеточный характер и в 15–30% случаев боль локализовалась в крестцово-подвздошном сочленении (КПС), при этом мышечный фактор не упоминался [9, 10]. Таким образом, КПС – один из наиболее частых источников боли при неспецифической люмбаишалгии [11].

На базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова проведено исследование с целью определения основного источника боли при неспецифической люмбаишалгии/люмбаишалгии для дальнейшей терапии с использованием малоинвазивных манипуляций, оценкой их эффективности и безопасности.

Материал и методы

Был обследован и пролечен 51 пациент, у которого основным источником боли при неспецифической люмбаишалгии/люмбаишалгии была дисфункция КПС, из них 36 женщин и 15 мужчин (средний возраст $56,4 \pm 2,1$ года). Пациенты разделены на две группы. Пациенты первой группы получали консервативное лечение – периартикулярные блокады с местными анестетиками и глюкокортикостероидами. Пациентам второй группы в условиях нейрохирургического отделения выполнена радиочастотная денервация КПС.

Основной источник боли устанавливался с помощью нейроортопедического обследования, проводимого независимо двумя экспертами. Клинические тесты подтверждались данными нейровизуализации и диагностическими блокадами (диагностически значимым считалось уменьшение

боли на 70%). В исследование не включались пациенты со специфической болью в спине, корешковыми синдромами, широко распространенной болью в спине, фибромиалгией.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), степени нарушения жизнедеятельности – опросник Освестри (Oswestry Disability Index – ODI). Для выявления сопутствующих тревожных и/или депрессивных расстройств применяли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), выявления и оценки невропатического компонента боли – Диагностический вопросник невропатической боли (Douleur Neuropathique 4 Questions – DN4). Качество жизни определялось по Краткой форме оценки здоровья (12-Item Short-Form Health Survey – SF-12). Состояние пациентов наблюдалось в динамике: повторная оценка перечисленных показателей осуществлялась через три месяца после лечения. Кроме того, с помощью Шкалы риска хронизации боли (Keele STarT Back Screening Tool – SBST) оценивался риск неблагоприятного исхода для выбора последующей тактики лечения уже на ранних стадиях заболевания. Полученные данные статистически обрабатывались в программе SPSS Statistics V22, рассчитывались средние показатели, параметрический парный t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна – Уитни, проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена.

Результаты

В целом средний уровень боли по ВАШ при поступлении составил $6,7 \pm 0,24$ см, через три месяца после курса лечения он достоверно уменьшился до $3,6 \pm 0,36$ см ($p < 0,0001$). В 71% случаев через три месяца отмечалось уменьшение боли на 50% и более. Невропатический компонент

боли по шкале DN4 (свыше 4 баллов) имел место в среднем у 29,4% пациентов в отсутствие клинических признаков радикулопатии. Показатель нетрудоспособности по ODI после лечения снизился с $42,94 \pm 2,50$ до $28,98 \pm 3,03$ балла ($p < 0,001$). Уровень тревоги по шкале HADS до лечения в среднем составил $7,3 \pm 0,58$ балла, а депрессии – $6,0 \pm 0,48$ балла, причём тревога/депрессия субклинического и клинического уровня обнаруживалась у 47% респондентов. Изначально у пациентов были снижены и физический ($33,36 \pm 1,17$ балла), и психологический ($41,95 \pm 1,40$ балла) аспекты качества жизни по шкале SF-12. Согласно SBST, высокий риск хронизации наблюдался в 29,4% случаев, средний – в 39,6%, низкий – в 31% случаев. Проведенный анализ выявил статистически достоверную выраженную положительную корреляцию риска хронизации боли по SBST и степени нарушения жизнедеятельности по ODI (коэффициент корреляции Спирмена $0,685$, $p < 0,01$) и отрицательную корреляцию с параметрами качества жизни по SF-12 (коэффициент корреляции Спирмена $-0,553$, $p < 0,01$), как физической, так и психологической составляющей (коэффициент корреляции Спирмена $-0,600$, $p < 0,01$).

Пациентам первой группы (32 пациента, из них 23 женщины и девять мужчин, средний возраст $51,75 \pm 2,6$ года) выполнялись периартикулярные блокады КПС раствором местного анестетика и глюкокортикостероида. Выраженность боли по ВАШ статистически значимо уменьшилась после лечения в среднем на 61,4%, при этом у 80% пациентов через три месяца боль уменьшилась на 50% и более. 21,8% пациентов испытывали невропатическую боль (по шкале DN4). После лечения уровень тревожности достоверно снизился на 35%, депрессии – на 39,7%. Степень нарушения трудоспособности по ODI достоверно уменьшилась на 43%



Таблица 1. Динамика показателей (выраженность боли и тревожно-депрессивных нарушений, уровень трудоспособности, качество жизни) у пациентов обеих групп до и после лечения, баллы

Показатель	Группа 1 (n = 32) Блокады		Группа 2 (n = 19) Радиочастотная денервация	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выраженность боли по ВАШ	6,75 ± 0,30	2,60 ± 0,31 ¹	6,6 ± 0,42	5,03 ± 0,59 ⁴
Уровень тревоги по HADS	6,70 ± 0,76	4,30 ± 0,63 ¹	8,3 ± 0,96	4,4 ± 0,86 ²
Уровень депрессии по HADS	5,40 ± 0,55	3,23 ± 0,55 ²	7,3 ± 0,81 ³	3,4 ± 0,73 ¹
Уровень трудоспособности по ODI	37,53 ± 3,40	21,50 ± 2,51 ¹	52,04 ± 2,80 ³	40,9 ± 5,80 ⁴
Качество жизни. Физический компонент по SF-12	35,31 ± 1,60	41,67 ± 1,80 ²	30,08 ± 1,31 ³	34,44 ± 3,20
Качество жизни. Психологический компонент по SF-12	42,02 ± 2,02	45,6 ± 2,02 ²	42,4 ± 2,02	45,92 ± 2,03 ⁴

¹ Различия до и после лечения статистически достоверны, $p < 0,001$.

² Различия до и после лечения статистически достоверны, $p < 0,01$.

³ Различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$.

⁴ Различия до и после лечения статистически достоверны, $p < 0,05$.

($p < 0,001$). Улучшились показатели качества жизни (по SF-12): физическая составляющая – на 23% ($p < 0,001$), психологическая – на 8,5% ($p < 0,01$).

Пациентам второй группы (19 пациентов, из них 13 женщин и шесть мужчин, средний возраст 64,1 ± 2,8 года) выполнена радиочастотная денервация КПС. Невропатическими болями страдали 40,1% больных. Уровень боли после лечения по ВАШ уменьшился на 23% ($p < 0,05$). Через три месяца снижение боли по ВАШ на 50% и более от исходного уровня отметили 46% пациентов. После лечения уровень тревожности достоверно снизился на 46%, депрессии – на 53,4%. Степень нарушения жизнедеятельности после лечения достоверно уменьшилась на 22% ($p < 0,05$). Не было отмечено статистически достоверного улучшения физической составляющей качества жизни ($p = 0,174$). Психологическая составляющая улучшилась на 8,3% ($p < 0,05$) (табл. 1).

По некоторым параметрам группы статистически достоверно отличались ($p < 0,05$). Так, во второй группе были достоверно выше средний возраст, уровень депрессии, степень нарушения жизнедеятельности, частота обнаружения невропатической боли и хуже физическая составляющая качества жизни.

Обсуждение

В нашем исследовании наиболее частым источником боли при неспецифической люмбаишалгии было КПС – 42%, в 23% – фасеточные суставы, в 17% – патология диска. Полученные данные согласуются с результатами M.J. DePalma и соавт. 2012 г. о преобладании патологии КПС в старших возрастных категориях [9, 10]. КПС – своеобразный сустав: частично типичный синовиальный (диартроз – передние 30–50% сочленения), а частично неподвижный хрящевой синостоз. Основная функция КПС опорная: поддержка верхней части тела и уменьшение нагрузки при ходьбе. Объем движений в КПС ограничен, оно укреплено связками: передней и задней крестцово-подвздошными, крестцово-остистой, крестцово-бугорной и межостистой. Связки ограничивают движение в суставе при ходьбе. КПС взаимодействует с мышцами и фасциями, в том числе грудопоясничной фасцией, большой ягодичной, грушевидной мышцами и широчайшей мышцей спины [12]. По мнению W. King и соавт., правильнее говорить не о КПС, а о крестцово-подвздошном комплексе, который включает собственно сустав и поддерживающие его связки, при этом каждый из элементов может быть источником боли [13].

Иннервация КПС сложна, в иммуногистохимических исследо-

ваниях выявлены ноцицепторы в суставной капсуле, связках и в меньшей степени в субхондральной кости. Предполагается, что повреждение любой из этих структур может вызвать боль. Типичный паттерн боли был изучен в экспериментах на здоровых добровольцах при растяжении капсулы и раздражении связок. Задняя поверхность сустава лучше изучена и выступает в качестве основного объекта интервенционных методов лечения (блокад, денервации). Она иннервируется в основном из дорзальных ветвей корешков S1–S3, иногда имеется дополнительная иннервация от корешков L5 и S4. Иннервация вентральной поверхности сустава сложнее, в большинстве исследований описывается участие вентральных ветвей L5–S2 и, возможно, L4, обсуждается иннервация от ветвей верхнего ягодичного и запирательного нервов [12].

Термин «дисфункция» подразумевает дегенеративные изменения КПС в отсутствие специфических факторов поражения (опухолей, переломов, септического или аутоиммунного воспаления и т.п.). Дисфункция КПС возникает при комбинации неадекватной осевой нагрузки и вращения и характеризуется изменением подвижности в суставе (блокированием сустава или микронестабильностью), что ведет к неадекватному стрессовому распределению нагрузки на окружающие ткани (капсулу, связки, мышцы, кости) [14]. В то же время в исследованиях с применением рентгеновской стереофотографии не установлена связь между развитием болевого синдрома и объемом движения в суставе [15]. Кроме того, КПС может быть зоной отраженной боли при поясничных грыжах диска, заболеваниях органов малого таза (прежде всего гинекологической патологии).

Среди факторов, предрасполагающих к развитию боли в КПС, выделяют возраст (чаще у пожилых лиц и молодых спортсменов), асимметрию длины ног, anomalies строения, походки и биомехани-



ки, сколиоз, длительное напряжение/травмы (например, бег трусцой), беременность, предшествующие операции на позвоночнике (особенно спондилодез). В 40–50% случаев развитие боли связано с конкретным провоцирующим фактором, часто боли в КПС возникают в результате дорожно-транспортных происшествий, падений, после повторяющихся нагрузок и при беременности [16, 17].

При проспективном наблюдении в течение шести месяцев у 70% пациентов, перенесших радиочастотную денервацию фасеточных суставов, развились боли, связанные с дисфункцией КПС. По мнению авторов, это могло быть вызвано недостаточной диагностикой этих состояний или скрытыми причинами боли («дремлющий источник боли») [18].

Для дисфункции КПС типично усиление боли при вставании из положения сидя, наклонах, длительном сидении или стоянии. В заблокированном КПС нарушается подвижность подвздошной кости относительно крестца, что проверяется попеременным надавливанием на крестец и подвздошную кость пациента, лежащего на животе. Характерна болезненность при пальпации КПС с воспроизведением типичного паттерна боли. Не происходит опускания задней верхней ости при поднятии ноги в положении стоя на стороне блока КПС. Симптомов выпадения не наблюдается, пациенты отмечают усиление болевых ощущений при проведении трех или более провокационных тестов на сжатие или растяжение этого сустава [14, 19].

Радиологическое исследование не имеет большой диагностической информативности и показано только при наличии «красных флажков». Ряд методов диагностической визуализации применялся для изучения боли в КПС. Компьютерная томография – быстрый способ диагностики, который считается золотым стандартом выявления

костной патологии. По данным ретроспективного исследования Н. Elgafy и соавт. (n = 112), чувствительность компьютерной томографии составляет лишь 57,5%, а специфичность – 69% при использовании диагностических блокад в качестве стандарта [20]. Радиоизотопное сканирование костей в сравнении с блокадами анестетиками также продемонстрировало низкую чувствительность. С. W. Slipman и соавт. установили 100%-ную специфичность, но только 13%-ную чувствительность для радионуклидного исследования (n = 50) [21]. J. Maigne и соавт. сообщили о 46,1%-ной чувствительности и 89,5%-ной специфичности этого метода (n = 32) [22]. Таким образом, низкие значения чувствительности не позволяют рекомендовать радионуклидные методы исследования для скрининга при боли в КПС. Сообщается, что магнитно-резонансная томография эффективна в обнаружении спондилоартропатий уже на ранней стадии с чувствительностью, превышающей 90%, но не имеющей пользы для диагностики невоспалительных состояний [23]. Стандарт для подтверждения диагноза – блокады с введением малых объемов местных анестетиков. Подтверждением роли КПС в развитии боли служит исчезновение или существенное уменьшение боли (по данным разных авторов, на 50% и более) после блокады сустава растворами местных анестетиков [24].

Согласно данным литературы, среди внутрисуставных причин боли в КПС чаще остальных встречаются дисфункция (артрозо-артрит) и спондилоартропатии [12]. В настоящее исследование не включались пациенты со спондилоартропатией (на основании критериев Berlin). Среди внесуставных источников боли лидируют повреждения связок и мышц, а также энтезопатии. В настоящем исследовании 46% пациентов отмечали появление боли после физической (динамической и статической) нагрузки,

но в большинстве случаев явная причина не установлена.

Односторонняя боль наблюдалась в 86% случаев, что согласуется с литературными данными о, как правило, одностороннем латерализованном характере боли в проекции КПС. Наиболее специфична для поражения КПС так называемая зона Fortin размером приблизительно 3 × 10 см, которая располагается непосредственно снизу от задней верхней подвздошной ости [25].

Дисфункция КПС часто имитирует корешковые поражения. Клинические наблюдения и артрографические исследования на здоровых добровольцах показали, что в 94% случаев болевые ощущения иррадиируют в область ягодич, в 72% случаев – в нижнепоясничную область, в 50% случаев боль распространялась по задней поверхности бедра, включая 28% с иррадиацией боли ниже колена и 12% с иррадиацией до стопы. У 14% пациентов боль распространяется в паховую область, у 6% – в верхние отделы поясничной области, у 2% – в живот [25, 26]. По данным D. Kurosawa и соавт., 46,5% пациентов с дисфункцией КПС (преимущественно верхней части сустава) жаловались на боли, иррадиирующие в пах, что значительно превышало встречаемость паховых болей у пациентов с другими причинами люмбаишалгии [27]. Среди обследованных нами пациентов в 92% случаев отмечались боли, иррадиирующие в ягодичную область, в 68% случаев – распространение боли по задней поверхности бедра, в 41% – по наружной поверхности бедра, в 18% случаев боли отдавали в паховую область и низ живота. В 8% случаев имели место «длинные» боли до уровня голеностопного сустава и пальцев. Вместе с тем четкой корешковой симптоматики не определялось, данные магнитно-резонансной томографии исключали дискорадикулярный конфликт и боли регрессировали после блокады КПС. Каждый пациент был обследован двумя независимыми экспертами, с дальнейшим подтверждением диагноза с помощью



Таблица 2. Провокационные тесты для диагностики дисфункции КПС

Тест	Описание
Тест Патрика, или FABER-тест (Flexion, ABduction, External Rotation)	Сгибание, отведение, наружная ротация бедра, при этом латеральная лодыжка располагается на надколеннике противоположной выпрямленной ноги. Тест считается положительным, если появляется боль в пояснице при приближении колена к поверхности стола
Сопrotивление отведению бедра (Resisted Abduction Test)	Пациент в положении лежа на спине, нога полностью выпрямлена и отведена на 30°, пациент пытается полностью отвести ногу против сопротивления, приложенного к лодыжке. При этом маневре создается нагрузка на верхнюю часть КПС, которая в случае дисфункции провоцирует боль
Тест Йомана (Yeoman's Test)	Пациент в положении лежа на животе, бедро разогнуто, производится ротация бедра. Тест считается положительным, если боль возникает в области задней поверхности КПС
Тест Гэнслена (Gaenslen's Test)	В положении лежа на спине пациент сгибает ногу в коленном и тазобедренном суставе, приводя бедро к туловищу и прижимая поясницу к поверхности стола. Противоположная переразогнутая нога свисает с края стола. Такое положение создает нагрузку на поперечную ось КПС. Тест считается положительным при появлении боли в области крестца
Тест заднего смещения, или Тест нагрузки на бедро (Posterior Shear Test)	Нога согнута в тазобедренном суставе до 90°, бедро приводится к средней линии, оказывается аксиальное усилие по оси бедра. Тест создает поперечную нагрузку на подвздошную кость и вызывает боль у пациентов с дисфункцией
Тест Жиллета (Gillet's Test), или Аист, стоящий на одной ноге	Пациент в положении стоя спиной к врачу, расстояние между стопами 30 см. Пальпируются обе задние верхние подвздошные ости. Пациент встает на одну ногу, сгибая противоположное бедро и приводя колено к груди. При дисфункции КПС, как правило, возникает боль и не происходит ожидаемого смещения задней верхней подвздошной ости вниз относительно остистого отростка второго крестцового позвонка
Боль при пальпации крестцовой борозды	Локализованная чувствительность к пальпации, соответствующая испытываемой пациентом боли
Компрессионный тест, или Тест сжимающей нагрузки на крестец	Пациент в положении лежа на спине. Руки диагноста располагаются на передних верхних подвздошных остях пациента, производится сжимающая нагрузка (в медиальном направлении). Тест можно провести, если пациент в положении лежа на боку, при этом усилие направлено сверху вниз
Дистракционный тест (Gapping Test)	Пациент в положении лежа на спине. Руки диагноста располагаются на передних верхних подвздошных остях пациента, направление усилия – вниз (назад) и латерально (раздвижение)

блокад. Основные тесты приведены в табл. 2 [14].
 Отношение к применению провокационных тестов в диагностике дисфункции КПС неоднозначно. P. Dreyfuss и соавт. отмечали ненадежность истории заболевания и диагностических тестов при боли в КПС, подтвержденной положительным ответом на блокаду в качестве эталонного стандарта [28]. В других исследованиях отмечена информативность батареи провокационных тестов для выявления боли в КПС. В слепом исследовании оценки валидности клинического тестирования M. Laslett и соавт. установили, что три из шести провокационных тестов имели 94%-ную чувствительность и 78%-ную специфичность в прогнозировании положительного ответа на однократную диагностическую блокаду КПС [29]. По данным P. van der Wurff и соавт., чувствительность и специфичность трех положительных из пяти провокационных тестов составили 85 и 79% соответственно (в качестве диагностического стандарта использовалась двойная диагностическая

блокада) [30]. Считается, что для идентификации боли в КПС провокационные тесты надежнее тестов измерения объема движений [30]. Таким образом, наличие трех или более положительных провокационных тестов представляется достаточно чувствительным и специфичным для определения пациентов, которые положительно ответят на диагностические блокады КПС [31]. В настоящее время для оценки информативности тестов в диагностике заболевания применяется коэффициент отношения правдоподобия (Likelihood Ratios, КОП). Положительный КОП, равный +1, имеет недостаточную диагностическую ценность. КОП от +2 до +5 считается небольшим, но иногда важным, от +5 до +10 – средним, но обычно достоверным. Значение КОП больше +10 – абсолютно достоверный признак заболевания. В систематическом обзоре K.M. Szadek и соавт. пришли к выводу, что три положительных провокационных теста имели значимую диагностическую ценность (КОП +17,16) для подтверждения боли в КПС с ис-

пользованием в качестве эталонного стандарта двойной положительной блокады [31]. Этот критерий применялся в данной работе. Совпадение источника боли в виде дисфункции КПС при оценке двумя экспертами, владеющими навыками нейроортопедического обследования, достигало 90%. Клиническое обследование подтверждалось диагностической блокадой КПС. В нашем исследовании значимым считалось уменьшение боли на 70%, что обеспечило 90%-ную чувствительность и 85%-ную специфичность этого теста. Учитывая роль связочно-суставного комплекса в развитии боли, препараты вводились периартикулярно. Считается, что блокады без нейровизуализационного контроля связаны с высокой частотой ложноположительных ответов, а использование контролируемых блокад повышает вероятность ложноотрицательных результатов, но не влияет на результаты лечения. Проведение блокад имеет и прогностическое значение. По данным B.J. Schneider и соавт., у пациентов с отсутствием быстрого эффекта на блокаду не от-



мечалось улучшения симптоматики в отдаленном периоде и при повторных блокадах [32].

В нашем исследовании почти треть пациентов с дисфункцией КПС испытывали невропатическую боль в отсутствие клинических признаков радикулопатии. В соответствии с классическими представлениями патология КПС должна проявляться ноцицептивной болью, однако возникновение невропатической боли в группе пациентов со скелетно-мышечной болью – достаточно известный факт. Невропатический компонент боли в спине не только встречается при классической радикулопатии, но и нередко обнаруживается наряду с периферическими ноцицептивными источниками. При этом в качестве ведущего механизма развития невропатической боли рассматриваются процессы нейропластичности на различных уровнях соматосенсорной системы, основанные на структурных, функциональных и нейрохимических изменениях. При повреждении в пояснично-крестцовом отделе происходит выделение медиаторов воспаления, приводящее к сенсибилизации периферических ноцицепторов (и первичной гипералгезии). Существенные нейропластические изменения происходят и на уровне заднего рога спинного мозга. Продолжающаяся болевая афферентация от поясничной области вносит вклад в феномен центральной сенсибилизации нейронов заднего рога, основанной на повышении возбудимости клеточной мембраны и синоптической эффективности. Кроме того, у пациентов с болью в спине описана дисфункция нисходящих модулирующих ингибиторных путей, начинающихся в стволе мозга (например, в околоводопроводном сером веществе), что приводит к усилению и приумножению афферентной импульсации. Из сенсорных афферентных волокон выделяются медиаторы, активирующие микроглию и астроциты, которые в свою очередь формируют длительную гиперчувствительность проекционных нейронов. Нейропластические изменения развиваются и на церебральном уровне. У пациентов

с болью в спине показано расширение площади представительства поясничной области в первичной соматосенсорной коре. Обсуждается уменьшение плотности кортикального серого вещества. Описаны значимые нейрохимические изменения в дорзолатеральной префронтальной, передней поясной и орбитофронтальной коре, таламусе, причем их выраженность коррелировала с продолжительностью боли в пояснице. Описанные механизмы способствуют формированию невропатического компонента боли в спине даже при отсутствии клинических признаков радикулопатии [33–36]. Е. Murakami и соавт. выявили, что боль, иррадиирующая в ногу, с невропатическим компонентом, не соответствующим дерматомному распределению, встречается у 60% пациентов с дисфункцией КПС преимущественно при поражении задней сакроилеальной связки [37]. Один из основных показателей эффективности лечения – сохранение трудоспособности [38]. В настоящем исследовании нетрудоспособность оценивалась по ODI. Исходно у пациентов отмечался высокий уровень нетрудоспособности, который после лечения уменьшился в среднем на 35%, достигнув умеренной степени. При оценке качества жизни по шкале SF-12 наблюдалось существенное ухудшение как физического, так и психологического компонентов и у пациентов с хронической болью, обусловленной дисфункцией КПС. Шкала SBST достаточно широко используется в мировой практике для определения тактики лечения и рекомендуется несколькими руководствами по ведению пациентов с поясничной болью [38, 39]. В нашей работе мы впервые в России применили эту шкалу. У пациентов преобладал высокий и средний риск хронизации (суммарно 69%), что оправдывает мультидисциплинарное лечение в условиях специализированного стационара с дополнительным подключением психологических и физических методов. Со всеми пациентами проведена беседа по поводу доброкачественной природы болевого синдрома, их двигательного стереотипа, необходимости ак-

тивизации и занятий лечебной физической культурой в виде ходьбы. Результат по SBST статистически достоверно коррелировал с параметрами степени нарушения жизнедеятельности, определяемой по ODI ($p < 0,01$), и достоверно отрицательно – с параметрами качества жизни по SF-12 ($p < 0,01$). В то же время не получено статистически достоверной корреляции данных SBST с уменьшением боли на 50% в конце наблюдения. Таким образом, SBST информативна и проста в использовании, что позволяет применять ее для отбора пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении, вместе с тем шкала не имеет прогностического значения для определения исхода болевого синдрома.

У пациентов наблюдалась высокая частота тревожности/депрессии субклинического и клинического уровня (47%), что согласуется с данными литературы о высокой распространенности тревожно-депрессивных нарушений при хронической неспецифической поясничной боли [40].

В большинстве руководств пациентам с неспецифической болью в спине рекомендуется участвовать в образовательных программах, сохранять активность, заниматься гимнастикой. Им показаны психотерапевтические методики (например, когнитивно-поведенческая терапия), мануальная терапия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве препаратов первой линии [1–4].

Согласно рекомендациям Американской академии медицины боли (American Academy of Pain Medicine) по диагностике и лечению синдрома КПС у пожилых лиц (2016), пациенты должны быть информированы о том, что сочетание физических упражнений, нормализация двигательного стереотипа и медикаментозная терапия могут уменьшить боль на 30% в течение шести недель и улучшить повседневную деятельность. Медикаментозная терапия включает короткий курс НПВП, трамадол при интенсивной боли, местные средства (пластырь с лидокаином). Показана гимнастика, особенно направленная на укрепление мышц, приводящих

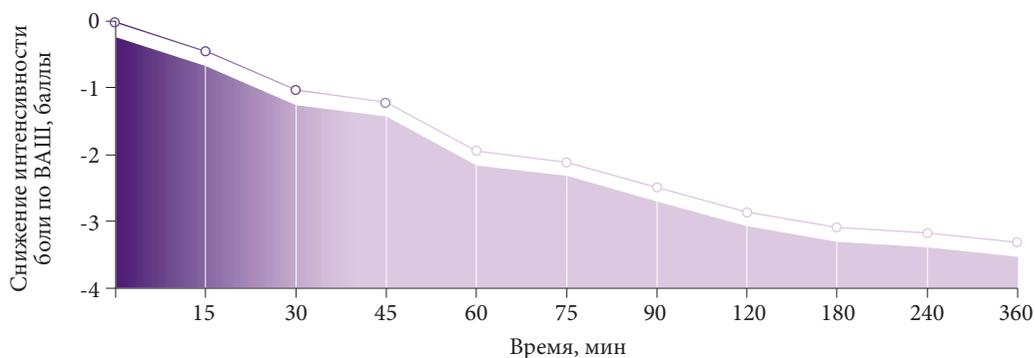


Рис. 1. Динамика развития терапевтического эффекта препарата Мовалис (15 мг внутримышечно)

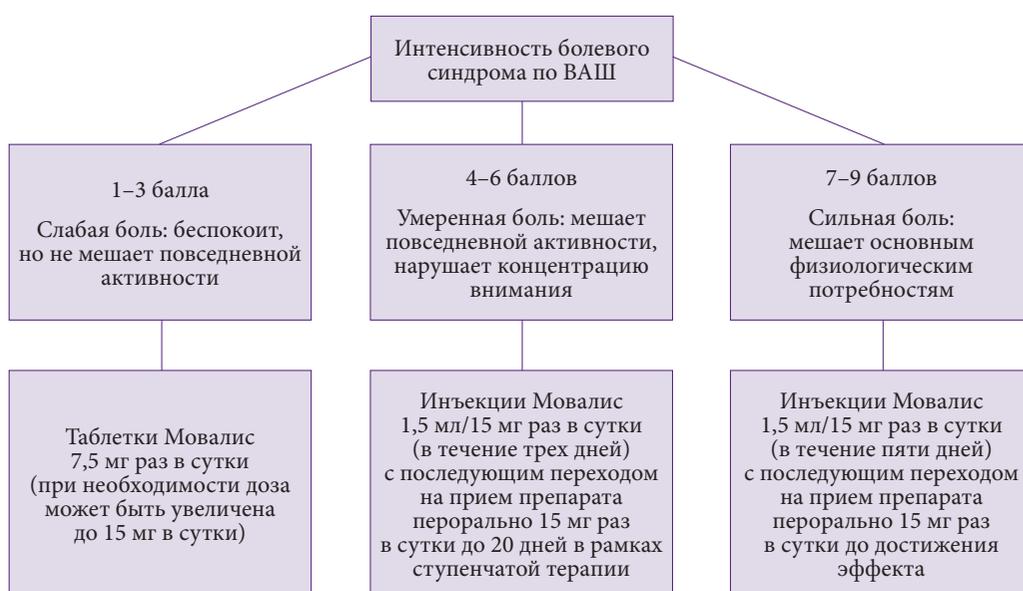


Рис. 2. Схема выбора лекарственных форм препарата Мовалис в зависимости от интенсивности болевого синдрома по ВАШ

бедро, которая включают упражнения лежа на боку, упражнения на сопротивление и поддержание равновесия [11].

В Кохрановском обзоре была подтверждена эффективность НПВП в уменьшении выраженности болевого синдрома и степени инвалидизации при хронической боли в поясничной области. При этом как селективные, так и неселективные НПВП сравнимы по эффективности [41]. Однако селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 в меньшей степени негативно влияют на желудочно-кишечный тракт. Среди селективных препаратов в лечении скелетно-мышечной боли хорошо зарекомендовал себя мелоксикам (Мовалис).

Мелоксикам (Мовалис) обладает сбалансированной селективностью в отношении циклооксигеназы 2, что подтверждено с помощью различных стандартных методов *in vitro* и *in vivo* и объясняет высокий профиль его гастроинтестинальной безопасности. В доклинических исследованиях на классических моделях острого и хронического воспаления установлено, что мелоксикам оказывает яркое противовоспалительное, обезболивающее и антипиретическое действие. Мелоксикам изучен более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие свыше 30 000 пациентов. Лечебный эффект мелоксикама, назначаемого внутрь, 7,5 мг/сут при остеоартрозе и 15 мг/сут при хро-

нических воспалительных заболеваниях (ревматоидном артрите или анкилозирующем спондилите) не уступает таковому традиционных НПВП, а по гастроинтестинальной переносимости мелоксикам превосходит эти препараты. Данные основных контролируемых исследований свидетельствуют о сходной эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном. В отличие от большинства НПВП Мовалис не подавляет агрегацию тромбоцитов [42]. В экспериментальных работах установлен хондропротективный эффект мелоксикама в виде торможения апоптоза хондроцитов и увеличения синтеза матричного компонента [43]. Недавно было установлено, что мелоксикам также подавляет продукцию простагландина E_2 , блокируя микросомальную простагландин- E_2 -синтазу 1, что усиливает его противовоспалительный эффект [44]. Внутримышечное введение обеспечивает более быстрое терапевтическое действие. Облегчение боли наступает уже через 15 минут после инъекций Мовалиса, а статистически значимый ($p < 0,01$) терапевтический эффект развивается через 30 минут (рис. 1) [45]. С учетом фармакокинетических характеристик Мовалиса можно предложить схему назначения препарата в зависимости от уровня интенсивности боли по ВАШ (рис. 2).

При недостаточной эффективности консервативного лечения обсуждаются интервенционные методы лечения, включая лечебные блокады и радиочастотную денервацию [8]. Диагностические и лечебные блокады широко используются при боли в области поясницы, причем в последние годы все чаще. Количество различных вариантов блокад, оплаченных в системе Medicare, возросло с 1 450 495 в 2000 г. до 4 815 673 в 2011 г. [46]. В то же время в мире нет единого мнения о целесообразности применения интервенционных методов лечения неспецифической боли в спине. Например, Американское общество по изучению боли (American Pain Society)



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение без боли!

Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}

 преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹

 окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления ПГЕ₂²



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения, таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется детям: до 12 лет, для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптеки: по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. RU/MOV-1711016 от 03.11.17

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett L.J. IJBBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.



и Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, 2016) не рекомендуют использование блокад и малоинвазивных нейрохирургических вмешательств, включая различные варианты радиочастотной денервации [2, 39, 47]. В свою очередь Американское общество интервенционных методов лечения боли (American Society of Interventional Pain Physicians) опубликовало несколько систематических обзоров и клинические рекомендации с доказательством эффективности и безопасности этих методов лечения [48].

Как внутри-, так и внесуставное введение глюкокортикостероидов может обеспечить кратковременное облегчение у пациентов с активным воспалением, но длительный эффект этих препаратов остается недоказанным. В систематическом обзоре D. Kennedy и соавт. оценили эффективность лечения дисфункции КПС методом блокад под рентгенологическим контролем: проанализировано 50 работ, отобрано два рандомизированных плацебоконтролируемых исследования и одно крупное наблюдательное. Сделан вывод об эффективности блокад в лечении синдрома КПС (уровень доказательности B) [49]. В других работах подтверждена эффективность как интра-, так и периапартулярных блокад [12, 48].

При сравнении эффективности периапартулярных (n = 58) и интра-апартулярных (n = 55) блокад КПС в уменьшении боли (0,5 мл бупивакаина + 20 мг триамцинолона) регистрировалось достоверное снижение выраженности боли, без статистической разницы между ними [50]. Сравнение влияния периапартулярных и интра-апартулярных блокад КПС показало достоверное улучшение трудоспособности при периапартулярных инъекциях (по шкале Японской ортопедической ассоциации) – 96 и 62% соответственно. Сделан вывод, что периапартулярные блокады эффективнее и проще в плане технического выполнения и могут быть рекомендованы в ка-

честве метода лечения дисфункции КПС [51]. В нашем исследовании продемонстрирована высокая эффективность периапартулярных блокад с использованием местного анестетика и глюкокортикостероида в трехмесячном периоде наблюдения. Отмечено достоверное снижение выраженности болевого синдрома, степени нарушения жизнедеятельности, тревожно-депрессивных нарушений, а также улучшение качества жизни. Показана высокая безопасность данного метода лечения, не зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта.

У пациентов со значительным, но кратковременным облегчением боли после блокад в КПС радиочастотная абляция нижнепоясничных дорзальных ветвей и латеральных ветвей S1–S3(4) может обеспечить облегчение боли продолжительностью до года. Денервация – малоинвазивное оперативное вмешательство, позволяющее осуществить деструкцию нервных окончаний с целью быстрого уменьшения болевого синдрома. Радиочастотная денервация основана на принципе термокоагуляции. Этот метод используется уже много лет, он высокоэффективен, имеет широкий спектр показаний, практически лишен осложнений. Высокочастотная невротомиа проводится в стерильных условиях, под контролем рентгеноскопии или компьютерной томографии. Радиочастотная денервация осуществляется через микропрокол с минимальной травматизацией прилегающих и обрабатываемых тканей [52]. Эффективность этого способа лечения обсуждается в литературе. В обзоре J. Juch и соавт. не установлена эффективность радиочастотной деструкции в сравнении со стандартным лечением [53]. A. L. Leggett и соавт. отмечают эффективность метода, способствовавшего уменьшению боли [54].

По данным L. Manchikanti и соавт., в лечении дисфункции КПС эффективны внутрисуставные и периапартулярные блокады (уровень C), а также радиочастотная деструкция с охлаждаемым электродом (уровень B) [48]. В голландском

руководстве по применению инвазивных методик лечения боли в спине отмечено, что при неэффективности консервативной терапии дисфункции КПС могут быть рекомендованы блокады с глюкокортикостероидами. В случае неэффективности блокад с глюкокортикостероидами показана радиочастотная деструкция [8].

В нашем исследовании была продемонстрирована эффективность (по всем оцениваемым параметрам) радиочастотной деструкции КПС. Этот метод хотя и уступал в эффективности блокадам, но разница не достигала статистической достоверности. Необходимо отметить, что состояние пациентов второй группы (получивших лечение радиочастотной деструкцией) изначально было тяжелее по целому ряду параметров. Кроме того, большинство больных этой группы раньше получали лечение блокадами с недостаточным эффектом. Таким образом, мы поддерживаем терапевтический подход, предложенный в голландском руководстве (2015) [8].

Заключение

Дифференцированный подход в оценке основного источника боли у пациентов, страдающих хронической люмбаго-ишалгией, обусловленной дисфункцией КПС, с проведением нейроортопедического обследования, подтверждением диагноза периапартулярной блокадой и дальнейшим таргетным воздействием с помощью методов интервенционной медицины, обеспечил высокую эффективность лечения. Отмечено уменьшение болевого синдрома, повышение трудоспособности и качества жизни, психоэмоционального статуса. Полученные результаты согласуются с данными литературы. При дисфункции КПС почти в трети случаев имел место невропатический компонент боли без явлений радикулопатии. Шкала SBST информативна и проста в использовании, что позволяет применять ее в отборе пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении, но она не имеет прогностического значения для определения исхода болевого синдрома. *



Литература

1. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. С. 8–12.
2. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2010. Vol. 19. № 12. P. 2075–2094.
3. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение Аэртала и Мидокалма // Справочник поликлинического врача. 2013. № 1. С. 34–37.
4. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration // Eur. J. Pain. 2016. Vol. 21. № 2. P. 201–216.
5. Brennan G.P., Fritz J.M., Hunter S.J. et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute “nonspecific” low back pain // Spine. 2006. Vol. 31. № 6. P. 623–631.
6. Amirdelfan K., McRoberts P., Deer T.R. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm // Neuromodulation. 2014. Vol. 17. Suppl. 2. P. 11–17.
7. Allegri M., Montella S., Salici F. et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy // Version 2. F1000Res. 2016. Vol. 5. F1000 Faculty Rev-1530.
8. Itz C., Willems P., Zeilstra D. et al. Dutch multidisciplinary guideline for invasive treatment of pain syndromes of the lumbosacral spine // Pain Pract. 2015. Vol. 16. № 1. P. 90–110.
9. DePalma M.J., Ketchum J.M., Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? // Pain Med. 2011. Vol. 12. № 2. P. 224–233.
10. Laplante B.L., Ketchum J.M., Saullo T.R., DePalma M.J. Multivariable analysis of the relationship between pain referral patterns and the source of chronic low back pain // Pain Physician. 2012. Vol. 15. № 2. P. 171–178.
11. Polsunas P.J., Sowa G., Fritz J.M. et al. Deconstructing chronic low back pain in the older adult –step by step evidence and expert-based recommendations for evaluation and treatment. Part X: sacroiliac joint syndrome // Pain Med. 2016. Vol. 17. № 9. P. 1638–1647.
12. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment // Expert Rev. Neurother. 2013. Vol. 13. № 1. P. 99–116.
13. King W., Ahmed S., Baisden J. et al. Diagnosis and treatment of posterior sacroiliac complex pain: a systematic review with comprehensive analysis of the published data // Pain Med. 2015. Vol. 16. № 2. P. 257–265.
14. Poley R.E., Borchers J.R. Sacroiliac joint dysfunction: evaluation and treatment // Phys. Sportsmed. 2008. Vol. 36. № 1. P. 42–49.
15. Stuesson B., Selvik G., Udén A. Movements of the sacroiliac joints. A roentgen stereophotogrammetric analysis // Spine. 1989. Vol. 14. № 2. P. 162–165.
16. Chou L.H., Slipman C.W., Bhagia S.M. et al. Inciting events initiating injection-proven sacroiliac joint syndrome // Pain Med. 2004. Vol. 5. № 1. P. 26–32.
17. Cohen S.P., Strassels S., Kurihara C. et al. Outcome predictors for sacroiliac joint (lateral branch) radiofrequency denervation // Reg. Anesth. Pain Med. 2009. Vol. 34. № 3. P. 206–214.
18. Rimmalapudi V.K., Kumar S. Lumbar radiofrequency rhizotomy in patients with chronic low back pain increases the diagnosis of sacroiliac joint dysfunction in subsequent follow-up visits // Pain Res. Manag. 2017. Vol. 2017. ID 4830142.
19. Young S., Aprill C., Laslett M. Correlation of clinical examination characteristics with three sources of chronic low back pain // Spine J. 2003. Vol. 3. № 6. P. 460–465.
20. Elgafy H., Semaan H., Ebraheim N., Coombs R. Computed tomography findings in patients with sacroiliac pain // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Vol. 382. P. 112–118.
21. Slipman C., Sterensfeld E., Chou L. et al. The value of radionuclide imaging in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome // Spine. 1996. Vol. 21. № 19. P. 2251–2254.
22. Maigne J., Boulahdour H., Chatellier G. Value of quantitative radionuclide bone scanning in the diagnosis of sacroiliac joint syndrome in 32 patients with low back pain // Eur. Spine J. 1998. Vol. 7. № 4. P. 328–331.
23. Puhakka K.B., Jurik A.G., Schiøttz-Christensen B. et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study // Scand. J. Rheumatol. 2004. Vol. 33. № 5. P. 332–338.
24. Prather H., Hunt D. Conservative management of low back pain, part I. Sacroiliac joint pain // Dis. Mon. 2004. Vol. 50. № 12. P. 670–683.
25. Fortin J., Dwyer A., West S., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: Asymptomatic volunteers // Spine. 1994. Vol. 19. № 13. P. 1475–1482.
26. McGrath M. Clinical considerations of sacroiliac joint anatomy: a review of function, motion and pain // IJOM. 2004. Vol. 7. № 1. P. 16–24.
27. Kurosawa D., Murakami E., Aizawa T. Groin pain associated with sacroiliac joint dysfunction and lumbar disorders // Clin. Neurol. Neurosurg. 2017. Vol. 161. P. 104–109.
28. Dreyfuss P., Michaelsen M., Pauza K. et al. The value of medical history and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain // Spine. 1996. Vol. 21. № 22. P. 2594–2602.
29. Laslett M., Aprill C., McDonald B., Young S. Diagnosis of sacroiliac joint pain: validity of individual provocation tests and composites of tests // Man. Ther. 2005. Vol. 10. № 3. P. 207–218.
30. Van der Wurff P., Buijs E.J., Groen G.J. A multitest regimen of pain provocation tests as an aid to reduce unnecessary minimally invasive sacroiliac joint procedures // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2006. Vol. 87. № 1. P. 10–14.
31. Szadek K.M., van der Wurff P., van Tulder M.W. et al. Diagnostic validity of criteria for sacroiliac joint pain: a systematic review // J. Pain. 2009. Vol. 10. № 4. P. 354–368.
32. Schneider B.J., Huynh L., Levin J. Does immediate pain relief after an injection into the sacroiliac joint with anesthetic and corticosteroid predict subsequent pain relief // Pain Med. 2018. Vol. 19. № 2. P. 244–251.
33. Hush J.M., Stanton T.R., Siddall P. et al. Untangling nociceptive, neuropathic and neuroplastic mechanisms underlying the biological domain of back pain // Pain Manag. 2013. Vol. 3. № 3. P. 223–236.
34. Чурюканов М., Шевцова Г., Загоруйко О. Нейропатический компонент люмбаишалгии –механизмы развития и пути коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 1. С. 90–96.
35. Wand B.M., Parkitny L., O’Connell N.E. et al. Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice // Man. Ther. 2011. Vol. 16. № 1. P. 15–20.
36. Giesecke T., Gracely R., Clauw D. et al. Central pain processing in chronic low back pain. Evidence for reduced pain inhibition // Schmerz. 2006. Vol. 20. № 5. P. 416–417.



37. Murakami E., Aizawa T., Kurosawa D., Noguchi K. Leg symptoms associated with sacroiliac joint disorder and related pain // Clin. Neurol. Neurosurg. 2017. Vol. 157. P. 55–58.
38. Lee J., Gupta S., Price C., Baranowski A.P. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society // J. Anaesth. 2013. Vol. 111. № 1. P. 112–120.
39. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
40. Подчуфарова Е.В., Яхню Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
41. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 2. CD012087.
42. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 40. № 10. P. 1109–1120.
43. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? // Inflammation. 2002. Vol. 26. № 3. P. 139–142.
44. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond // IUBMB Life. 2014. Vol. 66. № 12. P. 803–811.
45. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica // Clin. Ther. 1995. Vol. 17. № 6. P. 1078–1098.
46. Manchikanti L., Falco F.J., Singh V. et al. Utilization of interventional techniques in managing chronic pain in the Medicare population: analysis of growth patterns from 2000 to 2011 // Pain Physician. 2012. Vol. 15. № 6. P. E969–E982.
47. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. № 7. P. 478–491.
48. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations // Pain Physician. 2013. Vol. 16. № 2. Suppl. P. S49–S283.
49. Kennedy D., Engel A., Kreiner D. et al. Fluoroscopically guided diagnostic and therapeutic intra-articular sacroiliac joint injections: a systematic review // Pain Med. 2015. Vol. 16. № 8. P. 1500–1518.
50. Nacey N.C., Patrie J.T., Fox M.G. et al. Fluoroscopically guided sacroiliac joint injections: comparison of the effects of intraarticular and periarticular injections on immediate and short-term pain relief // AJR Am. J. Roentgenol. 2016. Vol. 207. № 5. P. 1055–1061.
51. Murakami E., Tanaka Y., Aizawa T. et al. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study // J. Orthop. Sci. 2007. Vol. 12. № 3. P. 274–280.
52. Cohen S.P., Hurley R.W., Buckenmaier C.C. 3rd et al. Randomized placebo-controlled study evaluating lateral branch radiofrequency denervation for sacroiliac joint pain // Anesthesiology. 2008. Vol. 109. № 2. P. 279–288.
53. Juch J.N.S., Maas E.T., Ostelo R.W.J.G. et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the Mint Randomized Clinical Trials // JAMA. 2017. Vol. 318. № 1. P. 68–81.
54. Leggett L.E., Soril L.J., Lorenzetti D.L. et al. Radiofrequency ablation for chronic low back pain: a systematic review of randomized controlled trials // Pain Res. Manag. 2014. Vol. 19. № 5. P. e146–153.

Interventional Medicine in the Treatment of Nonspecific Lumbar Ischialgia Caused by the Sacroiliac Joint Dysfunction

A.V. Kavelina, A.I. Isaykin, M.A. Ivanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Ivanovich Isaykin, alexisa68@mail.ru

The group of patients with non-specific back pain is heterogeneous, which requires a differentiated approach to treatment. One of the most common sources of pain in nonspecific lumbar ischialgia is the sacroiliac joint (SIJ). Three or more positive provocative tests allow you to diagnose pain in the SIJ with sufficient accuracy. Diagnostic blockade with local anesthetics is recognized as the gold standard of diagnostics. Treatment is started in accordance with the general principles set out in the international guidelines for the management of patients with non-specific back pain. The most preferred is the multi-modal approach. Among of medical drugs the priorities have non-steroidal anti-inflammatory drugs, including meloxicam.

Provided the results of the study performed to determine the main source of pain in nonspecific lumbar ischialgia for further treatment using minimally invasive procedures, the assessment of their effectiveness and safety. 51 patients (36 women and 15 men, mean age 56.4 ± 2.1 years) with SIJ dysfunction were examined. The first group received conservative treatment in the form of periarticular blockades with local anesthetics and glucocorticoids. The second group was treated in neurosurgical department by the method of radiofrequency denervation of SIJ.

A differentiated approach in assessing the primary source of pain in patients with chronic lumbar ischialgia due to dysfunction of SIJ, with neuro orthopedic survey, confirmation of the diagnosis, periarticular blockade and targeted impact with the use of interventional medicine methods has provided good results, which corresponds to data reported in the literature: reduction in pain, increase of ability, quality of life and psychosocial status.

Key words: non-specific back pain, sacroiliac joint, periarticular blockade, radiofrequency denervation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Movalis



IV Международный КОНГРЕСС и ВЫСТАВКА

ФИЗИОТЕРАПИЯ. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА. РЕАБИЛИТАЦИЯ. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

30-31 октября 2018. Москва, Крокус Экспо, павильон №2



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе IV Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина», который запланирован на октябрь 2018 года.

Ключевая задача конгресса — обмен опытом между специалистами в области физиотерапии, лечебной физкультуры, мануальной терапии, педиатрии, травматологии, ортопедии, хирургии, ревматологии, курортологии, медицинской реабилитации, спортивной медицины.

До встречи на конгрессе!

Александр Николаевич РАЗУМОВ,
председатель оргкомитета конгресса

Организаторы конгресса



В рамках двухдневной программы конгресса запланировано проведение симпозиумов, лекций и мастер-классов. В числе вопросов, поднимаемых на конгрессе, — традиционные и современные методы реабилитации, физиотерапии и ЛФК, методические вопросы организации физиотерапевтической помощи, а также обсуждение возможностей комплексного использования фармацевтических медицинских технологий и нелекарственных методик.

Итоги III Международного конгресса, Москва, 2017



1143 человека из
47 городов России



14 симпозиумов,
6 мастер-классов
и 3 специальные лекции



164 спикера



Конгресс будет аккредитован в системе непрерывного медицинского образования с получением кредитных баллов



Агентство MBS

✉ event@mb-solutions.ru

☎ 8 499 500 9396

🌐 www.event-mbs.ru

По вопросам участия, пожалуйста, обращайтесь в оргкомитет конгресса:

Наталья Ломоносова ✉ event@mb-solutions.ru

☎ 8 499 500 93 96 / 8 926 696 88 60



Церебральная микроангиопатия, ассоциированная с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Основным этиопатогенетическим фактором поражения церебральных сосудов мелкого калибра, ассоциированным с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями, является эндотелиальная дисфункция – наиболее ранний признак атеросклероза и риска развития таких осложнений цереброваскулярной болезни, как когнитивные нарушения. Своевременная комплексная терапия – решающий фактор обратного развития эндотелиальной дисфункции и надежная профилактика сосудистых когнитивных нарушений. Препарат дипиридамола, обладающий плейотропными эффектами, может рассматриваться как одно из патогенетически обоснованных средств в комплексной медикаментозной терапии эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, дипиридамола

Введение

Артериальной гипертензией (АГ) страдает более 60% людей в возрасте 55 лет и старше и более 80% людей в возрасте старше 85 лет [1]. Мозг является одним из органов-мишеней, наиболее рано поражаемых при АГ: в первую очередь страдают сосуды мелкого калибра, в результате чего наблюдаются повреждение белого вещества, расширение периваскулярных пространств и лакунарные инфаркты.

Поражение церебральных сосудов мелкого калибра (церебральная микроангиопатия или дисциркуляторная энцефалопатия) – основной фактор развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Ввиду распространенности и медицинской значимости проблемы тонкие механизмы патогенеза церебральной микроангиопатии, а также связь между ангиопатией и когнитивными нарушениями находятся в фокусе современных научных исследований.

Более сложные взаимосвязи возникают при кумулятивном поражении церебральных сосудов АГ и коморбидными патологическими состояниями, в первую очередь сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Уже давно известно, что АГ коррелирует с различными метаболическими нарушениями, включая ожирение, нарушение липидного обмена, интолерантность глюкозы, инсулинорезистентность и гиперурикемию. Коморбидность АГ и метаболических нарушений чрезвычайно распространена: например, более 70–80% больных сахарным диабетом второго типа имеют артериальную гипертензию [2]. Пациент с АГ и метаболическими нарушениями – типичный пациент на амбулаторном приеме терапевта, кардиолога, невролога.

Основным этиопатогенетическим фактором поражения церебральных сосудов мелкого калибра, ассоциированным с АГ и метаболическими нарушениями, является эндотелиальная дисфункция – наиболее ранний признак атеросклероза и риска развития таких осложнений цереброваскулярной болезни, как инсульт и когнитивные нарушения [3].

Не вызывает сомнений, что эндотелий – важный гомеостати-



ческий орган, контролирующей регуляцию сосудистого тонуса. В норме он поддерживает структуру и тонус сосуда, регулируя баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибцией и активацией роста эндотелия, антитромбогенезом и протромбогенезом, противовоспалительными и провоспалительными реакциями, а также антиоксидантными и прооксидантными эффектами. Эндотелиальные клетки способны синтезировать широкий спектр антиатеросклеротических веществ, в частности оксид азота (NO), который вырабатывается в результате метаболизма L-аргинина под воздействием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), конститутивно синтезируемой в эндотелиальных клетках. Различные физиологические состояния, стимулирующие эндотелий, индуцируют продукцию NO. Протективный механизм NO включает вазодилатацию, ингибирование адгезии лейкоцитов, пролиферации клеток мышечной стенки сосуда, экспрессии молекул адгезии, а также адгезии и агрегации тромбоцитов [4]. На ранних стадиях повреждения эндотелия возникают только обратимые изменения эндотелиальной функции, которые принято обозначать термином «эндотелиальная дисфункция». Фундаментальный признак дисфункции – нарушение биодоступности NO и соответственно ослабление сосудорасширяющей реакции на эндотелиальные раздражители. При уменьшении биодоступности NO эндотелий пытается компенсировать дефицит различными физиологическими путями. Окислительный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (свободнорадикальных соединений), значительно стимулирует прогрессирование эндотелиальной дисфункции [5]. В случае выраженного окислительного стресса даже при нормальном синте-

зе NO происходит его быстрая инактивация. Связь эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых факторов риска, как правило, двусторонняя. Например, у женщин в постменопаузальном периоде эндотелиальная дисфункция может быть, с одной стороны, предрасполагающим фактором для развития АГ [6] и сахарного диабета [7], а с другой – пусковым патогенетическим механизмом для их появления.

Следует отметить роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании атеросклеротического повреждения органов-мишеней, в первую очередь сердца, почек, артерий, питающих мозг. В настоящее время нет специфических исследований, оценивающих связь функции периферического эндотелия и эндотелия церебральных сосудов. Однако имеющиеся данные свидетельствуют об увеличении циркулирующих маркеров повреждения эндотелия: молекул адгезии сосудистого эндотелия первого типа, тромбомодулинов, тканевых факторов свертывания крови и ингибитора пути тканевого фактора – у пациентов с церебральной микроангиопатией.

Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия

Большинство экспертов рассматривают нарушение свойств эндотелия как основной механизм становления АГ. Механизм развития эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни окончательно не выяснен. Однако значение имеет снижение активности NO-синтазы, вследствие чего уменьшается выработка NO или повышается его инактивация свободными радикалами – продуктами перекисного окисления липидов. Основное последствие нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации – усиление периферического сопротивления. Артериальная ригидность способствует увеличению им-

пульсного давления, что является гемодинамическим стрессором для мозга, который имеет низкую резистентность к пульсовому ударному потоку. Ударное давление в первую очередь наносит ущерб сосудам головного мозга мелкого калибра. Нарушение функционирования пенетрирующих артерий и артериол приводит к расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [8]. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера сопровождается экстравазацией компонентов плазмы непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также процессами асептического воспаления. Эти изменения – важный этап, предшествующий повреждению ткани мозга, включая инсульт лакунарного подтипа. Ввиду более неблагоприятных условий кровоснабжения подкорковое и перивентрикулярное белое вещество полушарий головного мозга может страдать в большей степени, чем серое вещество мозга, что обуславливает клиническую картину хронической ишемии мозга. В результате повреждения мелких сосудов головного мозга нарушается перфузия в лобных-подкорковых областях мозга. В белом веществе появляются обширные зоны неполных инфарктов с демиелинизацией, утратой олигодендроцитов и аксонов. В последнее время накапливаются работы, показывающие связь артериальной ригидности и структурных изменений головного мозга: гипертензивность белого вещества в Т2-режиме магнитно-резонансной томографии (лейкоареоз), лакунарных инфарктов и атрофии коры головного мозга [9, 10].

Неврология

**Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет**

У больных сахарным диабетом, как правило, наблюдается нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Отчасти это связано с высокой коморбидностью диабета с другими факторами воздействия на эндотелий, включая АГ, ожирение и дислипидемию, вкусовые предпочтения (употребление высококалорийных продуктов с последующим образованием свободнорадикальных соединений, способных *per se* индуцировать нарушение функции эндотелия) [11].

В последнее время появляется все больше публикаций о взаимодействии инсулина и eNOS. Показано, что в норме инсулин способен индуцировать дозозависимое увеличение кровотока за счет снижения сосудистого сопротивления в скелетной мышце и вазодилатации микрососудистого русла [12]. Сосудорасширяющее действие инсулина опосредуется повышенным синтезом NO благодаря активации инсулиновых рецепторов фосфоинозитид-3-киназного пути и повышению экспрессии eNOS [13]. Таким образом, инсулин через прямое взаимодействие с системой эндотелиальной eNOS/NO или другими внутриклеточными системами участвует в регуляции сосудистого тонуса и реактивности. Инсулинорезистентность нарушает вышеописанную регуляцию сосудистого тонуса. Кроме того, гипергликемия приводит к образованию продуктов уско-

ренного гликирования, которые формируются в результате неферментативных реакций белков с глюкозой и ее производными. Продукты ускоренного гликирования инициируют экспрессию генов коллагена и других белков капиллярной мембраны, обладающих проатерогенными свойствами.

Важная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликозилированию и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. Снижение биодоступности NO и редукция антиоксидантной защиты – основные механизмы эндотелиальной дисфункции независимо от причины повреждения эндотелия. Собственно метаболические нарушения и сахарный диабет, коморбидный с АГ, независимо или совместно нарушают эндотелиальную функцию по общим механизмам, провоцируя развитие атеросклероза и тромбоэмболических осложнений.

Эндотелиальная дисфункция и тромбогенез

У всех пациентов с эндотелиальной дисфункцией, включая самые ранние формы, имеются однонаправленные изменения гемореологии и гемостаза, выражающиеся прежде всего в повышении агрегационной активности тромбоцитов. Тромбоциты играют решающую роль в тромбозе, воспалении и атерогенезе. Артериальные тромбы

состоят преимущественно из тромбоцитов, образующихся в условиях повышенного кровотока в местах атеросклеротического поражения сосудов. Хроническая атеросклеротическая болезнь часто клинически не проявляется, но при осложнении тромбозом может привести к острому коронарному синдрому, инсульту, транзиторной ишемической атаке. Тромбоциты – ключевой фактор клинических событий при атеротромбозе.

Важный фактор, способствующий развитию атеротромбоза, – окислительный стресс. Известно, что поврежденный эндотелий сосудистой стенки продуцирует активные формы кислорода и способствует активации лейкоцитов и тромбоцитов. Развивающаяся агрегация тромбоцитов за счет образования тромбоцит-тромбоцитарных взаимодействий связана с увеличением потребления кислорода. Образующиеся активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который взаимодействует с супероксид-анион-радикалом, модулируя таким образом воспалительный процесс в сосудистой стенке. Активированные тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, образуют отростки с формированием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб.

Длительно сохраняющаяся повышенная активность тромбоцитов – одна из причин тромботических осложнений многих заболеваний. Антиагрегантные препараты ингибируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию кровеносных сосудов. Антиагреганты способны не только предупреждать агрегацию, но и вызывать дезагрегацию уже агрегированных кровяных пластинок.

Таблица 1. Спектр клинических проявлений церебральной микроангиопатии

Клинический кластер	Синдром
Нейропсихологические расстройства	Аффективные нарушения Когнитивные нарушения
Дисбазия	Апраксия ходьбы Постуральная неустойчивость Паркинсонизм нижней половины тела
Вегетативные нарушения	Нейрогенные нарушения мочеиспускания Ортостатическая интолерантность

Неврология



Клиническая манифестация церебральной микроангиопатии, ассоциированной с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями

Выявление снижения когнитивных способностей на ранних стадиях у пациентов с АГ представляет уникальную возможность для проведения профилактической терапии до развития деменции. Церебральная микроангиопатия длительное время протекает асимптомно и обычно игнорируется. Поэтому важно ориентироваться не только на нарушения когнитивной функции, но и на неспецифические церебральные симптомы. Развернутая клиническая картина включает три кластера симптомов (табл. 1). Наиболее ранний клинический маркер недостаточности церебральной перфузии – расстройства тревожно-депрессивного спектра, проявляющиеся множеством неспецифических жалоб преимущественно астенического круга, за фасадом которых скрываются мягкие когнитивные нарушения. Обычно это нарушение регуляторных когнитивных функций и внимания при полном сохранении бытовой независимости и профессиональных навыков. В таких случаях пациенты редко жалуются на грусть, печальное настроение, тоскливое ожидание будущего. Напротив, их в большей степени беспокоят неспецифические соматические симптомы (астения, быстрая утомляемость, боли, плохой сон, снижение аппетита и др.). Тревога часто сопровождает депрессию позднего возраста. Маской психических симптомов депрессии также могут быть раздражительность, ворчливость, которые часто расцениваются окружающими как особенность пожилого возраста. Сочетание нарушения концентрации внимания с легкими или умеренными симптомами тревожно-депрессивного спектра и едва заметными изменениями походки в виде замедления, укорочения шага, неустойчивос-

ти (жалоба на головокружение) может свидетельствовать о клиническом дебюте сосудистой энцефалопатии.

При прогрессировании заболевания усугубляется когнитивный дефицит. Врачу не следует пренебрегать активной жалобой пациента на забывчивость. Необходимо проанализировать, как забывчивость отражается на ежедневном функционировании пациента. Кроме того, важно получить объективное свидетельство родственников о чрезмерной забывчивости пациента в последнее время: например, пациент не может запомнить новые имена, имеет затруднения при счетных операциях.

Умеренные когнитивные нарушения характеризуются постоянной забывчивостью, утомляемостью при выполнении обычной умственной работы. Описанные нарушения вызывают у пациента сложности, но не лишают его независимости. Такой пациент не может правильно организовать свою деятельность, быстро устает, часто допускает ошибки из-за невнимательности. Во время беседы врач может заметить, что пациент затрудняется самостоятельно полно изложить анамнез, не понимает его рекомендаций. Если такой пациент оказывается на приеме с сопровождающим, например с родственником, то при попытке ответить на вопрос врача он поворачивается к сопровождающему лицу, ища поддержки или подсказки. Данный феномен получил название «симптом поворачивающейся головы». Множество неспецифических жалоб у пожилого пациента также должно настораживать клинициста, особенно если пациент не может объяснить их суть. Когнитивные нарушения сосудистой природы обязательно сопровождаются нарушениями со стороны неврологического статуса, в частности почти всегда нарушается походка. Это может легко заметить даже врач, не имеющий навыков неврологического осмотра. Походка у пациента ста-

новится осторожной, замедленной, он испытывает трудности при начале ходьбы, поворотах, иногда шаркает, вероятны падения. Пациент может активно жаловаться на неустойчивость.

Синдромальная диагностика включает установление факта снижения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой и оценку тяжести когнитивных нарушений. Значительную помощь в синдромальной диагностике могут оказать нейропсихологические тесты. Простой в использовании тест Mini-Cog применяется для скрининговой оценки когнитивной сферы. Наиболее чувствительна и специфична к умеренным когнитивным нарушениям Монреальская шкала оценки когнитивных функций, включающая исследование различных когнитивных сфер: концентрации внимания, исполнительных функций, памяти, язычно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации.

На втором этапе диагностического поиска определяются наиболее вероятные причины когнитивных расстройств, то есть осуществляется нозологическая диагностика. При подозрении на когнитивный дефицит в анамнезе у пациента следует попытаться выявить и взвесить факторы риска сосудистых когнитивных нарушений: артериальную гипертензию не установленной давности, избыточную массу тела в прошлом, кардиальную патологию, нарушение гликемического контроля и др. Соматическое обследование абсолютно необходимо для диагностики ведущего сосудистого фактора риска либо равноценного комплекса таких факторов, например метаболического синдрома. При наличии у пациента двух из пяти диагностических критериев метаболического синдрома (повышенного артериального давления и абдоминального ожирения) [14] проводится инициальное лабораторное исследование, включающее стандартную биохимическую панель анализов.

Неврология



мическую панель для оценки обмена глюкозы, липидов и почечной функции. Для верификации сосудистой природы когнитивных нарушений большое значение имеют результаты нейровизуализации. В соответствии с современными требованиями диагноз сосудистых когнитивных расстройств непроверен при отсутствии нейровизуализационного подтверждения. Магнитно-резонансная томография помогает выявить различные варианты морфологических изменений, связанных с патологией мелких мозговых артерий, главные из которых диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия), лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, вторичная церебральная атрофия. Оценка структурных изменений, ассоциированных с микроангиопатией, значительно улучшилась за последнее десятилетие благодаря достижениям в области нейровизуализации.

Дальнейшее прогрессирование заболевания у некоторых больных может привести к развитию деменции с ограничением повседневной активности, формированием зависимости от посторонней помощи. Прогрессирование двигательных нарушений (ходьбы и равновесия) может приводить к падениям, которые в значительной степени ограничивают мобильность пациента. Бремя сосудистой деменции для пациента, его окружения и общества в целом – важный фактор, побуждающий врача к ранней диагностике и лечению церебральной микроангиопатии.

Лечение

На ранних этапах церебральной микроангиопатии лечение проводится с учетом факторов риска и целью предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания, в том числе развитие острых состояний. Основные стратегии включают:

- нормализацию артериального давления, углеводного и липидного обмена при их нарушении;

- борьбу с курением, ожирением и гиподинамией;

■ ограничение употребления алкоголя, соли, животных жиров. Для реализации этих мероприятий в первую очередь следует мотивировать пациента к увеличению физической активности, соблюдению диеты, богатой антиоксидантами. Лица, предпочитающие так называемую средиземноморскую диету, реже имеют когнитивные нарушения.

В качестве гипотензивных средств наиболее обоснованным считается применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензиновых рецепторов, поскольку эти препараты повышают реактивность мелких церебральных сосудов, а также обладают антиоксидантной и антивоспалительной активностью [15]. Кроме того, этот класс гипотензивных средств имеет некоторые преимущества для пациентов, страдающих сахарным диабетом. Риск инсульта и сердечно-сосудистых событий значительно уменьшается при уровне систолического артериального давления менее 140 мм рт. ст., а диастолического – менее 90 мм рт. ст. Некоторые эксперты рекомендуют более мягкие целевые цифры артериального давления, например для лиц старше 60 лет – 150/90 мм рт. ст. Однако у пациентов с сахарным диабетом или заболеванием почек следует стремиться к уровню артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст.

Метформин обычно используется в иницирующий период лечения для контроля гипергликемии у пациентов с метаболическим синдромом. Некоторые исследования демонстрируют, что метформин помогает обратить вспять патофизиологические изменения у таких пациентов.

При нарушении липидного обмена следует рассмотреть назначение статинов. Существуют убедительные доказательства того, что снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности увеличивает показатель эндотелий-зависимой вазодилатации

[16]. Это связано с тем, что помимо снижения уровня холестерина в крови статины обладают холестерин-независимыми плейотропными эффектами. Обсуждается влияние статинов на уменьшение риска инсульта. Кроме того, статины не дают откладываться бета-амилоиду в сосудистой стенке, что замедляет течение микроангиопатии. Если не удастся достигнуть желаемого результата, используя диету в сочетании с приемом статинов, можно добавить препараты нестатинового ряда, снижающие уровень липидов, например из группы фенофибратов или содержащие омега-3-полиненасыщенную жирную кислоту.

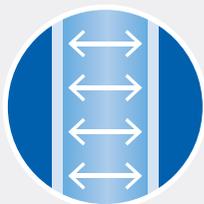
Главное клиническое показание к антиагрегантной терапии – профилактика артериального тромбоза. В ходе многочисленных исследований изучалась роль антиагрегантных средств в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений. Польза антиагрегантной терапии при вторичной профилактике не вызывает сомнений. Напротив, при первичной профилактике данные о рутинном применении ацетилсалициловой кислоты или любого другого антиагрегантного средства неоднозначны, что предполагает назначение антиагрегантной терапии на индивидуальной основе, если тромботический риск перевешивает риск серьезных осложнений кровотечения.

Дополнительное показание для назначения антиагрегантной терапии – сочетание АГ с сахарным диабетом или метаболическим синдромом. У этой категории больных, имеющих начальные клинические проявления церебральной микроангиопатии, целесообразно использовать антиагреганты с максимальными преимуществами по совокупному показателю «эффективность – безопасность» и при условии строгого контроля состояния гемостаза. Один из наиболее безопасных препаратов – дипиридамол, антиагрегантное действие которого

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹



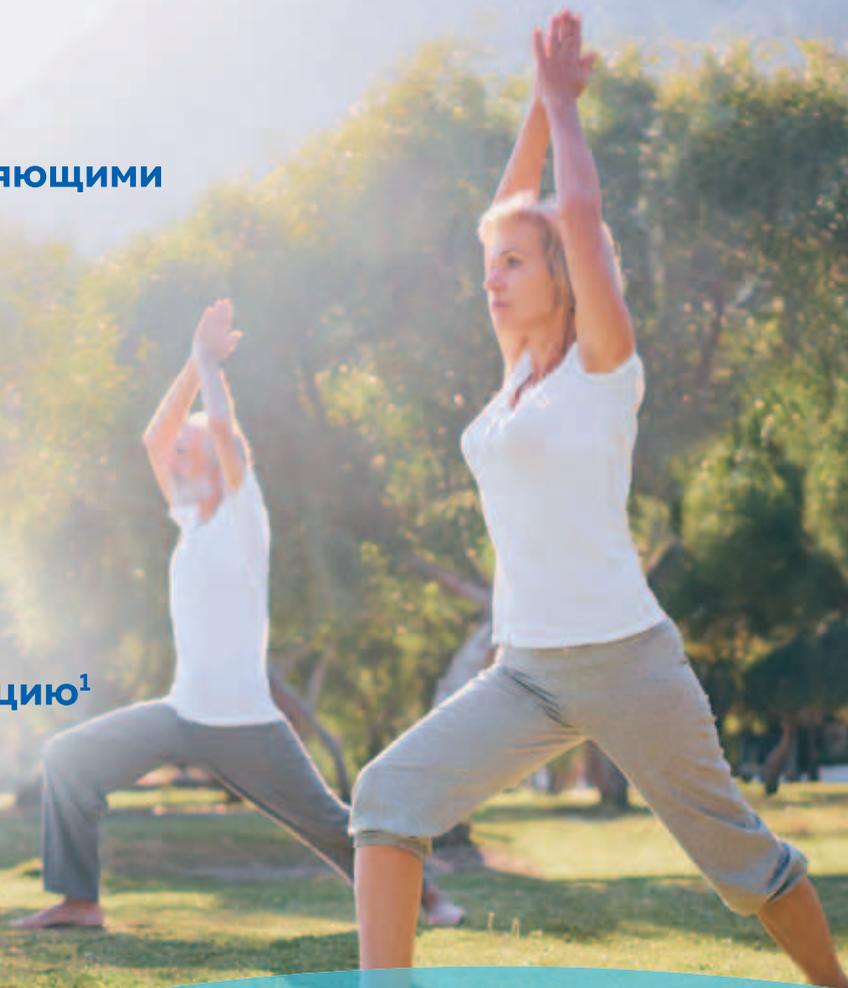
Обладает
сосудорасширяющими
свойствами¹



Препятствует
агрегации
тромбоцитов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **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 (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная 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. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теofilлина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, 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>
RU_CUR_12_2017. Одобрено 28.11.2017



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Реклама



не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простаглицина, как при приеме ацетилсалициловой кислоты, благодаря чему не нарушается протекция слизистых оболочек. Важный аспект безопасности дипиридамола – возможность управляемого антитромботического эффекта путем подбора оптимальной дозы. Антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмينا, которое редуцирует образовавшийся тромб.

Более чем 30-летний период клинического использования дипиридамола подтверждает его эффективность в профилактике инсульта, причем и в режиме монотерапии, и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Но при ведении пациентов с церебральной микроангиопатией

крайне важны дополнительные эффекты дипиридамола (табл. 2), в первую очередь его влияние на эндотелиальную дисфункцию. Известно, что дипиридамола усиливает NO-опосредованный вазодилаторный эффект [17] и подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия. Таким образом, дипиридамола регулирует одновременно NO-опосредованную вазодилатацию и выделение супероксида из эндотелия [18]. В результате этого комбинированного (антиагрегантного и вазодилаторного) эффекта дипиридамола приводит к улучшению микроциркуляции и перфузии ткани.

Как потенциальный окислительный агент, передающий электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамола устраняет продукты свободно-радикального окисления, вследствие чего повышается васку-

лярная протекция. Как показали многие экспериментальные исследования, нейтрализация свободных радикалов предупреждает развитие патологической вазореактивности и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [19, 20], что важно для профилактики церебральной микроангиопатии. Установлено, что дипиридамола в низких дозах эффективно претовращал ангиопатию и нефропатию на экспериментальных моделях сахарного диабета за счет снижения вазоренального окислительного стресса [21].

Наконец, противовоспалительный эффект дипиридамола направлен на ключевое звено патогенеза атеросклероза. Важнейшая особенность дипиридамола – его способность увеличивать образование эндотелиального фактора роста и стимулировать развитие капиллярной сети за счет действия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах. Этот эффект стимуляции ангиогенеза важен для пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых в результате повышается толерантность к физической нагрузке, и для больных с левожелудочковой дисфункцией, у которых увеличивается фракция выброса.

Обзор плеiotропных эффектов дипиридамола свидетельствует о перспективности его применения для лечения церебральной микроангиопатии и первичной профилактики сосудистых нарушений. Первичная профилактика может проводиться дипиридамолом в режиме монотерапии – по 25 или 75 мг три раза в сутки.

Заключение

Профилактика и лечение церебральных осложнений АГ и метаболических нарушений требуют изменения стиля жизни, пищевых привычек и комплексного медикаментозного вмешательства, воздействующего на все патогенетические звенья, с целью улучшения или обратного развития эндотелиальной дисфункции. *

Таблица 2. Плеiotропные эффекты дипиридамола

Эффект	Механизм реализации
Антитромботическое действие	Ингибирует поглощение аденозина эритроцитами и эндотелиальными клетками (повышается уровень плазменного аденозина, который ингибирует агрегацию тромбоцитов) Ингибирует фосфодиэстеразу (увеличивает тромбоцитарный уровень циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, которые ингибируют активацию тромбоцитов) Повышает активатор плазминогена
Влияние на эндотелиальную функцию	Усиливает NO-опосредованный вазодилаторный эффект Подавляет образование эндотелиальных клеток
Антиоксидантный эффект	Подавляет образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках Повышает уровень супероксидов в ишемизированных тканях
Противовоспалительное действие	Редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга Блокирует интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли



Литература

1. Banegas J.R., Graciani A., de la Cruz-Troca J.J. et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study // *Hypertension*. 2012. Vol. 60. № 4. P. 898–905.
2. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения // *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3. № 2. С. 83–87.
3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 2. P. 115–126.
4. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 29. P. 2385–2402.
5. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 22. P. 2673–2678.
6. Rossi R., Chiurlia E., Nuzzo A. et al. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. № 8. P. 1636–1640.
7. Rossi R., Cioni E., Nuzzo A. et al. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 3. P. 702–707.
8. Benarroch E.E. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease? // *Neurology*. 2007. Vol. 68. № 20. P. 1730–1732.
9. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 4. P. 1229–1236.
10. Ohmine T., Miwa Y., Yao H. et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects // *Hypertension Res.* 2008. Vol. 31. № 1. P. 75–81.
11. Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79. № 3. P. 350–354.
12. Clerk L.H., Vincent M.A., Lindner J.R. et al. The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 3–12.
13. Aljada A., Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase // *Metabolism*. 2000. Vol. 49. № 2. P. 147–150.
14. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. М., 2013.
15. Heima N.E., Eekhoff E.M., Oosterwerff M.M. et al. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. № 1. P. 59–65.
16. Puig J.G., Martinez M.A. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008. Vol. 20. № 2. P. 187–191.
17. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
18. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
19. Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T. et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. № 5. Pt. 2. P. H1356–H1362.
20. Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B. et al. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998. Vol. 53. № 1–2. P. 333–338.
21. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.

Cerebral Microangiopathy Associated with Hypertension and Metabolic Disorders

O.V. Vorob'eva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorob'eva, ovvorobeva@mail.ru

Endothelial dysfunction is the main etiopathogenetic factor of cerebral vascular lesions of small caliber associated with hypertension and metabolic disorders. Endothelial dysfunction is the earliest sign of atherosclerosis and the risk of complications of cerebrovascular disease, such as cognitive impairment. Timely complex therapy is a decisive factor in the reverse development of endothelial dysfunction and reliable prevention of vascular cognitive impairments. The drug dipyridamole, which has pleiotropic effects, can be considered as one of the pathogenetically justified means in the complex drug therapy of endothelial dysfunction.

Key words: cerebral microangiopathy, arterial hypertension, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, dipyridamole

Неврология



Современные методы лечения хронической цереброваскулярной недостаточности: роль нейротрофинов

Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова

Адрес для переписки: Елена Игоревна Чуканова, chukanova-elena@yandex.ru

В статье изложены современные представления о патогенезе развития ишемии мозга. Рассмотрена роль нейротрофических факторов в генезе нейроапоптоза как основы развития нейродегенеративных процессов. Приведен обзор экспериментальных и клинических исследований препарата Церебролизин, который положительно влияет на изменение активности нейротрофических факторов, что определяет благоприятное клиническое течение хронической цереброваскулярной недостаточности.

Ключевые слова: ишемия мозга, хроническая цереброваскулярная недостаточность, апоптоз, нейропластичность, нейротрофические факторы, Церебролизин

Широкое распространение нарушений мозгового кровообращения, неуклонный рост их частоты, высокий процент летальности и инвалидизации обуславливают социальную значимость проблемы изучения церебральных сосудистых заболеваний [1, 2].

Хроническая ишемия мозга – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повтор-

ными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [3].

В большинстве случаев цереброваскулярная недостаточность развивается вследствие различных факторов риска либо их сочетания, а также факторов внешней среды и наследственной предрасположенности. При этом ни один из факторов риска не ответственен в полной мере за выраженность неврологических нарушений и характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Морфофункциональные изменения при хронической ишемии мозга обусловлены недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые как протекают бессимптомно, так и проявляются клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге ведет к очаговым изменениям головного мозга, диффузным изменениям белого вещества и церебральной атрофии [5–8].

Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Начальным звеном данной патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска, становится первичный системный гуморальный («цитокиновый») ответ и в последующем эндотелиальная дисфункция, приводящая к повреждению гематоэнцефалическо-



го барьера [9, 10]. В норме гематоэнцефалический барьер, с одной стороны, ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных и вредных веществ, а с другой – обеспечивает транспорт газов, питательных веществ, изолирует мозг от контроля иммунной системы и позволяет лишь отдельным моонуклеарным клеткам мигрировать в центральную нервную систему. В результате этого центральная нервная система относительно изолирована и «чужеродна» в иммунологическом отношении [9, 11–13]. Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку современных технологий дополнили представления о патогенезе ишемии мозга и заложили основу формирования принципиально новых концепций патогенеза нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время подтверждено отсутствие прямого тождества между понятиями кратковременной острой/подострой фокальной церебральной ишемии, подразумевающей возможность обратимости метаболических изменений в ткани мозга, и инфарктом мозга, то есть стойким морфологическим дефектом. Эти состояния отличаются не только количественным и временным аспектами ишемии, но и комплексом гемодинамических и метаболических нарушений, происходящих на определенной стадии недостаточности кровообращения мозга и генетической запрограммированности метаболизма мозга. Нарушение функций митохондрий и их деструкция счи-

таются одной из причин развития окислительного стресса – процесса образования активных форм кислорода: супероксидов и перекиси водорода, окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК. Окислительный стресс – предтеча развития клеточной смерти, он активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности [14]. В зависимости от природы поражения выделяют три типа клеточной смерти: апоптоз, аутофагию и некроз. Апоптоз – природный морфобиохимический процесс уничтожения «ненужных» клеток, регулируемый механизм упорядочения качественного состава клеточной популяции. Он играет важную роль в процессе эмбрионального развития, функционировании иммунной системы, а также любой другой системы, поскольку является составной частью нормального клеточного оборота. Предполагают огромное значение процесса программированной гибели нейронов для регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [14–16]. Однако апоптоз также вносит вклад в формирование различных патологических процессов: нейродегенеративных заболеваний, травм нервной системы, недостаточности мозгового кровообращения, шизофрении, демиелинизирующих заболеваний, эпилепсии и др. [17–19]. Значимость апоптоза при острых состояниях не так существ-

венна, он является одним из значимых отдаленных последствий ишемии мозга [20–22]. В зависимости от характера биохимической сигнализации, которой подвергается клетка, различают внутренний (каспазозависимый и каспазонезависимый) и внешний пути активации апоптоза.

Каскад апоптозных процессов может быть либо спровоцирован через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), либо запущен причинами, связанными с ишемией клетки, ее повреждением, токсическим воздействием или прямым действием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки: классических медиаторов, нейропептидов, ростовых и нейротрофических факторов [21–23].

Нейротрофические факторы, или нейротрофины, – общее название секреторируемых белков, поддерживающих жизнеспособность, стимулирующих развитие и активность нейронов. Эти белки входят в обширное семейство факторов роста. Их выделяют за особую роль в воздействии на нейроны, но они экспрессируются и в других тканях и органах, как и иные факторы роста, не называемые нейротрофинами, оказывают некоторое влияние на нейроны.

К нейротрофическим факторам относят физиологически активные полипептиды, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом возрасте нейротрофические факторы защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений [21, 24]. Способность нейротрофических и ростовых факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных субстанций лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную

При внутривенном и внутримышечном введении препарата Церебролизин низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, входящие в его состав, преодолевают гематоэнцефалический барьер и поступают непосредственно к нервным клеткам в отличие от фактора роста нервов, крупные молекулы которого с трудом проникают в центральную нервную систему

Неврология



функцию нейротрофинов в формировании пластичности зрелого мозга.

Существующие данные свидетельствуют о важной роли нейротрофических факторов и в генезе нейродегенеративных процессов, патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе. Установлено, что введение растворимого фактора роста нервной ткани непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может полностью предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [24]. В нескольких независимых исследованиях установлено, что введение мышинового фактора роста нервов кроликам делает обратимой спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов в ядрах основания мозга [25] и предупреждает утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, удалось доказать, что интрацеребральное введение мышинового фактора роста нервов существенно усиливает активность ацетилхолинтрансферазы и повышает уровень ацетилхолина в мозге [25].

Факторы роста по ряду признаков сходны с цитокинами. Поэтому, взаимодействуя с рецепторами, они могут влиять на активность клеток иммунной системы и частично контролировать воспалительные процессы в мозге, участвующие в каскаде апоптозных процессов. Одновременное снижение содержания в организме инсулиноподобного фактора роста 1 и повышение уровня фактора некроза опухоли альфа указывает на неблагоприятное течение патологических процессов в мозге, поскольку инсулиноподобный фактор роста влияет на процессы нейропротекции, а фактор некроза опухоли потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности.

В экспериментальных работах показано, что степень когнитивных нарушений напрямую зависит от процессинга нейротрофического фактора мозга, который за-

действован в стимуляции роста нервных клеток и других репаративных процессах, происходящих в нервной ткани [9, 23, 26, 27]. При иных видах патологии определены такие нейротрофические факторы, как фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор. Они участвуют в стимуляции роста нервных клеток, которые индуцируют дифференцировку нейронов, усиливающих репаративные процессы нервной ткани после повреждения [27, 28]. В настоящее время известно, что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, но и во взрослом возрасте [29]. Вышеперечисленные исследования позволяют предположить важную роль нейротрофических факторов в процессах восстановления за счет стимуляции нейрогенеза преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине, а также активации нейрорепаративных процессов, то есть их участие в процессе нейропластичности [30]. Нейропластичность может реализовываться на различных уровнях – молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном уровне (отдел мозга или мозг в целом) [31–33].

При хронической церебральной ишемии легкой степени отмечается умеренная активация механизмов синаптической пластичности, при умеренной недостаточности кровообращения – максимальная. Пластическая реорганизация сохранившихся синапсов сочетается с активацией неосинаптогенеза, дифференцировкой незрелых контактов. При тяжелой хронической церебральной ишемии пластичность реализуется в основном посредством механизмов реорганизации сохранившихся функционально активных синапсов, что, вероятно, недостаточно для обеспечения эффективной межнейронной интеграции [32].

Таким образом, современные представления об участии в пато-

генезе недостаточности мозгового кровообращения сложного каскада молекулярных процессов окислительного стресса, различных видах клеточной смерти – некрозе, апоптозе (внешнем и внутреннем), аутофагии, а также стимуляции и развитию нейропластичности важны для понимания клинических проявлений заболевания и объяснения клинко-нейровизуализационных несоответствий. Кроме того, они открывают перспективы для разработок новых терапевтических воздействий, где использование нейротрофических факторов имеет приоритетное значение.

Как отметила Р. Леви-Монтальчини в 1986 г. при получении Нобелевской премии за открытие нейротрофического фактора, «...поскольку гибель клеток нейрональной популяции может быть связана со сниженным уровнем нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, их экзогенная поддержка или стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами может открыть новые обещающие подходы к разработке эффективной терапии...» [34, 35]. Новые знания о нейропептидах с их предположительно высокой терапевтической активностью привлекли к ним значительный интерес фармакологов. Важное направление нейропротекции – разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами. Современная нейробиология доказала, что нейропептиды несут основную нейротрофическую фармакологическую нагрузку.

Вместе с тем природные нейротрофические факторы (фактор роста нейронов, нейротрофический цилиарный фактор и др.) при попытке использования в клинических испытаниях оказались неспособными проникать через гематоэнцефалический барьер, что потребовало применения инвазивных методов типа внутрижелудочковых инфузий. Однако данная методика приводила к развитию по-



бочных эффектов – гипералгезии и похудению [36].

Церебролизин (EVER Neuro Pharma, Австрия) – естественно сбалансированная смесь пептидов и аминокислот. Препарат успешно используется уже более 50 лет. При внутривенном и внутримышечном введении Церебролизина низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, входящие в его состав, преодолевают гематоэнцефалический барьер и поступают непосредственно к нервным клеткам. В этом заключается отличие олигопептидов Церебролизина от фактора роста нервов, крупные молекулы которого с трудом проникают в центральную нервную систему.

Мультимодальное нейроспецифическое действие Церебролизина установлено различными экспериментальными и клиническими исследованиями. Будучи опосредованным ингибитором Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпаина, препарат обеспечивает активацию синтеза эндогенных кальпостатинов. Церебролизин обладает способностью нормализовать пластический обмен в пресинаптических окончаниях и предотвращать нарушения продукции белка – предшественника амилоида. Церебролизин замедляет активацию микроглии *in vivo* и *in vitro* [37, 38], что способствует торможению иммуновоспалительных нарушений в мозге на последних этапах нейродегенеративной ремодуляции, сдерживая высвобождение цитокинов интерлейкина 1 или 6 и др. Данные современной ней-

рохимии свидетельствуют о наличии у Церебролизина свойств мембранопротектора, способного регулировать кальциевый гомеостаз, уменьшать нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата) [39].

Действие Церебролизина определяется комплексом реакций, характерных для нейротрофинов:

- ✓ при ишемической, травматической и нейродегенеративной патологии – защита клеток мозга, еще не подвергнутых гибели, и повышение их выживаемости за счет препятствия окислительным и апоптотическим процессам;
- ✓ поддержание жизнеспособности структур головного мозга и периферической нервной системы, способных взять на себя функции пораженных участков, и образование новых синаптических связей;
- ✓ коррекция («перебалансировка») патохимических реакций в затронутых патологическим возмущением структурах мозга;
- ✓ блокада активации микроглии и снижение провоспалительных реакций в сосудистом эндотелии и нервной ткани;
- ✓ стимуляция активности нейральных стволовых клеток, их трансформации, дифференцировки и миграции в поврежденные зоны.

Экспериментальные исследования показали, что Церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факто-

рам гипоксии. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов (магния, селена, марганца, ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами. Кроме того, подтверждено положительное воздействие Церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что, по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата.

Многогранные метаболические эффекты Церебролизина, данные о его нейротрофическом, нейро-модуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном действии, а также доказанные безопасность и хорошая переносимость создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Важные доказательства нейротрофической активности Церебролизина получены в клинических исследованиях Х.А. Alvarez и соавт. [40, 41]. У 141 пациента с деменцией и 56 пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения выявлен повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа и сниженный инсулиноподобный фактор роста 1 в сыворотке крови [40]. При лечении Церебролизин в течение 24 недель установлено снижение уровня фактора некроза опухоли альфа и достоверное увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови. Уровень фактора некроза опухоли альфа снижался параллельно нормализации исследуемых клинических параметров. Эти результаты впервые связали терапевтический эффект Церебролизина с изменениями активности нейротрофинов [40].

Клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических испы-

В экспериментах Церебролизин уменьшал потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам гипоксии. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами

Неврология



таний, проводившихся с учетом требований Надлежащей клинической практики в ряде международных центров с участием пациентов с широким спектром заболеваний центральной нервной системы.

Лечению пациентов с когнитивными нарушениями – от постнатальных гипоксических повреждений мозга, нарушений мозгового кровообращения (острых и хронических) до возрастных нейродегенеративных расстройств – посвящено много работ. Особый интерес представляют исследования эффективности Церебролизина в профилактике возникновения когнитивных расстройств у пациентов с хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения.

В 2004–2005 гг. проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности Церебролизина и определения экономической целесообразности его использования у 154 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью и умеренными когнитивными нарушениями. Применение Церебролизина в суточных дозах 5 и 10 мл в течение 10–15 дней достоверно улучшало когнитивные функции и выраженность двигательных нарушений, а также снижало выраженность астенического синдрома и депрессии. После окончания курса лечения Церебролизином в течение последующих трех-четырёх месяцев имел место следовой терапевтический эффект. При проведении двух курсов лечения Церебролизином в год значительно снизились темпы прогрессирования хронической ишемии мозга и риск развития транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта. Назначение Церебролизина в дозе 10 мл/сут в течение 15 дней способствовало более значимому и продолжительному клиническому эффекту, не вызывая при этом увеличения частоты нежелательных явлений. Фармакоэкономический анализ показал, что лечение

Церебролизином, несмотря на увеличение затрат, экономически выгоднее базовой терапии антигипертензивными и антитромботическими препаратами [42, 43].

В плацебоконтролируемом исследовании, выполненном в 2007–2008 гг. в России, получены статистически достоверные результаты положительного влияния Церебролизина в дозе 20 мл на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней тяжести за счет улучшения познавательной способности и повышения активности в повседневной жизни. Его положительный клинический эффект по когнитивной субшкале Шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive – ADAS-Cog+) и Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE) отмечался на протяжении минимум шести месяцев. Были показаны безопасность и хорошая переносимость препарата [44].

Современная концепция умеренного когнитивного расстройства предусматривает превентивный подход к терапии деменции. В возрасте 65 лет 15–20% населения обнаруживают признаки умеренного когнитивного расстройства, которое в последующем трансформируется в деменцию. Использование препарата Церебролизин в терапии умеренных когнитивных расстройств принесло ощутимые результаты [45]. Так, на фоне двухлетней терапии Церебролизином (20 инфузий по 30 мл, повторные курсы через каждые полгода) пациентов с умеренными когнитивными расстройствами выявлен достоверный положительный клинический эффект по динамике балльной оценки когнитивных функций.

При сосудистой деменции был также продемонстрирован положительный эффект комбинации Церебролизина и донепезила. Пациенты были рандомизированы на получение Церебролизина (10 мл), донепезила (10 мг) и ком-

бинации обоих методов лечения. Улучшение показателей когнитивной функции отмечено во всех группах, но в большей степени в группе комбинированной терапии [41].

В исследование И.В. Дамулина включено 43 пациента (23 женщины и 20 мужчин) в возрасте от 40 до 80 лет с клиническим диагнозом «хроническая цереброваскулярная недостаточность» и синдромом умеренных когнитивных расстройств. Церебролизин назначался в дозе 10 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно ежедневно на протяжении пяти дней в неделю с перерывом на выходные дни, всего 20 инфузий. Терапевтический эффект оценивался сразу и через три месяца после окончания курса лечения. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, неврологическое и нейропсихологическое тестирование, а также исследование когнитивного вызванного потенциала с использованием вербальной и невербальной стимуляции (до лечения, сразу после окончания и через три месяца после лечения). После курса терапии наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций: уменьшилась выраженность лобно-подкорковой дисфункции, вырос темп познавательной деятельности, абстрагирования, белости речи, внимания, памяти, конструктивных способностей, письма. Положительная динамика в отношении пространственных функций и памяти сохранялась в течение трех месяцев после прекращения лечения [46].

В статье N. Chen и соавт. приведены результаты Кохрейновского обзора шести рандомизированных контролируемых исследований эффективности Церебролизина при сосудистой деменции (n = 597). Метаанализ подтвердил положительный эффект Церебролизина в отношении когнитивных функций, который оценивался с помощью MMSE (взвешенное различие средних 1,10, 95%-ный доверительный ин-

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге

Сегодня он выиграл партию в шахматы

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции^{1,8}



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoernberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2018\04\334



тервал 0,37–1,82) и ADAS-Cog+ (взвешенное различие средних -4,01, 95%-ный доверительный интервал от -5,36 до -2,66). Серьезных нежелательных явлений во включенных в обзор исследованиях не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что Церебролизин может оказывать положительное влияние на когнитивные функции и общее функционирование у пожилых пациентов с сосудистой деменцией легкой или средней степени тяжести [47]. Таким образом, обнаруживаются новые свойства нейрохими-

ческого воздействия комплексного полипептидного препарата Церебролизин, объясняющие многоаспектность его терапевтического влияния. Благодаря высокой терапевтической эффективности, возможности назначения при различных формах цереброваскулярной недостаточности, в том числе сосудистых когнитивных нарушениях, отсутствию ограничений к применению в различных возрастных группах Церебролизин выгодно отличается от других лекарственных препаратов. Учитывая результаты клиничес-

ких и фармакотоксикологических исследований, можно утверждать, что Церебролизин – высокоэффективный препарат, не представляющий опасности для здоровья пациента даже при его использовании в рамках длительного курса и достаточно широком диапазоне доз. Его эффективность подтверждена широким спектром экспериментальных и клинических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, отвечающих требованиям Надлежащей клинической практики и проводимых как у нас в стране, так и за рубежом. *

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.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.
2. Шальнова С.А., Дряпкина О.М., Концевая А.В. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России. Реалии и перспективы. Значение для практики // Вестник Росздравнадзора. 2018. № 1. С. 21–24.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. М.: МАИ, 2010.
4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // Фарматека. 2014. № 13. С. 14–19.
5. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam // Stroke. 1997. Vol. 28. № 12. P. 2347–2352.
6. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // Stroke. 2001. Vol. 32. № 1. P. 280–299.
7. Lai S.M., Alter M., Friday G., Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke // Stroke. 1994. Vol. 25. № 5. P. 958–962.
8. Leppälä J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes // Stroke. 1999. Vol. 30. № 12. P. 2535–2540.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
10. Jin K., Zhu Y., Sun Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. № 18. P. 11946–12011.
11. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М.: Медицина, 1974.
12. Hafler L.F., Weiner H.L. T-cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases // Immunol. Rev. 1987. Vol. 100. P. 307–332.
13. Yang Y., Rosenberg G.A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease // Stroke. 2011. Vol. 42. № 11. P. 3323–3328.
14. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. М., 2003.
15. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М., 2002.
16. Alison M.R., Sarraf C.E. Apoptosis as gene-directed program of cell death // Principles of Medical Biology. 1998. Vol. 13. P. 1–55.
17. Adamec E., Mohan P.S., Cataldo A.M. et al. Up-regulation of the lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimer's disease // Neuroscience. 2000. Vol. 100. № 3. P. 663–675.
18. Binder D.K., Croll S.D., Gall C.M., Scharfman H.E. BDNF and epilepsy: too much of a good thing // Trends Neurosci. 2001. Vol. 24. № 1. P. 47–53.
19. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders // Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 2000. Vol. 1. № 2. P. 120–129.
20. Zhang F., White J.G., Iadecola C. Nitric oxide donors increase blood flow and reduce brain damage in focal ischemia: evidence that nitric oxide is beneficial in the early stages of cerebral ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994. Vol. 14. № 2. P. 217–226.
21. Mondello S., Papa L., Buki A. et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study // Crit. Care. 2011. Vol. 15. № 3. ID R156.
22. Mondello S., Robicsek S.A., Gabrielli A. et al. Alpha II-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients // J. Neurotrauma. 2010. Vol. 27. № 7. P. 1203–1213.
23. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: Икар, 2006.
24. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 257. № 1–2. P. 38–43.
25. Bidl V., Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits – a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 54. P. 237–247.



26. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии // Неврологический журнал. 2014. Т. 19. № 6. С. 31–35.
27. Webster M.J., Weickert C.S., Herman M.M., Kleinman J.E. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex // Brain Res. Dev. Brain Res. 2002. Vol. 139. № 2. P. 139–150.
28. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 7. С. 20–29.
29. Tyler W.J., Perrett S., Pozzo-Miller L.D. The role of neurotrophins in neurotransmitter release // Neuroscientist. 2002. Vol. 8. № 6. P. 524–531.
30. Цепилов С.В., Каракулова Ю.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33. № 6. С. 60–65.
31. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 72–75.
32. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск, 2008.
33. Marrone A., Dokal I. Dyskeratosis congenita: molecular insights into telomerase function, ageing and cancer // Expert Rev. Mol. Med. 2004. Vol. 6. № 26. P. 1–23.
34. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty five years later // EMBO J. 1987. Vol. 6. № 5. P. 1145–1154.
35. Levi-Montalcini R., Cohen S. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960. Vol. 85. P. 324–341.
36. Windisch M. Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 301–313.
37. Alvarez X.A. Cerebrolysin protects against neurodegeneration induced by b-amyloid implants in rats // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 3. Suppl. 1. P. S359.
38. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
39. Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J., Guerrero J.M. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils // Biotechnol. Ther. 1993. Vol. 4. № 3-4. P. 253–262.
40. Alvarez X.A. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 1. P. 43–54.
41. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil // Curr. Alzheimer Res. 2011. Vol. 8. № 5. P. 583–591.
42. Чуканова Е.И. Влияние Церебролизина на прогрессирование и развитие инсульта у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 42–45.
43. Чуканова Е.И. Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 2-3. С. 32–35.
44. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2011. Vol. 20. № 4. P. 310–318.
45. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Коровайцева Г.И. и др. ApoE генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 4. С. 27–34.
46. Damulin I.V., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Effects of cerebrolysin on moderate cognitive impairments in cerebral vascular insufficiency (a clinical-electrophysiological study) // Neurosci. Behav. Physiol. 2008. Vol. 38. № 6. P. 639–645.
47. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 1. CD008900.

Неврология

Modern Approach to the Treatment of Chronic Cerebrovascular Insufficiency: the Role of Neurotrophins

Ye.I. Chukanova, A.S. Chukanova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Yelena Igorevna Chukanova, chukanova-elena@yandex.ru

The article provides modern ideas about the pathogenesis of cerebral ischemia. The role of neurotrophic factors in the genesis of neuroapoptosis development as a basis for the development of neurodegenerative processes is discussed. The review of experimental and clinical studies of the drug Cerebrolysin, positively affecting the changes in the activity of neurotrophic factors, which determines the favorable clinical course of chronic cerebrovascular insufficiency, is provided.

Key words: brain ischemia, chronic cerebrovascular insufficiency, apoptosis, neuroplasticity, neurotrophic factors, Cerebrolysin

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах. 2-е Штульмановские чтения



7 декабря 2018, Москва

Председатель

Левин Олег Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии

В программе конференции:

- Наследственная амилоидная невропатия: возможности диагностики и лечения
- Поведенческие нарушения при болезни Альцгеймера
- Синдром Мюнхгаузена при синдроме леопарда
- Поведенческие нарушения болезни Паркинсона: от акайрии к обсессивно-компульсивным расстройствам
- Психические нарушения при фокальных дегенерациях ЦНС
- Мир хорей
- Ното spinalis: о боли в нижней части спины
- Метавестибулярные расстройства
- Перекрученный мир: психологические особенности при цервикальной дистонии
- Головная боль и травма головы
- От злокачественного экзофтальма к энцефалопатии Хашимото
- Болезнь Паркинсона: в поисках... орексина
- Патогенез-обоснованная терапия ведения пациентов с болью в спине

Место проведения

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Проезд до ст. метро «Краснопресненская», «Баррикадная», «Смоленская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

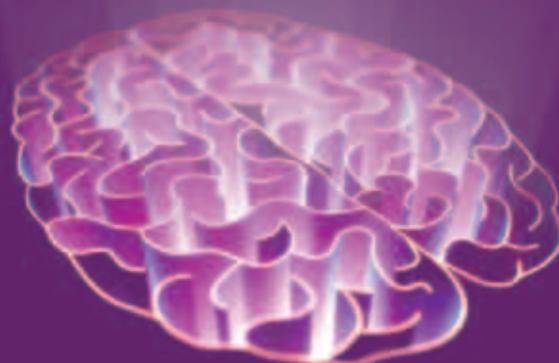
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Департамент здравоохранения г. Москвы

Научно-практическая конференция

Мультидисциплинарные аспекты гериатрической психиатрии и неврологии

19 октября 2018, Москва



Председатель

Гаврилова Светлана Ивановна – заведующая отделом гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», профессор, доктор медицинских наук

В программе конференции:

- Методы персонализированной терапии в геронтопсихиатрии. Гаврилова С.И.
- Иммунофенотипы мягкого когнитивного снижения. Ключник Т.П.
- Додементные когнитивные нарушения: инновации в диагностике и терапии. Емелин А.Ю.
- Роль нейротрофинов в функционировании мозга в норме и при развитии болезни Альцгеймера. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А.
- Роль параметров системной гемодинамики в метаболизме амилоидного белка при деменциях. Лобзин В.Ю.
- Система гемостаза у больных с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным снижением. Брусов О.С.
- Современные методы нейровизуализации для диагностики додементных когнитивных расстройств в пожилом возрасте. Лебедева И.С.
- Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Левин О.С.
- Психопатология пожилого и старческого возраста в свете биопсихосоциальной концепции: феноменология и факторы, определяющие результативность лечения. Круглов Л.С.
- Ранние маркеры патологического старения ЦНС. Сиденкова А.П.
- Клиника памяти – новая форма лечебно-реабилитационной помощи пожилым пациентам с когнитивными расстройствами. Костюк Г.П., Савилов В.Б.
- Холинергическая терапия болезни Альцгеймера: новые возможности. Колыхалов И.В.
- Предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита у родственников I степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. Селезнева Н.Д.
- Оптимизация антидепрессивной терапии у пожилых больных. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б.
- Современные подходы к терапии лобно-височных деменций. Фёдорова Я.Б.
- Алгоритм антидементной терапии при болезни Альцгеймера. Пономарева Е.В.
- Патологические реакции горя у больных пожилого возраста: клиника и лечение. Корнилов В.В.

Место проведения

Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, 26/28

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru).

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

17-18 октября 2018

Москва, «Вега Измайлово» отель и конгресс-центр



XX

ЮБИЛЕЙНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С
МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- ◆ Клиническое питание в многопрофильном стационаре
- ◆ Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
- ◆ Острая дыхательная недостаточность и методы ее коррекции
- ◆ Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России
- ◆ Травма, кровопотеря, шок
- ◆ Механизмы развития критических состояний
- ◆ Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии
- ◆ Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии
- ◆ Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии
- ◆ Реабилитация в отделениях реаниматологии
- ◆ Технологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования
- ◆ Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии
- ◆ Изменения ЦНС при критических состояниях
- ◆ Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии
- ◆ Использование современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов

Организаторы:

- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
- Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)
- НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Общество по изучению шока
- Национальный совет по реанимации

По вопросам участия обращайтесь:

Татьяна Турухина

Тел.: +7 (495) 650 96 77

E-mail: or_org@mail.ru

Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140

E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru



ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

11-12 октября 2018

отель «Парк Инн by Radisson Пулковская»
(Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Энтеральное и парентеральное питание
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

Предварительная регистрация - до 1 октября 2018

Бронирование гостиницы - до 1 сентября 2018



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Отверено временем

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

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

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

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



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

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