

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 15  
2013*неврология и  
психиатрия №2*

## Люди. События. Даты

Интервью с главным неврологом  
Санкт-Петербурга, академиком РАН  
А.А. СКОРОМЦОМ

## Клинические исследования

Перспективы применения глатирамера  
ацетата при рассеянном склерозе

## Лекции для врачей

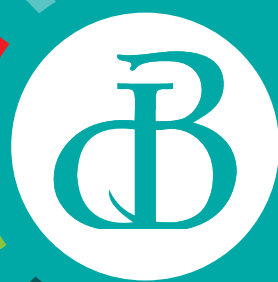
Нейрометаболическая терапия ишемических  
кохлеовестибулярных синдромов

Прамипексол в лечении аффективных  
расстройств у пациентов с болезнью  
Паркинсона

## Медицинский форум

Современная патогенетическая терапия  
диабетической полиневропатии

30 мая —  
01 июня 2013  
Москва, ГК «Измайлово»



## КОНГРЕСС РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОССИИ И СТРАН СНГ

Здесь получают знания  
для эффективного управления

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



Организатор

**Открытый Диалог**  
Знания для эффективного управления



**ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ**  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Партнеры



eventvision

Организатор Конгресса: [www.od-group.ru](http://www.od-group.ru); e-mail: [orgcom@od-group.ru](mailto:orgcom@od-group.ru); тел.: (495) 287-88-77

# Содержание

## Люди. События. Даты

Академик РАНН А.А. СКОРОМЕЦ: «Городская неврологическая служба Санкт-Петербурга продолжает совершенствоваться, уже многое из намеченного удалось реализовать» 4

## Клинические исследования

В.В. КОВАЛЬЧУК, Т.В. ЛАЛАЯН, Д.Г. СМОЛКО  
Функциональное состояние пациентов после инсульта:  
возможности современных подходов к терапии 8

И.К. ТЫЧКОВА  
Роль глатирамера ацетата в терапии рассеянного склероза 14

В.В. КОВАЛЬЧУК, А.М. ТЫНТЕРОВА  
Комбинация Актовегина и Цераксона как фактор реализации механизмов  
нейропластичности у неврологических пациентов 20

## Лекции для врачей

М.В. ПУТИЛИНА  
Ишемические кохлеовестибулярные синдромы: алгоритм диагностики  
и комплексной терапии 26

А.Б. ЛОКШИНА  
Недементные когнитивные расстройства в пожилом возрасте:  
современные подходы к диагностике и лечению 34

Р.Р. БОГДАНОВ  
Аффективные расстройства при болезни Паркинсона 42

Т.И. ДИКАЯ  
К проблеме затяжных и хронических эндогенных депрессий  
(клиника, динамика, терапия) 50

## Медицинский форм

*IX Вейновские чтения*  
*Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»*  
Диабетическая полиневропатия: многообразие клинических форм  
и единство патогенеза 58

**Editor-in-chief**

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

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

**Editorial Council**

**Neurology**

A.V. AMELIN,

O.V. VOROBYOVA, V.L. GOLUBEV,

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

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

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

M.Yu. MARTYNOV, O.S. LEVIN,

O.R. ORLOVA, M.G. POLUEKTOV,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva,

V.I. SHMYRYOV, N.N. YAKHNO

**Psychiatry**

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZANANOV,

T.S. MELNIKOVA, S.N. MOSOLOV,

Yu.V. POPOV, I.I. SERGEYEV,

A.B. SMULEVICH, A.S. TIGANOV

**© Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

**Managing editor**

O. PARPARA

1redaktor@webmed.ru

# Contents

## People. The events. Date

- Member of the Russian Academy of Medical Sciences A.A. SKOROMET'S:  
'The development of City Neurologic Service of St. Petersburg is ongoing;  
many programs have been already implemented' 4

## Clinical studies

- V.V. KOVALCHUK, T.V. LALAYAN, D.G. SMOLKO  
Functional status of stroke patients: modern approaches to therapy 8
- I.K. TYCHKOVA  
Glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis 14
- V.V. KOVALCHUK, A.M. TYNTEROVA  
Combination of Actovegin and Ceraxon promotes neuroplasticity mechanisms  
in neurologic patients 20

## Review

- M.V. PUTILINA  
Ischemic cochleovestibular syndromes: diagnosis and treatment algorithm 26
- A.B. LOKSHINA  
Cognitive disorders in non-dementia elderly patients: current diagnosis  
and treatment 34
- R.R. BOGDANOV  
Affective disorders in Parkinson's disease 42
- T.I. DIKAYA  
On the question of prolonged and chronic depressions (clinical course,  
dynamics, therapy) 50

## Medical forum

- The IX<sup>th</sup> Veyn Readings, Wörwag Pharma Satellite Symposium*  
'Diabetic polyneuropathy: vast variety of clinical forms and universal pathogenesis' 58

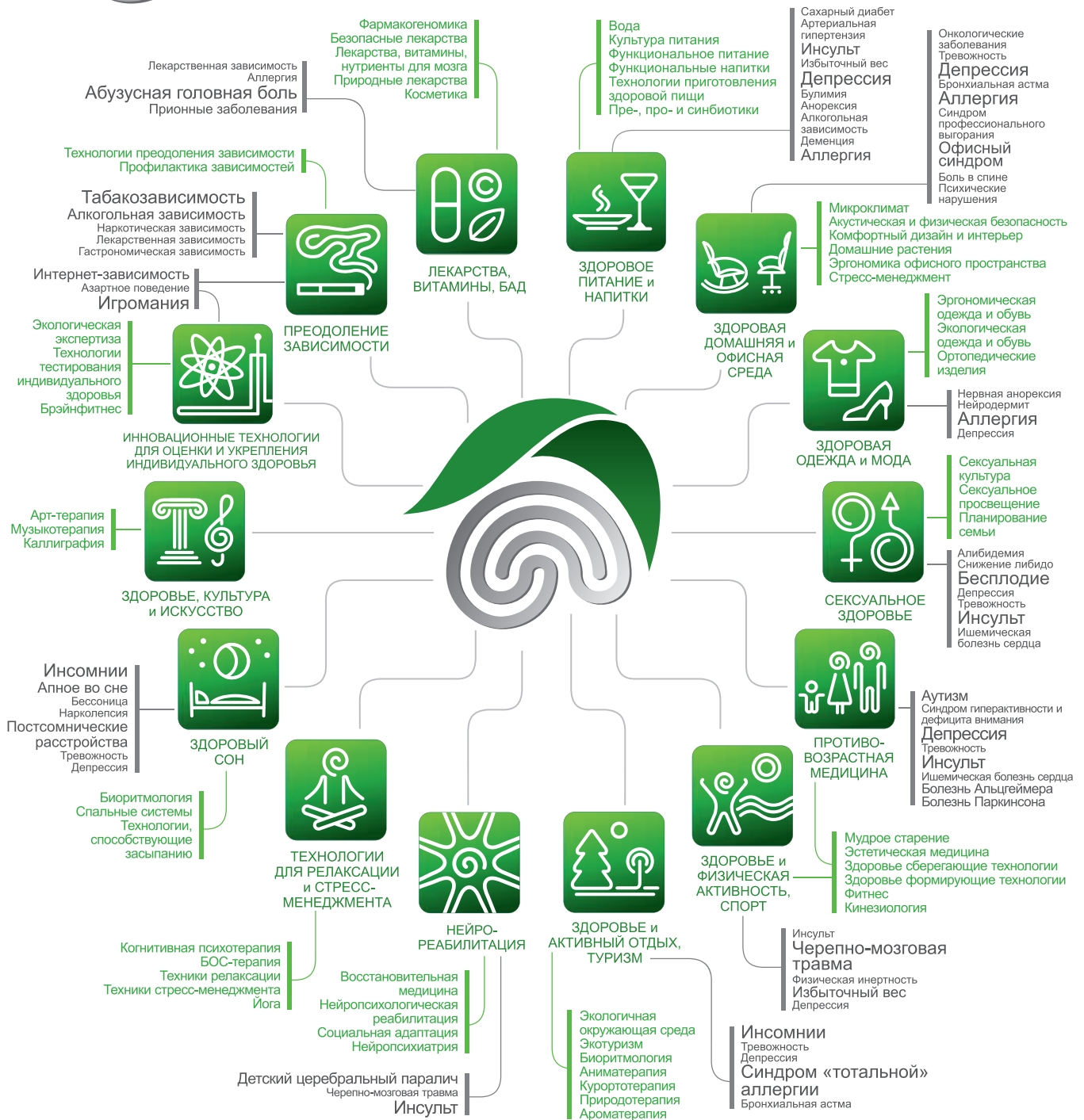




# 1-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

ИСКУССТВО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

16-19 МАЯ 2013 МОСКВА ЭКОПАРК СОКОЛЬНИКИ  
КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР ПАВИЛЬОН 7А





# Академик А.А. СКОРОМЕЦ: «Городская неврологическая служба Санкт-Петербурга продолжает совершенствоваться, уже многое из намеченного удалось реализовать»

*О перспективах развития Санкт-Петербургской неврологической службы, о возможностях современных методов диагностики и лечения заболеваний нервной системы, о системе повышения квалификации врачей-неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации – в беседе с главным неврологом Санкт-Петербурга, заведующим кафедрой неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, академиком Российской академии медицинских наук, заслуженным деятелем науки Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Александром Анисимовичем СКОРОМЦОМ.*



**– На протяжении многих лет Вы являетесь главным неврологом Санкт-Петербурга. Какие изменения произошли в системе оказания медицинской помощи неврологическим больным в последнее время?**

– Еще в 1977 г. мною был составлен проект улучшения неврологической службы города, главные положения которого заключались в следующем. Во-первых, необходимо было оснастить неврологические стационары оборудованием для оказания специализированной помощи пациентам с мозговыми инсультами, спондилогенными поражениями спинного мозга и его корешков,

инфекционно-аллергическими заболеваниями нервной системы, включая рассеянный склероз, а также нервно-мышечными наследуемыми заболеваниями и нейротравмами. Во-вторых, требовалось закупить нейрореанимационную аппаратуру для скорой помощи и обучить врачей, выезжающих на вызов, выполнять люмбальную пункцию на дому. Это позволило бы уточнить характер мозгового инсульта – кровоизлияния и ишемии – и проводить патогенетически обоснованную терапию еще до госпитализации. В-третьих, для дальнейшего движения вперед нужно было развивать научно-

исследовательские институты неврологического профиля. Сейчас, по прошествии лет, могу сказать, что многое из намеченного удалось реализовать, и неврологическая служба в регионе продолжает совершенствоваться. Так, в настоящее время в Санкт-Петербурге активно работает НИИ мозга человека РАН с нейроиммунологической лабораторией, лабораторией нейрогенетики, Городской центр рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний, Центр вертебральной неврологии, Центр нервно-мышечных заболеваний. Кроме того, для лечения больных мозговыми инсультами было органи-



## Актуальное интервью

зовано 6 региональных сосудистых центров. Их, впрочем, явно недостаточно для нашего города, поэтому в перспективе планируется открыть еще не менее 12 первичных нейрососудистых отделений и региональных нейрососудистых центров.

**– Несмотря на внедрение новых методов лечения и разработку новых препаратов, цереброваскулярные заболевания по-прежнему остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в нашей стране...**

– И не только в России, но и во всем мире. Мы изучали зарубежный опыт ведения пациентов с мозговыми инсультами. Так, благодаря координатору программы российско-британского сотрудничества в области неврологии, британскому профессору Полине Монро между нашими странами были установлены тесные деловые и дружественные контакты. Профессор Полина Монро – один из идеологов мультидисциплинарного подхода к лечению и реабилитации неврологических больных с острым нарушением мозгового кровообращения, инсультом и рассеянным склерозом. Мультидисциплинарный подход подразумевает активное участие в реабилитации больных инсультом не только невролога, нейрохирурга, но и логопеда, физиотерапевта, кинезотерапевта, психолога, массажиста. Один из главных постулатов постинсультной реабилитации за рубежом гласит: пациент должен как можно раньше начать двигаться. У нас же больным традиционно рекомендовался постельный режим, физический и эмоциональный покой во избежание развития повторной мозговой катастрофы. Это часто становилось причиной развития гипостатической пневмонии и тромбозов коронарных, легочных и мозговых сосудов с летальными исходами.

Более 120 врачей, медсестер, логопедов, методистов лечебной физкультуры из Санкт-Петербурга стажировались в Англии, чтобы перенять опыт работы мультидисциплинарных бригад. На сегодняшний день подобные инсультные бригады сформированы в нескольких многопрофильных стационарах города, они участвуют и в работе нейрореабилитационных кабинетов поликлиник. Это позволило снизить летальность от мозгового инсульта и на 30% улучшить показатели восстановления неврологического дефицита и самообслуживания таких больных.

Реабилитация пациентов с мозговыми инсультами мультидисциплинарной бригадой как в стационарах, санаториях, так и на дому – это первый этап организационной работы. Дальнейшее внедрение этого направления помощи больным инсультом в стационары и поликлиники города зависит от руководителей этих лечебно-профилактических учреждений. Именно поэтому мы стали приглашать на научные семинары глав администраций районов города и районных руководителей отделов здравоохранения, объяснять им эффективность междисциплинарного подхода к реабилитации постинсультных больных и необходимость его финансирования.

Кроме того, для создания и укрепления системы оказания помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями несколько лет назад был создан Совет по инсульту Санкт-Петербурга. В частности, специалисты, входящие в совет, должны объяснять руководителям Комитета здравоохранения города целесообразность внедрения в практику той или иной методики лечения и реабилитации больных с мозговыми инсультами.

**– Какие современные достижения в неврологии являются, на Ваш взгляд, наиболее значимыми и перспективными?**

Внедрение междисциплинарного подхода к реабилитации постинсультных больных позволило снизить летальность от мозгового инсульта и на 30% улучшить показатели восстановления неврологического дефицита и самообслуживания у таких пациентов.

– Последнее десятилетие прошлого века ВОЗ объявила декадой исследования мозга. Тогда же был расшифрован геном человека, научные исследования достигли молекулярно-генетического уровня. Это стало возможным благодаря интенсивным исследованиям в области нейрофармакологии. Ведь для того чтобы понять механизм действия новых лекарственных препаратов, нужно детально знать функционирование нервной системы в норме и при патологии.

Например, было обнаружено, что в основе развития болезни Паркинсона лежит прогрессирующая дегенерация дофаминергических нигростриарных нейронов. В результате снижаются синтез дофамина и активность дофаминергических систем. Учитывая роль в патогенезе болезни Паркинсона дефицита дофамина в базальных ганглиях, для лечения этого заболевания стали использовать метаболический предшественник дофамина – леводопу. В настоящее время разработан ряд новых, содержащих леводопу лекарственных препаратов (Наком, Мадопар, Тидомет, Дуэлин и т.п.).

Были проведены важные исследования хронобиологии рецепторов, которые взаимодействуют с биологически активными химическими веществами. Например, рецепторы, взаимодействующие с кортикостероидными гормонами, активно функционируют только в утренние часы. Именно



## Актуальное интервью

Неврологи Санкт-Петербурга активно участвуют в международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов, изучают их эффективность и безопасность по всем правилам доказательной клинической практики.

поэтому кортикостероиды следует принимать в первой половине дня: с 8 до 12 часов. В послеобеденное время даже самые большие дозы преднизолона плохо усваиваются организмом, образно говоря – проходят транзитом и не оказывают возможного лечебного эффекта.

Таким образом, все эти открытия еще раз подчеркивают необходимость осознанного и обоснованного назначения лекарственных средств. Для объективной оценки терапевтической эффективности лекарств практические врачи могут применять специальные шкалы. Эти шкалы позволяют оценить состояние неврологического статуса и когнитивных функций в динамике на фоне применения того или иного препарата.

**– Насколько активно внедряются в практику последние научные разработки?**

– Развитие любой отрасли знаний определяется новыми методическими возможностями. Например, в середине 1990-х гг. в нашу клинику передали для апробации отечественный препарат Кортексин. Мы применяли препарат у больных острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм. Сначала эффективность лечения мы могли оценить только по динамике неврологического статуса и, как было принято говорить, по «врачебному впечатлению». В начале 2000-х гг. стали использоваться новые ме-

тоды нейровизуализации, которые позволили оценить состояние метаболизма в мозговой ткани (компьютерная томография с дисперсионным и перфузионным взвешенным режимом, а также позитронно-эмиссионная томография головного мозга). Благодаря этим методам исследования мы смогли подтвердить улучшение мозгового метаболизма при введении Кортексина больному с ишемическим инсультом. А с появлением еще одной новой методики – функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга, демонстрирующей зоны активного метаболизма в коре и подкорке мозга при различных психологических тестах, – были получены новые объективные данные об энергосберегающем действии этого препарата.

**– Неврология – одна из динамично развивающихся отраслей медицины, и потребность постоянного профессионального роста специалистов очевидна. Какой вклад в последипломное образование врачей вносят мероприятия, организуемые для врачей-неврологов в Санкт-Петербурге?**

– Необходимость в систематическом получении новой информации не вызывает сомнения. Ежегодно в марте мы проводим Школу выходного дня для неврологов, а в декабре неврологов нашего региона собирает итоговый конгресс. На этих форумах поднимаются вопросы организации неврологической службы России, обсуждаются возможности оптимизации диагностики и лечения неврологических заболеваний. Кроме того, представляются данные, которые касаются механизмов действия как давно известных, так и новых лекарственных препаратов. Это связано с тем, что неврологи Санкт-Петербурга активно участвуют в международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов (рандомизированных, двойных

слепых, плацебоконтролируемых, многоцентровых), изучают их эффективность по всем правилам доказательной клинической практики (GCP). На основе этого фактического материала не только научные сотрудники и преподаватели вузов, но и практические врачи-неврологи защищают кандидатские и докторские диссертации.

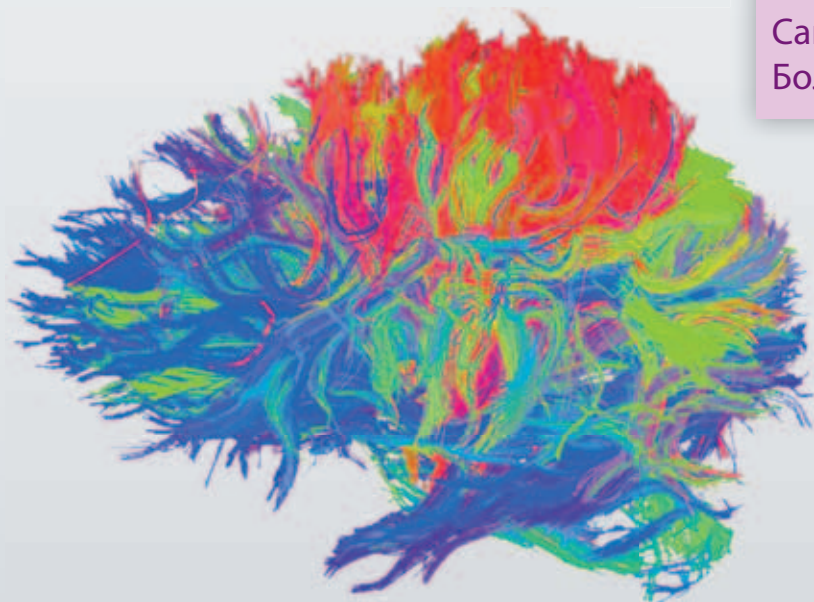
Одним из приоритетных направлений для наших врачей является внедрение в неврологическую практику мягких методик мануальной терапии. Каждый невролог должен владеть такими методиками, как миофасциальный релиз, кранио-сакральные техники и т.п. Это позволяет, образно говоря, врачу-чиновнику, выписывающему рецепты, назначающему физиотерапевтические процедуры и т.д., стать врачом-лекарем, способным устранить симптомы, которые привели пациента к нему на прием, – боли, мышечные спазмы, нарушения подвижности позвоночника и т.д. 24–25 мая 2013 г. мы приглашаем специалистов на Всероссийский конгресс неврологов, нейрохирургов и мануальных терапевтов, приуроченный к 115-летию со дня рождения профессора Д.К. Богородинского. Мы планируем всесторонне рассмотреть проблемы, связанные с патологиями спинного мозга. Большое внимание будет уделено новому направлению в клинической неврологии – сосудистым заболеваниям спинного мозга (артериальным и венозным радикуломиелоишемиям). Кроме этого, будут прочитаны доклады о травмах спинного мозга, инфекционных и демиелинизирующих заболеваниях спинного мозга, о современных возможностях нейропротекции таких патологий и многое другое. Надеюсь, что обсуждение этих научных вопросов будет полезным и интересным для всех участников конгресса!

*Беседовала С. Евстафьева*



## Всероссийский конгресс неврологов, нейрохирургов и мануальных терапевтов России с международным участием к 115-летию со дня рождения профессора Д.К. Богородинского

24–25 мая 2013 года  
Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 20,  
Большой концертный зал Дома офицеров



### Организаторы:

Северо-Западное отделение РАМН, Всероссийское общество неврологов, Всероссийская ассоциация нейрохирургов, Всероссийская ассоциация мануальных терапевтов, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга, Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербургский психоневрологический НИИ им. В.М. Бехтерева, Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой

### Основные темы:

- Успехи лучевой диагностики очаговых поражений спинного мозга
- Полиомиелитные и параполиомиелитные инфекции
- Спинальные варианты рассеянного склероза
- Актуальные проблемы ангионеврологии
- Спондилогенные неврологические расстройства
- Боковой амиотрофический склероз
- Наследуемые спинальные амиотрофии
- Спондилогенные неврологические синдромы и мануальная терапия
- Травмы позвоночника и спинного мозга (варианты и лечение)
- Современные возможности нейропротекции при заболеваниях спинного мозга
- Инфекционные и демиелинизирующие заболевания спинного мозга и периферической нервной системы
- Актуальные аспекты нейроиммунологии
- Сосудистые заболевания спинного мозга

В работе конгресса ожидается участие более 500 неврологов, нейрохирургов, ортопедов-травматологов, врачей общей практики, более 20 иностранных делегатов.

В период проведения конгресса будет проведена выставка ведущих фармацевтических фирм, выпускающих лекарственные препараты, а также выставка образцов медицинского оборудования.

Организатор конференции компания «Альта Астра»

+7(812) 710-7510, 710-2970, 710-3402

[www.altaastra.com](http://www.altaastra.com), [info@altaastra.com](mailto:info@altaastra.com)

Андрей Леонидович Маничев



<sup>1</sup> Городская  
больница № 38  
им. Н.А. Семашко,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад.  
И.И. Мечникова

<sup>3</sup> Санкт-  
Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад.  
И.П. Павлова

# Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии

В.В. Ковальчук<sup>1</sup>, Т.В. Лалаян<sup>2</sup>, Д.Г. Смолко<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

*Авторами была проанализирована эффективность включения препарата Кортексин в комплексную терапию пациентов, перенесших ишемический инсульт. Оценивалась динамика восстановления неврологических функций и бытовых навыков на фоне применения препарата. Исследование показало, что Кортексин способствует повышению как степени восстановления двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций, так и уровня бытовой адаптации больных, а также нормализации их психоэмоционального состояния.*

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, Кортексин

Организация помощи пациентам, перенесшим инсульт, требует совершенствования и преобразования [1, 2]. Отсутствие своевременной и адекватной реабилитации ведет к возникновению необратимых анатомических и функциональных изменений, социальной и бытовой дезадаптации [3, 4]. Целью восстановительного лечения является возвращение больного к бытовой и трудовой деятельности, а также создание оптимальных условий для его

социальной адаптации [5]. При проведении реабилитации необходимо учитывать теоретические представления о формировании кратко- и долгосрочных компенсаторных процессов поврежденных структур и нарушенных функций, о функциональных системах организма [6]. Компенсаторная деятельность сохраненных функциональных систем обеспечивается пластичностью нервных центров и многосторонними анатомическими связями между различными отделами

нервной системы [7]. Пластичность мозга определяет способность нервной ткани менять как структурную, так и функциональную организацию под влиянием внешних и внутренних факторов [8]. Нейрональная реорганизация и, соответственно, пластичность нервной системы связаны с такими механизмами, как функционирование ранее неактивных связей, концевое разрастание нарушенных нервных волокон, синаптическое ремоделирование, образование новых синапсов, реорганизация нейрональных цепей, обеспечение внесинаптической нейрональной передачи возбуждения, а также изменение структуры астроцитов и увеличение их числа [3–5]. К внутренним факторам, активирующим и модулирующим процессы нейропластичности, относится воздействие различных биологически активных веществ, таких как аминергические и холинергические медиаторы (адреналин, серотонин, ацетилхолин), минацидергические нейротрансмиттеры (глутамат, гамма-ами-



номазная кислота) и некоторые другие биологически активные вещества.

К внешним факторам, повышающим степень потенцирования физиологических механизмов восстановления, прежде всего, относится адекватное и целенаправленное использование различных видов реабилитационного воздействия, среди которых наряду с разнообразными физическими и психологическими методами восстановительного лечения немаловажную роль играет использование различных лекарственных препаратов, оказывающих нейрометаболическое, антиоксидантное и вазоактивное действие.

В настоящее время для улучшения результатов постинсультной реабилитации специалисты используют большое количество препаратов, эффективность и целесообразность назначения многих из которых, к сожалению, достоверно не доказана. Это послужило поводом к выполнению настоящего исследования, целью которого было повышение эффективности реабилитации постинсультных пациентов, а задачей – изучение влияния отечественного препарата Кортексин на восстановление двигательных, чувствительных и когнитивных функций, а также нормализацию психоэмоционального состояния данной категории больных.

Кортексин – это препарат пептидной структуры. Механизм его действия связан с метаболической активностью, которая заключается в регулировании уровня концентрации тормозных и возбуждающих аминокислот, серотонина и дофамина [9]. Кроме того, Кортексин обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [10], уменьшает нейротоксичность глутамата [11].

### Материалы и методы

Аналізу были подвергнуты результаты лечения 550 пациентов, перенесших ишемический

инсульт, среди них 312 женщин и 238 мужчин, в возрасте от 33 до 84 лет (средний возраст составил 64,7 года). Пациенты были разделены на две равные группы (n = 275). Представители обеих групп были сопоставимы по таким показателям, как возраст, пол, степень нарушения неврологических функций, уровень бытовой адаптации, психоэмоциональное состояние. Обе группы получали сходное восстановительное лечение, однако пациенты основной группы дополнительно получали Кортексин. Препарат назначался ежедневно внутримышечно по 20 мг в течение 20 дней на 1-м и 6-м месяце с момента острого нарушения мозгового кровообращения.

В ходе исследования получены статистически достоверные данные, основанные на обработке показателей, стандартизированных по перечисленным признакам сопоставимости групп лечения и сравнения.

Нарушение и восстановление неврологических функций определяли при помощи шкал Бартел [12], Линдмарка [13] и Скандинав-

ской [14]. По шкале Бартел оценивали двигательные функции и бытовую адаптацию; по шкале Линдмарка – функции движения и чувствительности; по Скандинавской – двигательные, речевые функции, ориентацию во времени, пространстве и собственной личности. Соответственно полученным результатам определялась степень восстановления:

- отсутствие восстановления – среднее арифметическое количество баллов, набранных по всем трем перечисленным шкалам, составляло менее 30% от их максимального количества;
- минимальное восстановление – 30–49% от максимально возможного количества баллов;
- удовлетворительное восстановление – 50–74% от максимально возможного количества баллов;
- достаточное восстановление – 75–94% от максимально возможного количества баллов;
- полное восстановление – более 94% от максимально возможного количества баллов.

**NB**

### Действия препарата Кортексин

- ✓ Защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ, то есть обладает выраженным нейропротекторным свойством.
- ✓ После воздействия токсических концентраций глутамата восстанавливает в нейронах синтез аденозинтрифосфата – нуклеотида, играющего исключительно важную роль в обмене энергии и веществ в организмах, универсального источника энергии для всех клеток организма.
- ✓ Подавляет отсроченную кальциевую дисрегуляцию, оказывая сберегающее, защитное действие на нейроны, что позволяет расширить терапевтическое окно при ишемическом поражении нервной ткани.
- ✓ Оказывает нейротрофическое действие на клетки в результате изменения работы генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор и фактор роста нервов.



Кортексин способствует восстановлению двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций пациентов, перенесших инсульт, повышению уровня их бытовой адаптации, а также нормализации психоэмоционального состояния.

Уровень бытовой и социальной адаптации определяли по шкале самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон [15]. Соответственно полученным результатам степень бытовой адаптации расценивали следующим образом: отсутствие бытовой адаптации – 0 баллов; минимальная – 1–29 баллов; удовлетворительная – 30–45 баллов; достаточная – 46–58 баллов;

полная – 59 баллов. Кроме того, оценивали способность к независимому выполнению отдельных бытовых навыков.

Когнитивные функции оценивали при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [16]. Наибольший интерес представляло изучение влияния Кортексина на динамику состояния данных функций, поэтому, кроме стандартной оценки состояния когнитивных функций, степень их улучшения определялась также следующим образом: незначительное улучшение – увеличение количества баллов на 1–6; удовлетворительное – на 7–13 баллов; выраженное улучшение – на 14–19 баллов.

Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью опросника Бэка [17] и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда [18], на основании которых в процентном отношении определяли среднее

значение распространенности депрессии в каждой группе пациентов. При наличии депрессии с помощью опросника Бэка также определяли степень ее выраженности.

Пациенты включались в исследование при следующих показателях:

- степень нарушения неврологических функций – 30% и менее от максимального количества баллов, набранных по шкалам Бартел, Линдмарка, Скандинавской;
- степень бытовой адаптации – 30 и менее баллов, набранных по шкале Мертон и Саттон;
- зависимость при выполнении бытовых навыков;
- степень нарушения когнитивных функций – 23 и менее баллов, набранных согласно шкале MMSE;
- наличие депрессии.

В целях облегчения восприятия результатов исследования нами представлены данные в процентном и абсолютном выражении лишь в случаях с достаточным и полным восстановлением функций и достаточной и полной бытовой адаптацией.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакетов программы SPSS 13.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовали критерий независимости качественных (категориальных) признаков хи-квадрат, точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавали при критерии достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты исследования влияния Кортексина на восстановление неврологических и бытовых функций пациентов после инсульта. Было установлено, что применение препарата достоверно повышает степень восстановления неврологических функций и уровня бытовой адаптации ( $p < 0,0001$ ).

**Таблица 1. Распределение постинсультных больных с достаточной и полной степенью восстановления неврологических функций и бытовой адаптации в зависимости от получения/неполучения Кортексина**

Показатель	Терапия Кортексином	Без терапии Кортексином
Восстановление неврологических функций	170 (61,8%)	79 (28,7%)*
Восстановление бытовой адаптации	172 (62,5%)	94 (34,2%)**

Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Таблица 2. Распределение постинсультных больных по способности независимого выполнения бытовых навыков на фоне применения Кортексина и в группе контроля**

Показатель	Терапия Кортексином	Без терапии Кортексином
Туалет	175 (63,6%)	111 (40,4%***)
Умывание	263 (95,6%)	169 (61,5%)*
Принятие ванны	106 (38,5%)	51 (18,5%***)
Одевание	210 (76,4%)	133 (48,4%**)
Прием пищи	239 (86,9%)	187 (68,0%***)
Приготовление пищи	104 (37,8%)	49 (17,8%***)

Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .





Так, в группе пациентов, которым назначался Кортексин, достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечено у 61,8% больных, а в группе больных, не получавших данный препарат, – только у 28,7%. Кроме того, в группе пациентов, получавших Кортексин, достаточная и полная степень бытовой адаптации отмечалась в 62,5% случаев, а среди больных, не получавших данный препарат, этот показатель составил 34,2%. Применение Кортиксина также оказало достоверно значимое положительное влияние на достижение пациентами независимости в отношении основных бытовых навыков (табл. 2). Так, в группе больных, в лечении которых использовался Кортексин, смогли самостоятельно пользоваться туалетом 63,6% пациентов (по сравнению с 40,4% из контрольной группы,  $p < 0,05$ ), умываться – 95,6% пациентов (по сравнению с 61,5% из контрольной группы,  $p < 0,0001$ ), принимать ванну – 38,5% больных (по сравнению с 18,5% из контрольной группы,  $p < 0,05$ ), одеваться – 76,4% пациентов (по сравнению с 48,4% из контрольной группы,  $p < 0,001$ ), принимать пищу – 86,9% пациентов (по сравнению с 68% из контрольной группы,  $p < 0,05$ ), готовить еду – 37,8% больных (по сравнению с 17,8% из контрольной группы,  $p < 0,05$ ). Согласно результатам настоящего исследования, применение Кортиксина вызывает также достоверное улучшение когнитивных функций. Выраженное улучшение когнитивных функций в группе пациентов, получавших Кортексин, наблюдалось у 67,5% больных, в группе не получавших данный препарат – у 23,2% пациентов ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Как видно из рисунков 2 и 3, количество пациентов, у которых на фоне терапии нормализовались когнитивные функции, в группе больных, получавших Кортексин, составило 12,4%, среди тех, кто не получал данный препарат, этот показатель составил 4,7% ( $p < 0,01$ ).

В то же время количество пациентов основной группы, у которых на фоне терапии отмечалась деменция умеренной и тяжелой степени, уменьшилось с 69,5% до 21,8%, а в контрольной группе – с 71,3% до 43,3% ( $p < 0,001$ ). Нормализация психоэмоционального состояния также в существенной степени зависела от использования Кортиксина. Так, среди пациентов, в лечении которых применяли данный препарат, депрессия через шесть месяцев после перенесенного инсульта отсутствовала у 66,3%. Еще у 42,7% больных наблюдалась легкая степень деменции и у 17,8% – тяжелая. В контрольной группе больных аналогичные показатели составили соответственно 47,7%, 32,1% и 31,5%. Таким образом, применение Кортиксина вызывает достоверное по сравнению с контрольной группой улучшение психоэмоционального состояния постинсультных пациентов ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

Нами была подтверждена возможность включения Кортиксина в схему реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Данный препарат способствует не только восстановлению двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций пациентов, но и повышению уровня их бытовой адаптации, а также нормализации психоэмоционального состояния. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о положительном влиянии Кортиксина в отношении реабилитации пациентов, перенесших инсульт [19, 20]. Учитывая большое разнообразие лекарственных средств, предлагаемых для реабилитации пациентов после инсульта, и отсутствие единодушного мнения исследователей в отношении их эффективности и целесообразности применения, можно отметить необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. \*

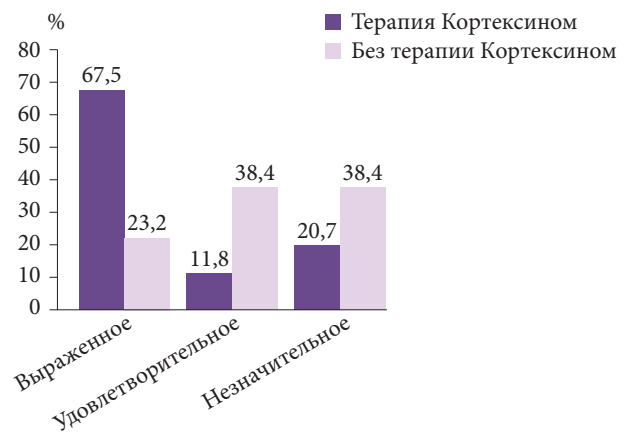


Рис. 1. Распределение пациентов по степени улучшения когнитивных функций на фоне терапии Кортиксином и в группе контроля



Рис. 2. Распределение пациентов, получавших Кортиксин, по степени выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE до и после лечения



Рис. 3. Распределение пациентов, не получавших Кортиксин, по степени выраженности когнитивных расстройств по шкале MMSE до и после лечения



## Литература

1. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. и др. Первичная профилактика инсульта // Качество жизни. Медицина. 2006. № 2. С. 72–77.
2. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). 2007. Спецвыпуск. С. 25–27.
3. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты // Consilium medicum. 2007. № 2. С. 86–91.
4. Hallet M. Plasticity of human motor cortex and recovery from stroke // Brain. Res. Rev. 2001. Vol. 36. № 2–3. P. 169–174.
5. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // Consilium medicum. 2001. № 5. С. 227–232.
6. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. СПб.: Фолиант, 2004. 300 с.
7. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта // Consilium medicum. 2005. № 8. С. 692–696.
8. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 3. С. 73–79.
9. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Кортиксин: новые возможности в лечении ишемического инсульта // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: сборник научных статей / под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 7–16.
10. Бурцева М.С., Должич Г.И. Влияние пептидных препаратов на зрительные функции у больных после закрытой черепно-мозговой травмы // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: сборник научных статей / под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 172–178.
11. Пинелис В.Г., Сторожевых Т.П., Сорокина Е.Г. и др. Влияние Кортиксина и его аналога на выживаемость культивируемых нейронов при гиперстимуляции глутаматных рецепторов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). 2007. Спецвыпуск. С. 235.
12. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index // Md. State Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61–65.
13. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living // Scand. J. Rehabil. Med. Suppl. 1988. Vol. 21. P. 1–40.
14. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol / Scandinavian Stroke Study Group // Stroke. 1985. Vol. 16. № 5. P. 885–890.
15. Kwantabisa N. Occupational therapy ADL checklist self maintenance // Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol. London, 1999. P. 7–9.
16. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
17. House A., Dennis M., Hawton K., Warlow C. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project // Age Ageing. 1989. Vol. 18. № 6. P. 371–379.
18. Hickie I., Lloyd A., Wakefield D., Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome // Br. J. Psychiatry. 1990. Vol. 156. P. 534–540.
19. Исанова В.А. Восстановление двигательных функций нейродинамическими методами реабилитации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). 2007. Спецвыпуск. С. 283.
20. Мельник Э.А. Нейропротекция, неврологические и нейропсихологические нарушения при ишемическом инсульте в недоминантном полушарии головного мозга // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: сборник научных статей / под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 48–66.

## Functional status of stroke patients: modern approaches to therapy

V.V. Kovalchuk<sup>1</sup>, T.V. Lalayan<sup>2</sup>, D.G. Smolko<sup>3</sup>

Contact person: Vitaliy Vladimirovich Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

<sup>1</sup> Semashko City Hospital No. 38, St. Petersburg<sup>2</sup> Mechnikov North-West State Medical University<sup>3</sup> St. Petersburg Pavlov State Medical University

The authors studied efficacy of Cortexin as adjunctive therapy in treatment of ischemic stroke. Dynamic of recovery of neurologic functions and activities of daily living were estimated. The study demonstrated that Cortexin improved recovery of motor, sensitive, cognitive and other neurologic functions as well as activities of daily living and psycho-emotional status of the patients.

**Key words:** stroke, rehabilitation, Cortexin



# КОРТЕКСИН®

## Работу мозга — в здоровое русло



Реклама

### Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича



Телефон горячей линии:  
**8-800-333-43-76**  
(звонок по России бесплатный)

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

  
**ГЕРОФАРМ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Рег. номер ЛСР-003190/09 от 27.04.2009



Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой

# Роль глатирамера ацетата в терапии рассеянного склероза

И.К. Тычкова

Адрес для переписки: Инна Константиновна Тычкова, itychkova@mail.ru

*В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных рассеянным склерозом иммуномодулирующая терапия должна начинаться вскоре после установления диагноза заболевания и проводиться в постоянном режиме в течение многих лет для профилактики или замедления прогрессирования неврологического дефицита.*

*Автором было проведено исследование эффективности специфического иммуномодулирующего препарата глатирамера ацетата (препарат Копаксон®-Тева) в терапии рассеянного склероза. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейного отдела спинного мозга, количество Т2-очагов через год лечения препаратом Копаксон®-Тева уменьшилось, было выявлено отсутствие прироста количества очагов.*

**Ключевые слова:** глатирамера ацетат, Копаксон®-Тева, рассеянный склероз, МРТ

## Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием диффузной демиелинизации и аксональной дегенерации в центральной нервной системе. РС в мире страдают приблизительно 2 млн человек [1]. В зависимости от клинического течения выделяют несколько типов заболевания. Наиболее распространенным (85%) является ремиттирующий РС [2]. Традиционно считалось, что на ранних стадиях заболевания (ремиттирующий РС) в основе иммунопатогенеза лежит острая воспалительная демиелинизация, прогрессирующая со временем в дегенерацию белого вещества (вторично-прогрессирующий РС). Однако проведенные исследования показали, что диффузная гибель аксонов происходит уже на ранних стадиях [3]. Все больше специалистов придержи-

ваются мнения о том, что иммуномодулирующую терапию следует начинать вскоре после установления диагноза «ремиттирующий РС» и продолжать в течение многих лет для профилактики или замедления прогрессирования неврологического дефицита [4, 5].

## Глатирамера ацетат в терапии РС

Копаксон®-Тева (глатирамера ацетат, ГА) – специфический иммуномодулирующий препарат для лечения РС. По химическому строению глатирамера ацетат имеет элементы сходства с основным белком миелина, деструкция которого является одним из важных звеньев патогенеза процесса демиелинизации, лежащего в основе развития РС. Копаксон®-Тева эффективен для лечения ремиттирующего РС и клинически изолированного синдрома. Клинические исследования глатирамера ацетата начались еще

в 1977 г., в 1996 г. препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ремиттирующего РС. И в настоящее время препарат не потерял своей значимости и актуальности при лечении пациентов с РС.

Несмотря на существующее большое количество данных о механизме действия глатирамера ацетата, специалисты не пришли к единому мнению на этот счет. Действие препарата в основном связывают с ГА-активированными на периферии и прошедшими гематоэнцефалический барьер лимфоцитами. Постоянное введение препарата, имеющего сходство с аутоантигеном, индуцирует развитие специфичной по отношению к миелину иммунной толерантности и снижение аутоиммунного ответа при РС. Механизм действия глатирамера ацетата связан с влиянием как на воспалительный, так и на нейродегенеративный процессы в центральной нервной системе. ГА-реактивные Т-хелперные клетки 2 типа (Th2-клетки) оказывают двойное действие: индуцируют подавление воспаления в центральной нервной системе посредством повышения продукции противовоспалительных цитокинов и способствуют нейропротекции за счет активации секреции нейротрофинов [6]. Подавляя иммунный ответ, ГА-активированные лимфоциты способствуют регенерации нейронов. Нейропротекция является перспективным направлением терапии





РС. Нейротрофический фактор мозга – потенциальный нейротрофический фактор, влияющий на дифференцировку и выживаемость нейронов, обеспечивающий некоторые функции нейронов и глии. Человеческие ГА-активированные Т-клетки продуцируют нейротрофический фактор мозга, обеспечивая нейротрофику центральной нервной системы [7, 8]. При рассеянном склерозе возрастает роль патологии коркового вещества, которая сопровождается гибелью нейронов и может вызывать когнитивные нарушения [9]. Когнитивные функции у пациентов с ремиттирующим РС исследовались в десятилетнем клиническом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2007 г. [10]. По итогам этого исследования, у большинства пациентов, получавших глатирамера ацетат, выявлена стабилизация когнитивных функций в течение 10 лет проспективной оценки. Для лечения РС применяют ряд иммуномодулирующих и иммуносупрессивных средств, которые позволяют подавить воспалительные изменения и восстановить нарушенный баланс иммунной системы. Однако на фоне терапии бета-интерферонами (бета-ИФН) могут появляться нейтрализующие антитела. При наличии высоких титров нейтрализующих антител при повторных исследованиях с интервалом 3–6 месяцев и субоптимальных клинических эффектах лечение бета-ИФН прекращают и переводят пациентов на глатирамера ацетат.

### Клинические исследования глатирамера ацетата

По опубликованным в 2006 г. промежуточным результатам проспективного открытого исследования глатирамера ацетата можно констатировать, что в случае продолжения терапии инвалидизация происходила медленнее, чем в случае прекращения терапии. Так, средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) за 10 лет непрерывного применения препарата у пациентов с РС увеличился

лишь на 0,5 [11]. В этом же исследовании оценивалось естественное течение РС (продолжительность заболевания – 15 лет). Было установлено, что 50% пациентов, не получающих лечения, имели 6 баллов по шкале EDSS и 10% – 8 баллов.

В начале терапии глатирамера ацетатом в модифицированной выборке всех пациентов, начавших получать лечение (Modified intention-to-treat, mITT) (n = 231, выборка включала всех пациентов, имеющих показатель по EDSS ниже порогового значения в начале терапии), средняя продолжительность заболевания составляла 8,3 года, а средний балл инвалидизации – 2,79. На период последнего наблюдения (средняя продолжительность заболевания составляла примерно 15 лет) на фоне терапии глатирамера ацетатом только 11% пациентов из mITT-выборки достигли уровня инвалидизации в 6 баллов и 3% – в 8 баллов. В группе пациентов, продолживших исследование и получавших ГА в течение дополнительного периода времени, показатели по шкале EDSS, равные 6 и 8 баллам, были зарегистрированы у 8% и 1% соответственно.

В 2010 г. были опубликованы результаты этого исследования, его продолжительность составила уже 15 лет [12]. 232 пациента получали терапию глатирамера ацетатом с 1991 г., и 100 пациентов продолжили исследование до февраля 2008 г. Каждые 6 месяцев состояние пациентов оценивалось по шкале EDSS. У 57% пациентов, продолживших исследование, выявлена стабилизация показателей или снижение балла по шкале EDSS. У 65% пациентов РС не перешел в стадию вторично-прогрессирующего. 38%, 18% и 3% больных достигли 4, 6, 8 баллов EDSS соответственно.

У всех пациентов из когорты получающих глатирамера ацетат (mITT-когорты) частота обострений снизилась с  $1,18 \pm 0,82$  до  $0,43 \pm 0,58$  в год. У 54% пациентов из mITT-когорты балл по шкале EDSS был стабильным или повысился, у 75% пациентов ремиттирующий РС не перешел во вторично-прогрессирующий РС. 39%, 23% и 5% па-

циентов достигли уровня EDSS 4, 6 и 8 баллов соответственно. Таким образом, у пациентов со средней продолжительностью РС 22 (!) года, из которых более 15 лет они получали терапию глатирамера ацетатом, уменьшилась частота обострений, замедлилось прогрессирование нетрудоспособности и отсрочилось усугубление РС до вторично-прогрессирующей стадии.

Схожие результаты были получены в 22-летнем исследовании эффективности глатирамера ацетата у пациентов с РС [13]. Средний балл по шкале EDSS снизился на  $0,9 \pm 1,9$  по сравнению с оценкой перед началом исследования ( $3,0 \pm 1,8$ ;  $p = 0,076$ ). Только 36% пациентов с исходным уровнем EDSS < 4 в последующих оценках имели EDSS  $\geq 4$ , и у 24% пациентов с исходной оценкой по шкале EDSS < 6,0 баллов EDSS увеличился до  $\geq 6,0$ . Более чем у 57% пациентов показатель EDSS значительно улучшился или не изменился. Было выявлено снижение расчетной годичной частоты обострений с  $2,9 \pm 1,4$  до начала исследования до  $0,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,0001$ ).

Целесообразность и необходимость назначения препарата Копаксон®-Тева при клинически изолированном синдроме были показаны в завершившемся в 2007 г. исследовании PreCISE, в котором оценивалось влияние препарата Копаксон®-Тева на развитие достоверного РС у пациентов с клинически изолированным синдромом [14]. В течение 3 лет (или до развития второго клинического обострения, подтверждающего рассеянный склероз по диагностическим критериям) наблюдали 481 пациента. По сравнению с группой плацебо риск развития достоверного РС снижался на 44%, а время до постановки диагноза РС продлевалось более чем в два раза. К моменту окончания исследования лишь у 25% пациентов, получающих Копаксон®-Тева, был поставлен диагноз РС, тогда как в группе плацебо – у 43% пациентов.

### Материалы и методы

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела спинного

Неврология



мозга была проведена оценка эффективности лечения препаратом Копаксон®-Тева у пациентов с РС. В первую группу (n = 32) были включены пациенты с РС, которым проводилось МРТ-исследование головного мозга в динамике с частотой 1 раз в год в течение двух лет на фоне стандартного лечения препаратом Копаксон®-Тева. Во второй группе (n = 14) пациентам с РС проводилось МРТ-исследование шейного отдела спинного мозга в динамике с частотой 1 раз в год в течение двух лет на фоне стандартного лечения препаратом Копаксон®-Тева. Возраст пациентов составил от 22 до 57 лет.

Данные МРТ головного мозга оценивали в соответствии с общепринятыми критериями диагностики методом простого мануального подсчета количества очагов при анализе МРТ-слайдов [15].

Магнитно-резонансное исследование головного и спинного мозга выполнялось на МР-томографе Magnetom Vision (Siemens), с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 12.0.

### Результаты и обсуждение

Современная оценка эффективности методов лечения РС основана на использовании ряда критериев:

- влияние на частоту, тяжесть и длительность обострений;
- прогрессирование неврологического дефицита;
- влияние на данные МРТ, позволяющие судить как об активности воспалительного и демиелинизирующего процесса (общий объем очагов, количество очагов, накапливающих контраст), так и о выраженности нейродегенеративных изменений, связанных с прогрессированием инвалидизации (степень локальной дегенерации – «черные дыры») – диффузная атрофия) [15, 16].

За последние годы возросла роль методов нейровизуализации (МРТ) в диагностике и мониторинге РС [17, 18]. На фоне применения препарата Копаксон®-Тева число

накапливающих контраст очагов снижалось, замедлялось возникновение новых очагов. Проведенный анализ двух плацебоконтролируемых исследований у пациентов с РС, получавших глатирамера ацетат, выявил ассоциацию объема Т2-очагов (Т2LV) с длительностью заболевания ( $p < 0,001$ ) и инвалидизацией ( $p < 0,001$ ) [19]. По результатам ранее проведенного исследования, post-hoc анализ выявил, что на фоне приема глатирамера ацетата снижалась частота образования Т1-гипоинтенсивных очагов, или «черных дыр» [20]. Глатирамера ацетат предупреждал повреждение аксонов в сформировавшихся очагах и развитие необратимых нейродегенеративных процессов при РС. Предотвращение появления «черных дыр» замедляет процесс инвалидизации. Влияние на процессы нейродегенерации по данным МРТ можно оценить по динамике атрофии мозга.

По результатам собственного исследования, при оценке МРТ головного мозга количество Т2-очагов через год лечения уменьшилось, в целом было выявлено отсутствие прироста количества очагов. Среднее значение количества очагов до лечения составило  $41,0 \pm 5,05$ , через 12 месяцев –  $38,5 \pm 5,82$ . Статистически значимых различий по количеству Т2-очагов ( $t = 0,920$ ;  $p = 0,365$ ) до и после лечения получено не было, что может быть обусловлено единичными случаями появления новых Т2-очагов.

По данным плацебоконтролируемых исследований, на фоне лечения препаратом Копаксон®-Тева в течение девяти месяцев у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС на 54% уменьшилось количество очагов с контрастным усилением и на 34,2% – Т2-очагов [21]. По данным последующих крупномасштабных исследований, в течение 3 лет у 50% пациентов не появлялось накапливающих контраст очагов, у 20% было определено уменьшение их количества и появление только единичных очагов [22, 23].

При оценке МРТ шейного отдела спинного мозга было получено

статистически значимое различие по количеству Т2-очагов до начала лечения и через 12 месяцев лечения препаратом Копаксон®-Тева ( $t = 3,373$ ;  $p = 0,005$ ). Среднее значение количества очагов до лечения составило  $1,7 \pm 0,45$ , а через 12 месяцев –  $0,80 \pm 0,21$ .

### Выводы

Многочисленные исследования показали, что на фоне длительного применения препарата Копаксон®-Тева среднегодовая частота обострений РС остается низкой. Неврологический статус большинства пациентов стабилизируется, доля нетрудоспособных пациентов уменьшается, усугубление состояния до вторично-прогрессирующего РС замедляется. Учитывая достоверно лучшие результаты раннего лечения РС, важным является назначение препарата Копаксон®-Тева при клинически изолированном синдроме.

МРТ в качестве одного из критериев эффективности лечения РС является надежным, информативным и объективным методом. МРТ позволяет наблюдать за состоянием пациентов с РС и оценивать эффективность терапии.

На фоне приема глатирамера ацетата снижается число маркеров активного воспаления – очагов, накапливающих контрастное вещество, уменьшается общая площадь очагов на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ), замедляется процесс возникновения новых очагов. На 50% снижается количество воспалительных очагов, трансформирующихся в «черные дыры». Глатирамера ацетат предотвращает повреждение аксонов в сформировавшихся очагах и развитие необратимых нейродегенеративных процессов при РС.

Наряду с МРТ головного мозга для адекватной объективной оценки проводимого лечения у пациентов с РС может использоваться МРТ шейного отдела спинного мозга. Это связано с тем, что при отсутствии изменений на МРТ головного мозга (в 5% случаев) МРТ спинного мозга позволяет выявить очаги у большинства пациентов [24]. \*

*Когда Вы говорите ей: это рассеянный  
склероз, - нас нет рядом,*

*но...*

**МЫ МОЖЕМ БЫТЬ РЯДОМ С НЕЙ  
КАЖДЫЙ ДЕНЬ ПОСЛЕ**



**TEVA**

За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2  
тел.: +7 495 644 2234  
факс: +7 495 644 2235  
[www.teva.ru](http://www.teva.ru)



**Выбор на долгие годы**





## Литература

1. Kurtzke J.F. MS epidemiology world wide. One view of current status // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1995. Vol. 161. P. 23–33.
2. Luchinetta C., Bruck W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 47. № 6. P. 707–717.
3. Rovaris M., Gombini A., Gallo A. et al. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution // *Neurology.* 2005. Vol. 65. № 10. P. 1626–1630.
4. Oger J., Freedman M. Consensus statement of The Canadian MS Clinics Network on The use of disease modifying agents in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 274–275.
5. Miller A., Cohen B., Cohen J. et al. National Multiple Sclerosis Society: disease management consensus statement. N.Y.: National MS Society, 2005.
6. Chen M., Conway K., Johnson K.P. et al. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years // *J. Neurol. Sci.* 2002. Vol. 201. № 1–2. P. 71–77.
7. Chen M., Valenzuela R.M., Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain derived neurotrophic factor // *J. Neurol. Sci.* 2003. Vol. 215. № 1–2. P. 37–44.
8. Azoulay D., Vachapova V., Shihman B. et al. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate // *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 97. № 1–2. P. 215–218.
9. Bitch A., Schuchardt J., Bunkowski S. et al. Axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation // *Brain.* 2000. Vol. 123. Pt. 6. P. 1174–1183.
10. Schwid S.R., Goodman A.D., Weinstein A. et al. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial // *J. Neurol. Sci.* 2007. Vol. 255. № 1–2. P. 57–63.
11. Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* 2006. Vol. 12. № 3. P. 309–320.
12. Ford C., Goodman A.D., Johnson K. et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate // *Mult. Scler.* 2010. Vol. 16. № 3. P. 342–350.
13. Miller A., Spada V., Beerkircher D., Kreitman R.R. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2008. Vol. 14. № 4. P. 494–499.
14. Comi G., Martinelli V., Rodegher M. et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9700. P. 1503–1511.
15. Rovaris M., Comi G., Ladkani D. et al. Short-term correlations between clinical and MR imaging remitting multiple sclerosis // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2003. Vol. 24. № 1. P. 75–81.
16. Гусев Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 526 с.
17. Filippi M., Grossman R. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future // *Neurology.* 2002. Vol. 58. № 8. P. 1147–1153.
18. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald criteria» // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58. № 6. P. 840–846.
19. Sormani M.P., Rovaris M., Comi G., Filippi M. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS // *Neurology.* 2009. Vol. 73. № 19. P. 1538–1542.
20. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesion evolving into «black holes» // *Neurology.* 2001. Vol. 57. № 4. P. 731–733.
21. Wolinsky J.S., Comi G., Filippi M. et al. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained // *Neurology.* 2002. Vol. 59. № 8. P. 1284–1286.
22. Chin A.W., Richet N., Ehrmantraut M. et al. Heterogeneity in response to interferon beta in patients with multiple sclerosis: 3-year monthly imaging study // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 1. P. 39–43.
23. Moraal B., Meier D.S., Poppe P.A. et al. Subtraction MR images in a multiple sclerosis multicenter clinical trial setting // *Radiology.* 2009. Vol. 250. № 2. P. 506–514.
24. Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F. et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI // *Brain.* 1996. Vol. 119. Pt. 3. P. 709–714.

## Glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis

I.K. Tychkova

St. Petersburg Pavlov State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, with Clinic

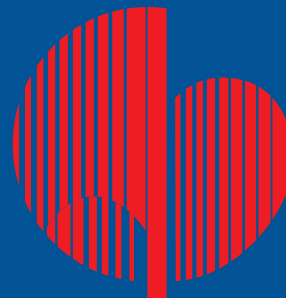
Contact person: Inna Konstantinovna Tychkova, itychkova@mail.ru

*Current guidelines for management of multiple sclerosis recommend early initiation and continuous treatment with immunomodulating drugs to prevent, or delay disease progression. The author studied efficacy of specific immunomodulating agent glatiramer acetate (Copaxone®-teva) in multiple sclerosis patients. After 1 year of treatment with Copaxone®-teva, magnetic resonance imaging (MRI) scans demonstrated reduced quantity and absence of new T2-lesions in brain and cervical cord.*

**Key words:** glatiramer acetate, Copaxone®-teva, multiple sclerosis, MRI



Министерство здравоохранения РФ  
ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



# Возможности современной кардиологии в рамках модернизации

*Всероссийская научно-практическая конференция  
(ежегодная сессия Российского кардиологического  
научно-производственного комплекса)*

Прием тезисов до 5 мая 2013 г. [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)



**5-6 июня 2013 г.  
г. Москва**





<sup>1</sup> Городская  
больница № 38  
им. Н.А. Семашко,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Городская больница  
скорой медицинской  
помощи,  
Калининград

# Комбинация Актовегина и Цераксона как фактор реализации механизмов нейропластичности у неврологических пациентов

В.В. Ковальчук<sup>1</sup>, А.М. Тынтерова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

*Авторами проведено исследование эффективности применения Актовегина и Цераксона в постинсультном реабилитационном периоде. Подобная терапия активизирует процессы нейропластичности, способствует восстановлению синаптических передач. На фоне лечения у пациентов достоверно улучшались неврологические и когнитивные функции, восстанавливались бытовые навыки, нормализовывалось психоэмоциональное состояние. Таким образом, комбинированный прием Цераксона и Актовегина повышает эффективность восстановительного лечения пациентов, перенесших инсульт.*

**Ключевые слова:** Цераксон, Актовегин, инсульт, реабилитация

Реабилитация пациентов, перенесших острое нарушение кровообращения, остается одной из важнейших медико-социальных проблем, поскольку инсульты и инфаркты являются основной причиной длительной и глубокой инвалидизации, а кроме того, наносят значительный социально-экономический ущерб. Таким образом, совершенствование оказания помощи в период постинсультной реабилитации является одной из наиболее актуальных научно-практических задач современной медицины. Безусловно, на степень восстановления пациентов после инсульта и,

соответственно, уровень их социально-бытовой адаптации большое влияние оказывают различные методы физической, нейропсихологической, психотерапевтической реабилитации. Больные нуждаются в помощи врачей разных специальностей и правильном уходе с целью предупреждения возможных осложнений [1–3].

Существенное значение в комплексном восстановительном лечении больных после инсульта имеет своевременное и адекватное медикаментозное лечение [3–6], а именно – применение нейропротекторов. По мнению большинства

исследователей, одним из наиболее перспективных направлений является использование предшественников компонентов клеточных мембран с нейромедиаторными, нейротрансмиттерными и нейрорецепторными свойствами и препаратов, восстанавливающих синаптические передачи, поскольку деструкция клеточных мембран и депрессия синаптических передач сопутствуют практически любой ишемии и гипоксии головного мозга.

Незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного фосфолипида нейрональных мембран – является цитиколин (Цераксон), который обладает следующими свойствами [7]:

- оказывает мощное мембраностабилизирующее действие;
- обеспечивает поддержание целостности митохондриальных мембран, что, в свою очередь, активирует энергетические процессы в нейронах;
- оказывает антиоксидантный эффект (угнетает выработку свободных жирных кислот и, соответственно, свободных радикалов);
- улучшает холинергическую передачу;



- уменьшает выброс глутамата во внеклеточное пространство, подавляет глутамат-индуцированный путь апоптоза;
- повышает устойчивость тканей головного мозга к гипоксии;
- улучшает ионный транспорт в условиях ишемии;
- снижает образование арахидоновой кислоты, что способствует предупреждению прогрессирования локального воспаления;
- уменьшает цитотоксический и вазогенный отек головного мозга;
- активирует ретикулярную формуляцию ствола головного мозга.

Безусловно, одним из основных критериев выбора препаратов при проведении восстановительного лечения неврологических пациентов является их благоприятное воздействие на процессы нейропластичности тканей головного мозга. Наиболее удачным с этой точки зрения можно назвать совместное применение Цераксона и другого препарата метаболической защиты головного мозга – Актовегина, поскольку данная комбинация обеспечивает нейробиохимическое равновесие и нормализует нарушенные процессы нейрогуморальности.

Эффективность и целесообразность комплексного применения Актовегина и Цераксона обусловлены тем, что реализуемые на клеточном уровне эффекты Актовегина и, прежде всего, дополнительное поступление высокоэнергетических фосфатов [8, 9] обеспечивают необходимое количество внутриклеточной энергии для полноценной реализации механизмов Цераксона. Это способствует инициации, стимулированию и потенцированию механизмов пластичности тканей головного мозга – одного из основных механизмов восстановления пациентов после различных заболеваний и травм нервной системы. Пластичностью называют способность нервной ткани менять как структурную, так и функциональную организацию под влиянием внешних и внутренних факторов [10].

Нейрональная реорганизация и, соответственно, пластичность

Таблица 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по возрасту, n (%)

Пол	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	80 лет и старше
Женщины	12 (3,6%)	55 (16,7%)	62 (18,8%)	71 (21,5%)	55 (16,7%)	75 (22,7%)
Мужчины	23 (7,7%)	42 (14,0%)	88 (29,3%)	101 (33,6%)	26 (8,7%)	20 (6,7%)
Всего	35 (5,5%)	97 (15,4%)	150 (23,8%)	172 (27,3%)	81 (12,9%)	95 (15,1%)

нервной системы связаны со следующими механизмами [5, 11], реализация которых обеспечивается в том числе в результате комбинированного применения Цераксона и Актовегина:

- функционирование ранее неактивных связей;
- концевое разрастание волокон сохранившихся нейронов;
- формирование новых синапсов;
- синаптическое ремоделирование;
- реорганизация нейрональных цепей;
- обеспечение внесинаптической нейрональной передачи возбуждения;
- модификация астроглии: изменение структуры астроцитов и увеличение числа контактов между ними.

Важным требованием к препаратам, применяемым в реабилитации неврологических пациентов, является их благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние больных. Это связано с тем, что депрессия, вегетативные панические атаки и другие психоэмоциональные расстройства часто сопутствуют нарушениям мозгового кровообращения и другим неврологическим заболеваниям и препятствуют проведению адекватного восстановительного лечения больных, их социальной и бытовой адаптации [12, 13]. Именно поэтому своевременная диагностика и адекватная терапия психоэмоциональных нарушений играют существенную роль в комплексной терапии неврологических пациентов, перенесших тяжелые инвалидизирующие заболевания.

В настоящее время существует значительное количество лекарственных препаратов для реабилитации пациентов после инсульта. В то же время эффективность многих из них и, соответственно, целесообразность их назначения не всегда

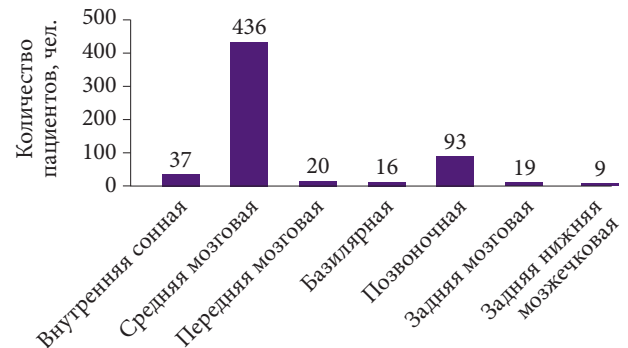


Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по локализации нарушений мозгового кровообращения (поражению артерий головного мозга)

обоснованы. Это послужило поводом для проведения настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и совершенствование реабилитации пациентов, перенесших инсульт, а задачей – оценка эффективности комбинированного применения у них препаратов Актовегин и Цераксон.

## Материал и методы

В исследование были включены 630 пациентов (330 женщин и 300 мужчин), перенесших ишемический инсульт, средний возраст составил 63,3 года (от 30 до 89 лет) (табл. 1). В 55% случаев (n = 347) наблюдалось поражение правой гемисферы головного мозга, в 43,1% случаев (n = 271) – левой гемисферы, в 1,9% случаев (n = 12) – двустороннее поражение мозга. Наиболее частой локализацией очага поражения являлись полушария мозга (81,2%; n = 512), у 8,1% пациентов (n = 51) очаг располагался в стволе мозга, у 4% (n = 25) – в мозжечке и у 6,7% пациентов (n = 42) – и в стволе, и в мозжечке. Распределение пациентов, включенных в исследование, по локализации нарушений мозгового кровообращения представлено на рисунке 1.

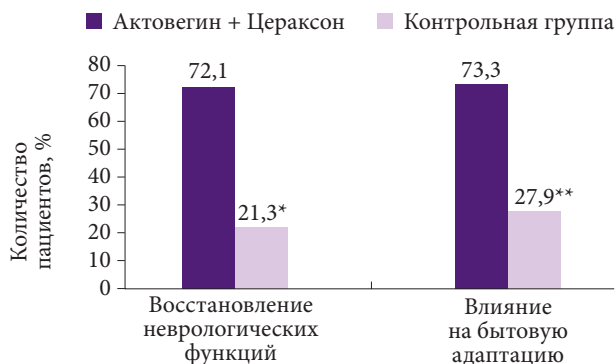




**Таблица 2. Распределение пациентов, перенесших инсульт, с достаточной и полной степенью восстановления неврологических функций и бытовой адаптации в зависимости от использования комбинации Актовегина и Цераксона, n (%)**

Показатель	Основная группа (Актовегин + Цераксон)	Контрольная группа
Восстановление неврологических функций	227 (72,1%)	67 (21,3%)*
Восстановление бытовой адаптации	231 (73,3%)	88 (27,9)**

Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \* p < 0,0001; \*\* p < 0,001.



Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \* p < 0,0001; \*\* p < 0,001.

**Рис. 2. Распределение пациентов, перенесших инсульт, с достаточной и полной степенью восстановления неврологических функций и бытовой адаптации в зависимости от использования комбинации Актовегина и Цераксона**

Больные были разделены на две группы по 315 человек в каждой. Терапевтические группы формировались по принципу *matched-controlled*, то есть были сопоставимы по таким показателям, как возраст, пол, степень нарушения неврологических функций, уровень бытовой адаптации, психоэмоциональное состояние. Всем пациентам проводилась физическая, эрготерапевтическая, нейропсихологическая и психотерапевтическая реабилитация. В ходе исследования получены статистически достоверные данные, основанные на обработке показателей, стандартизированных по перечисленным признакам сопоставимости групп лечения и сравнения. Пациентам основной группы на 1-м, 6-м и 11-м месяцах

с момента развития инсульта был назначен комбинированный прием Актовегина и Цераксона. Использовались следующие схемы и дозировки препаратов в рамках каждого из трех курсов лечения (на 1-м, 6-м и 11-м месяцах с момента развития инсульта):

- в течение 15 дней: Актовегин – ежедневно по 600 мг в/в № 15, Цераксон – ежедневно по 2000 мг в/в № 15;
- в течение 5 дней: Актовегин – ежедневно по 400 мг в/в № 5; Цераксон – по 1000 мг в/в № 5.

Нарушение и восстановление неврологических функций определялись при помощи шкал Бартел [14], Линдмарка [15] и Скандинавской [16]. По шкале Бартел оценивались двигательные функции и бытовая адаптация; по шкале Линдмарка – функции движения и чувствительности; по Скандинавской – двигательные, речевые функции, ориентация во времени, пространстве и собственной личности. Степень восстановления определялась соответственно полученным результатам: отсутствие восстановления – среднее арифметическое количество баллов, набранных по всем трем перечисленным шкалам, составляло менее 30% баллов от их максимального количества; минимальное – 30–49%; удовлетворительное – 50–74%; достаточное – 75–94%; полное – более 94%. Уровень бытовой и социальной адаптации определялся по шкале самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон [17]. Степень бытовой адаптации определялась следующим образом: отсутствие бытовой адаптации – 0 баллов; минимальная – 1–29 баллов; удовлетворительная – 30–45 баллов; достаточная – 46–58 баллов; полная – 59 баллов. Кроме того, оценивалась способность к независимому выполнению отдельных бытовых навыков. Психоэмоциональное состояние оценивалось с помощью опросника Бэка [18] и шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда [19], на основании которых в процентном отношении определялось среднее значение

распространенности депрессии в каждой группе пациентов. При наличии депрессии с помощью опросника Бэка также определялась степень ее выраженности.

Кроме того, оценивалось влияние комбинации Актовегина и Цераксона на купирование и уменьшение выраженности проявлений вегетативных панических атак, таких как: чувство нереальности, психологическое напряжение, фобии, головная боль, головокружение, предобморочное состояние, диспноэ, тахикардия, ощущение жара или холода, внутренняя дрожь, парестезии, прозопагии (лицевая боль), повышенная потливость, учащенные мочеиспускание или дефекация.

Критерии включения пациентов в исследование: степень нарушения неврологических функций – 30% и менее от максимального количества баллов, набранных по шкалам Бартел, Линдмарка, Скандинавской; степень бытовой адаптации – 30 и менее баллов, набранных по шкале Мертон и Саттон; зависимость при выполнении бытовых навыков; наличие депрессии и/или признаков вегетативных панических атак (отчетливый для человека очерченный во времени период страха и 4 или более из перечисленных выше симптомов, развивающихся внезапно и достигающих своего максимума в течение 10–20 минут).

С целью облегчения восприятия результатов исследования в процентном и абсолютном выражении нами представлены случаи с достаточным и полным восстановлением функций и достаточной и полной бытовой адаптацией.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакетов программы SPSS 13.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерий независимости качественных (категориальных) признаков хи-квадрат, точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавалось при критерии достоверности p < 0,05.





## Результаты и обсуждение

В таблице 2 и на рисунке 2 представлены результаты исследования влияния комбинации Актовегина и Цераксона на восстановление неврологических функций пациентов после инсульта. В группе пациентов, которым назначалась комбинация Актовегина и Цераксона, достаточное и полное восстановление данных функций отмечалось у 72,1% больных, а в группе больных, не получавших данные препараты, – у 21,3% ( $p < 0,001$ ). Включение Актовегина и Цераксона в комплексную терапию также позволило достоверно повысить уровень бытовой адаптации пациентов после инсульта ( $p < 0,001$ ). Так, в группе пациентов, использовавших комбинацию Актовегина и Цераксона, достаточная и полная степень бытовой адаптации отмечалась в 73,3% случаев, а в группе больных, не получавших данный препарат, – в 27,9% случаев.

Кроме того, прием комбинации Актовегина и Цераксона оказал достоверно значимое положительное влияние на достижение пациентами независимости при выполнении отдельных основных бытовых навыков (табл. 3). Так, в основной группе 59,7% пациентов смогли самостоятельно пользоваться туалетом, данный бытовой навык в контрольной группе освоили 40,3% пациентов ( $p < 0,01$ ). Кроме того, 87,9% пациентов в основной группе не нуждались в посторонней помощи при умывании (по сравнению с 68,9% в контрольной группе,  $p < 0,01$ ), 30,1% – при принятии ванны (по сравнению с 17,8% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), 88,2% – при одевании (по сравнению с 51,1% в контрольной группе,  $p < 0,0001$ ). Еще 87,3% пациентов в основной группе смогли самостоятельно принимать и 35,9% – готовить пищу (по сравнению с 68,6% и 19,4% в контрольной группе соответственно,  $p < 0,01$ ).

Использование комбинации Актовегина и Цераксона достоверно улучшило психоэмоциональное состояние пациентов, перенесших инсульт. Так, среди пациентов, в лечении которых применялась ком-

бинация данных препаратов, 71,2% через 12 месяцев после перенесенного инсульта не страдали депрессией, у 49,6% больных наблюдалась легкая степень депрессии, у 11,5% – тяжелая. В контрольной группе больных аналогичные показатели составили соответственно 40,1%, 28,6% и 37,5%.

Кроме того, использование комбинации Актовегина и Цераксона оказывало благоприятное влияние на купирование или уменьшение выраженности симптомов вегетативных панических атак (табл. 4). Как мы видим, комбинация Актовегина и Цераксона достоверно уменьшала выраженность не только «физических», но и психоэмоциональных проявлений вегетативных панических атак (чувство нереальности, психологическое напряжение и фобии). Таким образом, применение Актовегина и Цераксона способствовало достоверному улучшению психоэмоционального состояния пациентов, перенесших инсульт ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

## Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что включение в комплексное восста-

новительное лечение пациентов, перенесших инсульт, адекватной и своевременной медикаментозной терапии играет существенную роль в положительном исходе реабилитации.

Использование комбинации Актовегина и Цераксона способствует достоверному повышению степени восстановления двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций пациентов, а также повышению уровня их бытовой адаптации

*Таблица 3. Распределение пациентов, перенесших инсульт, по способности независимого выполнения бытовых навыков в зависимости от применения комбинации Актовегина и Цераксона, n (%)*

Показатель	Основная группа (Актовегин + Цераксон)	Контрольная группа
Туалет	188 (59,7%)	127 (40,3%)**
Умывание	277 (87,9%)	217 (68,9%)**
Принятие ванны	97 (30,1%)	56 (17,8%)***
Одевание	278 (88,2%)	161 (51,1%)*
Прием пищи	275 (87,3%)	216 (68,6%)**
Приготовление пищи	113 (35,9%)	61 (19,4%)**

Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

*Таблица 4. Распределение пациентов с вегетативными паническими атаками по исчезнувшим или значительно уменьшившим свою интенсивность симптомам на фоне терапии Актовегином и Цераксоном, в % к итогу*

Симптом	Основная группа (Актовегин + Цераксон)	Контрольная группа
Ощущение жара или холода	89,9	18,6*
Головокружение	84,3	18,2*
Чувство нереальности	77,8	26,4*
Учащенные мочеиспускание или дефекация	70,9	19,4*
Психологическое напряжение	70,3	31,7**
Диспноэ	66,8	11,6*
Предобморочные состояния	60,5	30,7***
Головная боль	58,9	22,7**
Фобии	56,7	38,9***
Тахикардия	56,2	28,7**
Прозопалгии	50,3	18,9**
Внутренняя дрожь	48,6	30,8**
Повышенная потливость	40,7	39,7
Парестезии	37,5	7,8*

Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны: \*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,01$ .



и, соответственно, улучшению качества жизни как самих пациентов, так и их родственников, что является основной целью реабилитационного лечения. Кроме того, комбинация Актовегина и Цераксона в существенной степени улучшает психоэмоциональное состояние неврологических пациентов. Таким образом, комбинация Акто-

вегина и Цераксона отвечает основным требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам, применяемым в процессе проведения восстановительного лечения неврологических пациентов с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, а именно активизирует процессы нейропластичности тканей головного мозга, восстановле-

ние синаптических передач, а также способствует нормализации психоэмоционального состояния больных. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о положительном влиянии Актовегина и Цераксона на повышение эффективности восстановительного лечения пациентов, перенесших инсульт [5, 20]. \*

## Литература

1. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. СПб.: Фолиант, 2004. 300 с.
2. Камаева О.В., Монро П. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: методическое пособие / под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003. 20 с.
3. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов // Актовегин в неврологии: сборник научно-практических статей. М., 2002. С. 152–164.
4. Виленский Б.С. Инсульт. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. 287 с.
5. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // Consilium medicum. 2001. № 5. С. 227–232.
6. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006. 404 с.
7. Афанасьев В.В. Руководство по неотложной токсикологии. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 576 с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium medicum. 2003. Специальный выпуск. С. 18–25.
9. Густов А.В., Мельникова Т.В., Гузанова Е.В. Синдромы нарушений высших психических функций в неврологической практике. Нижний Новгород: НГМА, 2005. 151 с.
10. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и др. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом // Качество жизни. Медицина. 2006. № 2. С. 62–70.
11. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты // Consilium medicum. 2007. № 2. С. 86–91.
12. Хэнки Г.Дж. Инсульт. Ответы на Ваши вопросы / пер. с англ. Лондон, 2005. 382 с.
13. Perry L., Maclaren S. An exploration of nutrition and eating disabilities in relation to quality of life at 6 month post-stroke // Health Soc. Care Community. 2004. Vol. 12. № 4. P. 288–297.
14. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index // Md. State Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61–65.
15. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living // Scand. J. Rehabil. Med. Suppl. 1988. Vol. 21. P. 1–40.
16. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol / Scandinavian Stroke Study Group // Stroke. 1985. Vol. 16. № 5. P. 885–890.
17. Kwantabisa N. Occupational therapy ADL checklist self maintenance // Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol. London, 1999. P. 7–9.
18. House A., Dennis M., Hawton K., Warlow C. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project // Age Ageing. 1989. Vol. 18. № 6. P. 371–379.
19. Hickie I., Lloyd A., Wakefield D., Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome // Br. J. Psychiatry. 1990. Vol. 156. P. 534–540.
20. Парфенов В.А. Лечение и профилактика ишемического инсульта // Consilium medicum. 2002. № 2. С. 66–71.

## Combination of Actovegin and Ceraxon promotes neuroplasticity mechanisms in neurologic patients

V.V. Kovalchuk<sup>1</sup>, A.M. Tynterova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Semashko City Hospital No. 38, St. Petersburg

<sup>2</sup> City Hospital for Emergency Care, Kalinigrad

Contact person: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

*The authors studied efficacy of Actovegin and Ceraxon in rehabilitation of stroke patients. The combination therapy stimulates neuroplasticity mechanisms promoting recovery of synaptic transmission. The treatment was associated with improvement of neurologic, cognitive functions, psychoemotional status, and regaining skills. Thus, combined therapy with Actovegin and Ceraxon reinforce efficacy of rehabilitation in stroke patients.*

**Key words:** Ceraxon, Actovegin, stroke, rehabilitation





# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.  
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.  
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентз": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: январь 2013





Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова,  
кафедра неврологии

# Ишемические кохлеовестибулярные синдромы: алгоритм диагностики и комплексной терапии

М.В. Путилина

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

*Ишемические кохлеовестибулярные синдромы (ИКВС) являются одной из наиболее частых причин головокружения и развиваются при наличии недостаточности кровообращения в артериях, кровоснабжающих внутреннее ухо и корешок VIII нерва, а также вестибулярных ядер и проводящих путей. В статье предложен алгоритм диагностики ишемических кохлеовестибулярных синдромов и описаны принципы лечения больных с ИКВС. Особую роль в клинической и морфологической картинах ишемии играет окислительный стресс. На примере Актовегина рассмотрены возможности включения в терапию ИКВС препаратов, обладающих нейрометаболическими эффектами, улучшающими выживаемость нейронов в условиях хронической гипоксии.*

**Ключевые слова:** ишемические кохлеовестибулярные синдромы, головокружение, окислительный стресс, Актовегин

## **ИКВС: определение, патогенез, симптомы**

Головокружение – одна из самых распространенных причин потери равновесия и жалоб пациентов, обращающихся к врачам общей практики [1]. Головокружения очень часто бывают вызваны ишемическими кохлеовестибулярными

синдромами (ИКВС), которые представляют собой сочетание вестибулярных нарушений (головокружение, неустойчивость) с шумом в ушах и снижением слуха. ИКВС развиваются при наличии недостаточности кровообращения в артериях, кровоснабжающих внутреннее ухо

и корешок VIII нерва [2], которая обусловлена нарастающими проявлениями общей ишемии головного мозга, хронической сосудистой церебральной недостаточности и синдромами обкрадывания [1, 3–5].

Различают периферический и центральный кохлеовестибулярные синдромы. Периферический ИКВС связан с недостаточностью кровообращения в мелких артериях, питающих лабиринт и VIII нерв [6, 7]. Центральный кохлеовестибулярный синдром возникает в результате ишемии вестибулярных ядер, расположенных в стволе мозга [8, 9]. Этиологическими факторами развития головокружения в этих случаях являются атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга (стеноз, окклюзия), артериальная гипертензия, деформации позвоночных артерий, аномалии артерий вертебрально-базиллярной системы, нарушения гемореологии и гемостаза, артерио-артериальные и кардиальные эмболии, тромбозы венозных синусов, нарушение параметров центральной





гемодинамики [10, 11]. Нередко головокружение возникает при опухолях головного мозга, эпилепсии, дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы, а также при метаболических расстройствах (прежде всего сахарном диабете, при котором нарушается кровообращение внутреннего уха), когнитивных расстройствах, тревожных расстройствах, дегенеративно-дистрофических заболеваниях шейного отдела позвоночника.

В основе патогенеза всех ишемических кохлеовестибулярных синдромов лежат локальные и общемозговые нарушения гемодинамики, влекущие за собой разные формы функциональных нарушений вестибулярной системы. Патогенетическими факторами развития ИКВС являются ишемия, нарушение трофики рецепторов лабиринта и лабиринтозависимых структур головного мозга и метаболизма в результате заболеваний сосудов головного мозга различного генеза и, как следствие, вторичных энцефалопатических нарушений [12, 13].

Можно предположить, что в патогенезе острого ИКВС важную роль играет затруднение венозного оттока из поперечного синуса при гипертоническом кризе в результате открытия артериоло-венозных шунтов. Часто у таких пациентов выявляется «вторичный» гидропс лабиринта, который обусловлен нарушением кровообращения внутреннего уха на фоне нарушения венозного оттока из полости черепа и/или наружной гидроцефалии. Расстройству гемодинамики усугубляются повышением активности перекисного окисления липидов, снижением основных показателей антиоксидантной системы, изменением (по типу гиперкоагуляции) реологии крови и показателей липидного обмена. Однако неоспоримым фактом является то, что в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат изменения метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем [5, 10, 14]. Нарушения метаболических и бе-

локсинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений (атеросклеротического либо нейродегенеративного характера), являющихся фундаментом дальнейшего развития и манифестации заболевания. Не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейромодуляторной регуляции, в частности нейромедиаторных систем, сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла [3]. В зависимости от характера сосудистых изменений патологический очаг может локализоваться как на «периферии» (в лабиринте), так и на любом уровне головного мозга, что клинически проявляется периферическим и центральным лабиринтным синдромом.

Симптомы ИКВС имеют возрастные особенности [15]. Это связано с тем, что в пожилом возрасте трудно выделить одну причину развития ИКВС, к ИКВС могут привести гиперхолестеринемия, изгиб одной или обеих позвоночных артерий, атеросклеротический стеноз (нередко гемодинамически не значимый) внутренних сонных артерий, наличие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике [16]. В пожилом и старческом возрасте нередко наблюдаются множественность и повторяемость острых ишемических инсультов, особенно в вертебрально-базилярной системе. Клинически это проявляется частыми приступами головокружения, нистагмом, нарушениями равновесия и координации. Отражением хронической ишемии головного мозга являются изменения белого вещества (лейкоареоз), прежде всего в глубинных отделах мозга. У пожилых пациентов выявлена связь между распространенностью лейкоареоза, особенно в передних отделах мозга, локализацией лакунарных очагов в чечевицеобразном ядре и выраженностью нарушений ходьбы и равновесия [13].

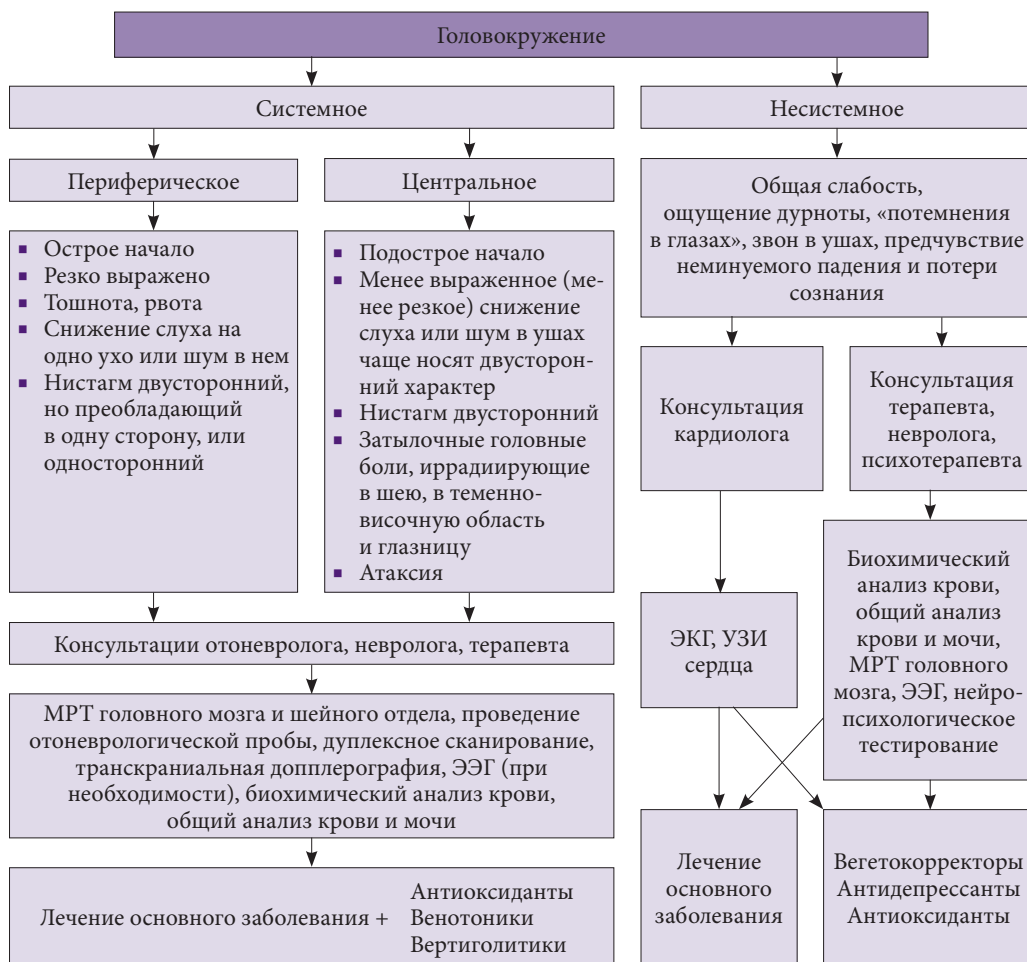
У пациентов с когнитивными расстройствами трудно собрать правильный анамнез и дифферен-

цировать жалобы, поэтому постановка диагноза ИКВС у этой группы больных вызывает затруднения. Диагностика ИКВС в целом представляет собой непростую задачу. С одной стороны, головокружение при различных заболеваниях может протекать индентично, с другой – иметь различную клиническую картину при одном и том же заболевании. Например, у амбулаторных пациентов с головокружением причина головокружения бывает установлена только в 20% случаев [4]. Для того чтобы поставить правильный диагноз и назначить больному оптимальное лечение, врачу необходимо придерживаться определенного алгоритма диагностики (рис.).

### Методы исследования при ИКВС

Прежде всего необходимо тщательно обследовать пациента, включая детальный сбор анамнеза и анализ жалоб с целью выяснения вида головокружения. Произвести измерение артериального давления в положении лежа и стоя: при значительном снижении систолического давления (более 20 мм рт. ст.) в вертикальном положении симптоматика, схожая с признаками вертебрально-базилярной недостаточности, как правило, обусловлена ортостатической гипотензией. При неврологическом обследовании следует обращать внимание на наличие или отсутствие нистагма, статической или динамической атаксии. Показательны пробы Ромберга (больной, стоя с закрытыми глазами, отклоняется в сторону поражения лабиринта) и Бабинского – Вейля (больной с закрытыми глазами несколько раз делает по пять шагов вперед и назад – при одностороннем вестибулярном поражении его маршрут будет иметь форму звезды). У пожилых пациентов и пациентов с отягощенным анамнезом (злоупотребление алкоголем, токсическими веществами, наркотиками) необходимо проводить нейропсихологическое тестирование с целью выявления когнитивных расстройств.

Неврология



МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭКГ – электрокардиография; ЭЭГ – электроэнцефалография.

Рис. Алгоритм диагностики и терапии ишемических кохлеовестибулярных синдромов

**Системное головокружение**  
Системное головокружение – результат нарушения функционирования вестибулярного анализатора вследствие его поражения [7, 17]. Выделяют проприоцептивное системное головокружение (чувство пассивного движения собственного тела в пространстве или тактильное осязательное ощущение движения опоры под ногами или руками, приподнимания или проваливания тела, ощущения «на волне», раскачивания вперед-назад, вправо-влево, вверх-вниз, «ходьбы как по кочкам») и зрительное системное головокружение (ощущение поступательного перемещения предметов в поле зрения). В зависимости от уровня и глубины поражения системное

головокружение классифицируют как периферическое (поражение вестибулярных ганглиев, полукружных каналов) или как центральное системное головокружение (поражение мозжечка, мозгового ствола и, в частности, вестибулярных ядер или их связей с другими компонентами центральной нервной системы). Периферическое системное головокружение чаще всего связано с воспалительными заболеваниями внутреннего уха, вирусными поражениями, болезнью Меньера, травмой или ишемией лабиринта [3, 18]. Обычно системное головокружение имеет приступообразный характер, проявляется интенсивнее, чем центральное, и сопровождается выраженными

вегетативными симптомами (тошнотой, многократной рвотой, не связанной с приемом пищи, бледностью (гиперемией) лица, гипергидрозом и др.). Периферическое системное головокружение всегда сопровождается спонтанным нистагмом – клоническим, горизонтальным или горизонтально-ротаторным разной степени интенсивности, ассоциированным с гармоничным отклонением туловища и рук в сторону медленного компонента.

При остром начале приступа пациенты ощущают кажущееся движение предметов в сторону больного уха, в эту же сторону направлен и нистагм (стадия раздражения или ирритации лабиринта), в последующем (в стадии угнетения лабиринта) – ощущение кажущегося движения предметов и направленные нистагма в сторону здорового уха. Продолжительность приступов может колебаться от нескольких минут до нескольких часов. Отмечается положительное влияние поворота головы (в сторону медленного компонента нистагма). Как правило, периферическое вестибулярное головокружение обусловлено односторонним патологическим процессом и сопровождается нарушением слуха и ушным шумом на пораженной стороне [19]. В ряде случаев слуховые нарушения выражены не интенсивно и чаще связаны с нарушением разборчивости речи. Рецидивы приступов связаны с повышением или колебаниями артериального давления, поворотами головы и туловища, переменой положения тела.

Причинами головокружений центрального генеза чаще всего являются вертебрально-базилярная недостаточность и травмы [3, 18]. Кроме того, причиной центрального головокружения могут быть тяжелые неврологические заболевания [20]. В редких случаях изолированное вестибулярное головокружение может быть обусловлено острым нарушением мозгового кровообращения [21, 22]. Так проявляется окклюзия дистальной ветви передней нижней мозжечковой артерии, вызы-



вающая ишемию клочка мозжечка, окклюзия срединной мозжечковой ветви задней нижней мозжечковой артерии (когда вестибулярное головокружение возникает без других проявлений синдрома Валленберга – Захарченко), окклюзия артерии лабиринта. Артерия лабиринта снабжает кровью не только периферический вестибулярный аппарат, но и улитку, а так как последняя менее чувствительна к ишемии, нарушений слуха при окклюзии артерии может не быть. Более чем у 70% пожилых пациентов регистрируется вертебрально-базилярная недостаточность [4]. Более половины всех ишемических инсультов у пожилых больных в той или иной степени связаны с поражением экстрацеребральных артерий, прежде всего атеросклеротического генеза. У 50% больных старше 60 лет атеросклероз сочетается с артериальной гипертонией [10]. Атеросклеротический процесс вызывает изменения мозгового кровообращения, приводя к стенозированию и окклюзии магистральных артерий головы, ухудшению возможности коллатерального перераспределения крови, увеличению мозгового периферического сосудистого сопротивления, снижению церебральной перфузии, кислородному и энергетическому голоданию ткани мозга, способствуя развитию дисциркуляторных расстройств [4]. Возникают изменения сосудистой стенки с повышением ее проницаемости, перивентрикулярным отеком, вторичным сдавлением венул, замедлением венозного оттока [2, 5]. Частая причина головокружения при гипертонической болезни – повышение внутричерепного давления: до 60% больных с внутричерепной гипертензией страдают головокружением в сочетании со снижением слуха. Центральное головокружение нередко возникает при заболеваниях крови (анемии, тромбоцитопении, тромбофилии, полицитемии). Полицитемия заслуживает особого внимания, поскольку артерии внутреннего уха являются малыми по диаметру артериями.

Их кровообращение зависит не только от системной гемодинамики, но также от реологических свойств крови. Полицитемия обуславливает выраженные нарушения кровообращения, особенно в мелких артериях, и головокружение также может быть ведущим синдромом [18]. При мигрени в структуре сосудистых пароксизмов также нередко возникает головокружение. Каждый пароксизм, особенно затянувшийся, может давать ухудшение кровообращения в области уха [23]. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника также могут привести к возникновению головокружения [24]. Остеофиты, образующиеся при остеохондрозе и деформирующем спондилезе в области унковертебральных сочленений, оказывают наибольшее компрессирующее влияние на позвоночную артерию. Они вызывают динамическую ирритацию ее симпатического сплетения лишь при определенных положениях или движениях в шейном отделе позвоночника. Кроме механической компрессии, может возникать спазм сосуда в результате раздражения периаартериального нервного сплетения. Смещение и компрессия позвоночных артерий могут наблюдаться и в результате подвывиха суставных отростков позвонков. Позвоночная артерия травмируется верхушкой верхнего суставного отростка нижележащего позвонка вследствие патологической подвижности между отдельными сегментами (два позвонка, соединенные диском) шейного отдела позвоночного столба [16, 25]. Сдавление позвоночных артерий возможно также мышцами шеи (лестничными, длинной мышцей шеи, нижней косой мышцей головы) при их сокращении в определенных положениях головы. Для центрального головокружения характерно менее острое начало, головокружение может носить системный и несистемный характер, снижение слуха (менее резкое) или шум в ушах чаще носят двусторонний характер, нистагм имеет двусторонний характер.

При центральном головокружении появляются затылочные головные боли, иррадиирующие в шею, иногда в теменно-височную область и глазницу, наблюдаются неустойчивость при ходьбе и стоянии (статическая атаксия), реже динамическая атаксия, свидетельствующая о преходящей ишемии мозжечковых структур. Часто развиваются приступы внезапного падения без потери сознания (дроп-атаки), синкопальные состояния. Возможно прогрессирование зрительных и глазодвигательных расстройств: преходящей диплопии, приступов «затуманивания зрения», «пятен» и «зигзагов» в поле зрения, преходящей гемипанопсии – все это свидетельствует об ишемии затылочных долей мозга. Кроме того, ухудшается память на текущие события, изредка возникают приступы транзиторной глобальной амнезии, когда на несколько часов у больного нарушается оперативная память (способность к запоминанию), пациент растерян, дезориентирован. Часто головокружения центрального генеза сопровождаются нарушениями сна, повышенной утомляемостью, вегетативными нарушениями (гипергидрозом, бледностью или цианозом кожных покровов) [9]. Врачу общей практики следует помнить о том, что пациент с системным головокружением должен обязательно направляться на консультацию к отоневрологу.

**Несистемное головокружение**  
Несистемное головокружение часто возникает при артериальной гипотонии, астенических состояниях, при хронических соматических болезнях, при состояниях, связанных со снижением объема крови (анемия, острая потеря крови, гипопропротеинемия и низкий объем плазмы, дегидратация) [9, 13]. При падении артериального давления на фоне текущего цереброваскулярного заболевания часто развивается ишемия в области ствола головного мозга, проявляющаяся также головокружением несистемного характера [21]. Дефицит адренергических влияний

Неврология



и, следовательно, клинические проявления ортостатической гипотензии проявляются в картине болезни Аддисона, амилоидоза почек, в некоторых случаях применения фармакологических средств (ганглиоблокаторов, гипотензивных препаратов, дофаминомиметиков типа Накома, Мадопара и некоторых агонистов дофаминовых рецепторов), при органической патологии сердца и сосудов (при аортальной стенозе, желудочковой аритмии, тахикардии, фибрилляции предсердий) [3].

Появление головокружения возможно при брадикардии вследствие усиления вагального рефлекса. В этом случае происходит снижение частоты сердечных сокращений вплоть до потери сознания при отсутствии какого-либо заболевания сердца. Вероятно, это связано с тем, что стимулы, способные вызвать такой необычный вегетативный ответ, могут исходить из разных органов, афферентная иннервация которых бывает вагальной, тригеминальной, глоссофарингеальной или спинальной. Предобморочное состояние отличается чувством дурноты, близости утраты сознания, причем истинное ощущение вращения самого больного или окружающего его мира отсутствует [23]. Несистемное головокружение проявляется внезапно наступающей общей слабостью, ощущением дурноты, «потемнения в глазах», звоном в ушах, предчувствием неминуемого падения и потери сознания (обморок). В последнем случае, то есть когда головокружение предшествует потере сознания (обмороку), оно носит название предобморочного состояния [9]. Предобморочное состояние не обязательно переходит в обморок (это зависит от скорости и степени падения артериального давления). Эти состояния могут часто повторяться, тогда основной жалобой больного будет головокружение.

Выделяют вазодепрессорный (вазовагальный); гипервентиляционный обморок (синкопе); обморок, связанный с гиперчувствительностью каротидного синуса; кашлевой

обморок; никтурический, гипогликемический, ортостатический и другие типы обмороков. Во всех этих случаях больной испытывает ощущение дурноты, жалуется на головокружение и предчувствие потери сознания [3, 14, 26]. В таких случаях обмороки необходимо дифференцировать с эпилептическими приступами с помощью проведения электроэнцефалографии.

### **Дифференциальная диагностика ИКВС с головокружениями другой этиологии**

Дифференциальная диагностика ИКВС должна проводиться с учетом характерных особенностей тех или иных патологических состояний.

Психогенное головокружение наблюдают в рамках тревожных и депрессивных расстройств. Это самый трудный раздел неврологической диагностики. Распространенность психогенного головокружения достигает 12–15% случаев. Диагноз устанавливается при отсутствии морфологической причины, каких-либо повреждений очагового характера. Кроме того, головокружение может быть проявлением соматизированных депрессий – неврозов с фобическими расстройствами, вегетативных пароксизмов, патологических изменений личности при истерии [27]. Физиологическое головокружение возникает при чрезмерном раздражении вестибулярного аппарата. Наблюдается в случае резкой смены скорости движения (укачивание), вследствие длительного вращения, при нападении за перемещающимися предметами, нахождении в состоянии невесомости и др.

Иногда воспринимаются и описываются больными как состояния, напоминающие головокружение, нарушения равновесия и походки (дисбазия), связанные с паретическими, атактическими, гиперкинетическими, акинетическими, апрактическими или постуральными расстройствами [9]. К причинам нарушения равновесия, обусловленного изменениями эфферентного звена

двигательного акта, относятся нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона, хроническая субдуральная гематома, опухоли лобных долей, а также прием ряда лекарственных препаратов – антиконвульсантов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), бензодиазепинов, нейролептиков (фенотиазины, галоперидол), препаратов лития. Наиболее выраженные нарушения развиваются при мозжечковых расстройствах, опухолях мостомозжечкового угла, височной кости и задней черепной ямки. Они характеризуются ощущением неустойчивости, затруднениями при ходьбе или поддержании определенной позы, возможно усиление неприятных ощущений при выполнении действий, требующих четкой координации движений. Характерно усиление симптоматики в темноте. Значительно реже при данной патологии наблюдается системное головокружение. В подавляющем большинстве случаев выявляется сопутствующая неврологическая симптоматика.

При острой черепно-мозговой травме, особенно при переломе пирамиды височной кости, головноекружение отмечается как ведущий синдром. Фактически любое сотрясение мозга имеет цервикальный компонент вследствие баллистических изменений соотношения массы головы и позвоночника [8, 9]. Цервикально-хлыстовая травма часто возникает при автодорожной аварии, когда происходит резкая гиперэкстензия, затем резкая гиперфлекция в шейном отделе позвоночника. Трудности диагностики обусловлены тем, что симптомы головокружения появляются не в остром периоде, а спустя 1–2 недели после травмы, а травма возникает при отсутствии видимых повреждений шеи. Причиной головокружения является патологическая проприоцептивная пульсация, связанная с травмой мягких тканей шеи и суставов позвоночника [18]. Необходимо помнить о том, что головокружение может входить в структуру судорожного припадка при локализации эпилептоген-





ного очага в височной доле мозга. Головокружение может возникать как единственный симптом, который потом заканчивается сам по себе (разряд, проходящий в виде головокружения), и также может входить в структуру парциально-припадка вторичного генеза. Начало приступа в этих случаях развивается с головокружения с последующим развитием тонико-клонических судорог. В таких случаях обследование пациента должно включать электроэнцефалографию [4].

Приступ болезни Меньера напоминает приступ при периферическом кохлеовестибулярном синдроме, но по продолжительности значительно короче, течение болезни рецидивирующее. Появляется внезапный неожиданный приступ резко выраженного системного головокружения в сочетании с тошнотой, а часто и рвотой, снижение слуха на одно ухо (или шум в нем), спонтанный нистагм с короткой продолжительностью (1–3 ч) и полным купированием всех симптомов. Характерно отсутствие каких-либо других неврологических симптомов, изменений сосудов головного мозга (при обследовании).

Рассеянному склерозу также может сопутствовать головокружение. Заболевание имеет ремиттирующий характер, для него типично сочетание вестибулярных и мозжечковых нарушений с другими симптомами рассеянного склероза. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляются очаги демиелинизации белого вещества.

Для опухолей мостомозжечкового угла (невринома VIII нерва) ранним признаком является поражение слуховой функции (резкое снижение слуха, чаще на одно ухо); реже вестибулярная дисфункция (головокружение не резко выражено), часто с поражением других близлежащих черепно-мозговых нервов, на поздних этапах присоединяются расстройства равновесия. Диагноз может быть подтвержден при проведении магнитно-резонансной

томографии.

### Дополнительные методы обследования

Среди дополнительных методов обследования можно выделить классический и расширенный отоневрологический метод с использованием данных компьютерной электронистагмографии, аудиометрии, слуховых вызванных потенциалов, исследование центральной гемодинамики, определение гемореологических показателей, ультразвуковые методы исследования мозгового кровотока (дуплексное сканирование, транскраниальную доплерографию), компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга, магнитно-резонансную ангиографию и радиоизотопную ангиосцинтиграфию головного мозга. При подозрении на спондилогенное влияние на позвоночную артерию проводят рентгенографию или магнитно-резонансную томографию шейного отдела позвоночника.

### Выбор терапии ИКВС

Основными принципами терапии ИКВС являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и принятие общетерапевтических мер [6, 10, 26]. Терапия ИКВС должна быть комплексной, включать препараты с разнонаправленным механизмом действия. С целью профилактики вторичных ишемических нарушений требуется назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, дипиридамол), а в случае нарастания симптоматики – антикоагулянтов [24]. Лечение системного головокружения во многом определяется его причиной, кроме того, важную роль играет симптоматическая терапия [4]. Следует четко разграничивать так называемую «скорпомощную» терапию и длительную терапию [12]. Необходимым является раннее и длительное использование вестибулолитических препаратов. Примером таких препаратов служит бетагистина

дигидрохлорид, обладающий воздействием на гистаминовые H<sub>1</sub>- и H<sub>3</sub>-рецепторы и улучшающий микрогемодициркуляцию в лабиринте и нейротрансмиссию в области вестибулярных ядер центральной нервной системы [6]. Использование этого лекарственного средства не дает быстрого клинического эффекта, а требует соблюдения режима дозирования (суточная доза 48 мг) и длительного приема (не менее 1 месяца).

«Скорпомощная» терапия ИКВС должна проводиться препаратами, обладающими вазоактивными, нейротективными и метаболическими свойствами (Вазобрал, Кавинтон). Чрезвычайно важным является то, что данная терапия направлена на коррекцию локальных патофизиологических механизмов – нарушенного тонуса мозговых артерий и вен, метаболических процессов в мозге, гемореологии и микроциркуляции [12]. Клинический эффект этих препаратов обычно достигается в течение 10–14 дней. Продолжительность курса лечения и выбор препарата определяются врачом индивидуально. Вследствие снижения тонуса мозговых вен и нарушений венозного оттока с успехом применяют венотоники. В связи с тем что особую роль в клинической и морфологической картинах ишемии играет окислительный стресс, используются препараты, обладающие нейрометаболическими эффектами, которые улучшают выживаемость нейронов в условиях хронической гипоксии (Актовегин).

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодериват из крови телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот [28]. Следует отметить активизирующее влияние Актовегина на энергетический метаболизм клеток различных органов [11, 19, 22]. Это связано, прежде всего, со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, приводя к улучшению аэробной продукции энергии в клетке и оксигена-

Неврология



ции в микроциркуляторной системе. Одновременно улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами – простаглицлина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление [18]. Активация кислородного энергообмена практически во всех органах, находящихся в состоянии метаболической недостаточности, способствует усилению обмена высокоэнергетических фосфатов в клетке, активации ферментов окислительного фосфорилирования и ускорению синтеза углеводов и белков и распада продуктов анаэробного гликолиза [20]. Увеличение потребления кислорода различными тканями под влиянием гемодиализата было продемонстрировано в опытах *in vitro*, на животных моделях и у людей [5, 8, 9, 12, 14, 16, 22, 25]. Исследования на здоровых добровольцах показали, что в условиях гипоксии препарат не только увеличивает потребление кислорода, но и способствует его накоплению, то есть максимальный эффект препарата проявляется именно в условиях кислородной недостаточности. Актювегин обладает инсулиноподобным действием, что повышает эффективность его использования у пациентов с ИКВС на фоне сахарного диабета. Он стимулирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не влияя при этом на рецепторы инсулина [19]. Предполагается, что Актювегин принимает участие в заключительном этапе активации имеющихся в мембране носителей глюкозы [20]. По активности в отношении внутриклеточного транспорта глюкозы препарат лишь в два раза уступает инсулину. Кроме того, Актювегин стимулирует (до 5 раз) биосинтез липидов.

Этот эффект также является инсулинонезависимым и не изменяется под влиянием антител к инсулину. Препарат оказывает выраженное угнетающее действие на липолитический эффект, обусловленный стимуляцией адренергической системы.

Актювегин оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при ишемии, обеспечивая заметные изменения в накоплении глюкозы, аденозинтрифосфата и лактата под действием основных субстратов препарата [17]. Кроме случаев общей церебральной ишемии, гемодиализат с успехом применялся для улучшения энергетического статуса клеток, при поражениях гиппокампа.

Актювегин обладает как центральным действием, стимулируя процессы церебрального метаболизма, так и достаточно выраженным эффектом при периферических артериальных нарушениях. Этот механизм обеспечивает стабилизацию функционального метаболизма тканей в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии при периферических ИКВС [8].

Актювегин наиболее эффективен при применении в высоких дозах – от 800 мг до 4 г [15, 22]. У пациентов с ИКВС препарат назначают в дозах 800–1200 мг/сут внутривенно в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 3 р/сут в течение 1–3 месяцев.

К достоинствам Актювегина относятся его низкая токсичность и хорошая переносимость. Единственным противопоказанием к применению препарата является гиперчувствительность. В большинстве исследований переносимость препарата оценивалась как «очень хорошая» и «хорошая» [17, 20, 22]. В редких случаях развивались реакции гиперчувствительности. Отмена препарата из-за

плохой переносимости в клинических исследованиях наблюдалась крайне редко.

Понимание механизма действия лекарственных веществ расширяет диапазон возможностей медикаментозной терапии ишемических кохлеовестибулярных синдромов [26]. Окончательное заключение об эффективности выбранного лечения и необходимости его коррекции можно делать в случае отсутствия терапевтического эффекта после 2–3 курсов длительностью не менее 3 месяцев. Не следует отказываться от выбранного препарата, если его доза не была повышена до индивидуальной максимальной и хорошо переносимой. В случае недостаточной эффективности, но хорошей переносимости лекарственного вещества к выбранному препарату можно добавить еще один препарат из другого класса. Однако, несмотря на то что в арсенале врачей появились новые возможности, остается много нерешенных вопросов. По всей видимости, необходимо кардинально пересмотреть подходы к изучению этой темы, определить строгие критерии назначения, комбинации и дозировки лекарственных средств.

### Заключение

Таким образом, распространенность головокружения у пациентов с ишемией головного мозга и сложности медикаментозной коррекции его негативных последствий представляет собой одну из самых сложных и актуальных проблем современной медицины. Исследования в этой области имеют очень большое значение для клинической практики. Использование предложенного алгоритма позволит систематизировать знания о причинах, типах и возможностях медикаментозной коррекции ИКВС. \*

### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
2. Алексеева Н.С. Ишемические кохлеовестибулярные синдромы // Лечащий врач. 2009. № 7. С. 36–45.
3. Калашников В.И. Церебральная венозная гемодинамика при различных вариантах цефалгического синдрома // Труды XV Международной конференции



- «Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине». Сочи, 2008. С. 49–51.
4. Камчатнов П.П. Головокружение в практике невролога // РМЖ. 2005. Т. 13. № 12. С. 824–827.
  5. Haldeman S., Kohlbeck F.J., McGregor M. Stroke, cerebral artery dissection, and cervical spine manipulation therapy // J. Neurol. 2002. Vol. 249. № 8. P. 1098–1104.
  6. Головокружение / под ред. М.Р. Дикса, Д.Д. Худа. М.: Медицина, 1989. 478 с.
  7. Шеремет А.С. Головокружение как признак поражения вестибулярного анализатора. Диагностические стереотипы // Consilium medicum. 2001. Т. 4. № 15. С. 3–9.
  8. Baloh R. W. Dizziness and vertigo. Office practice of neurology / Ed. by M.A. Samuels, S. Feske. N.Y., 1996. P. 83–91.
  9. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer, 2000. P. 441–451.
  10. Пятякина О.К. Лечебная тактика при вестибулогенном головокружении // Consilium medicum. 2001. Т. 4. № 15. С. 23–36.
  11. Строчков И.А., Моргоева Ф.Э., Строчков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // РМЖ. 2006. № 9. С. 698–703.
  12. Cesarani A., Alpini D., Monti B., Raponi G. The treatment of acute vertigo // Neurol. Sci. 2004. Vol. 25. Suppl. 1. P. 26–30.
  13. Smith P.F., Zheng Y., Horii A., Darlington C.L. Does vestibular damage cause cognitive dysfunction in humans? // J. Vestib. Res. 2005. Vol. 15. № 1. P. 1–9.
  14. Dieterich M. Zurich Vertigo Meeting – phobic postural vertigo // Praxis. 1997. Vol. 86. № 40. P. 1554–1557.
  15. Бояринов А.П., Пенкнович А.А., Мухина Н.В. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 10–14.
  16. Kwong K.C., Pimlott J.G. Assessment of dizziness among older patients at a family practice clinic: a chart audit study // BMC Fam. Pract. 2005. Vol. 6. № 1. P. 2.
  17. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // РМЖ. Пульмонология, избранные лекции для семейных врачей. 2003. № 4. С. 216–220.
  18. Чугунов А.В., Камчатнов П.П., Кабанов А.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 100–106.
  19. Сыч Ю.П., Зилов А.В. Возможности применения Актовегина в лечении сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 2003. № 3. С. 51–53.
  20. Шишкова В.Н. Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена // РМЖ. Эндокринология. 2007. № 27. С. 2066–2072.
  21. Калашиников В.И. Синдром позвоночной артерии // Therapia. 2007. № 10. С. 31–33.
  22. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) // РМЖ. 2002. № 12–13. С. 543–546.
  23. Табеева Г.Р., Вейн А.М. Головокружение при психовегетативных синдромах // Consilium medicum. 2001. № 15. С. 45–49.
  24. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: учебник. В 3-х томах. Т. 1. М.: Медицина, 2002. 704 с.
  25. Dziejewski R., Konrad C., Drager B. et al. Cervical artery dissection-clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients // J. Neurol. 2003. Vol. 250. № 10. P. 1179–1184.
  26. Swartz R., Longwell P. Treatment of vertigo // Am. Fam. Physician. 2005. Vol. 71. № 6. P. 1115–1122.
  27. Lawson J., Johnson I., Bamiou D.E., Newton J.L. Benign paroxysmal positional vertigo: clinical characteristics of dizzy patients referred to a Falls and Syncope Unit // QJM. 2005. Vol. 98. № 5. P. 357–364.
  28. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата Актовегин // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 18–24.

### Ischemic cochleovestibular syndromes: diagnosis and treatment algorithm

M.V. Putilina

*The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Department of Neurology*

Contact person: Marina Viktorovna Putilina, profput@mail.ru

*Ischemic cochleovestibular syndromes are the most common causes of dizziness. The syndromes develop as a result of insufficient arterial blood supply of the internal ear, eighth cranial nerve root, vestibular nucleus and conduction tracts. The author presents an algorithm for diagnosis and treatment of ischemic cochleovestibular syndromes. Oxidative stress plays an important role in the development of clinical and morphological picture of ischemic cochleovestibular syndromes. Effects of neurometabolic agents promoting neurons survival in chronic ischemia (e.g. Actovegin) are analyzed in patients with ischemic cochleovestibular syndromes.*

**Key words:** *ischemic cochleovestibular syndromes, dizziness, oxidative stress, Actovegin*





# Недементные когнитивные расстройства в пожилом возрасте: современные подходы к диагностике и лечению

А.Б. Локшина

Адрес для переписки: Анастасия Борисовна Локшина, aloksh@mail.ru

*В статье рассматриваются вопросы нейрохимии когнитивных функций и основные синдромы когнитивных расстройств. Приведены простейшие нейропсихологические методики диагностики когнитивных нарушений в пожилом возрасте, описаны основные принципы их лечения. Подчеркивается необходимость назначения препаратов, влияющих на нейротрансмиттерные системы, стратегия терапии определяется выраженностью когнитивных нарушений. Зарубежные и отечественные клинические исследования подтверждают эффективность агониста дофаминовых рецепторов пирибедила (препарат Проноран) при недементных когнитивных нарушениях, преимущественно при цереброваскулярной патологии в пожилом возрасте.*

**Ключевые слова:** когнитивные функции, умеренные когнитивные нарушения, деменция, пирибедил

Пожилым возрастом является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций. С увеличением в обществе числа лиц пожилого возраста растет число пациентов с когнитивными рас-

стройствами. Достижения в области изучения патофизиологии и нейрохимии когнитивных нарушений, а также новые данные нейрофармакологии позволяют сегодня рассматривать когнитивные расстройства как частично курабельное состояние.

В настоящее время чрезвычайно важными признаются своевременная диагностика и как можно более раннее начало терапии когнитивных расстройств. При этом, к сожалению, нередко когнитивные расстройства выявляются с запозданием, когда терапевтические возможности невелики. Это, во-первых, происходит из-за недостаточной информированности населения – многие люди полагают, что снижение памяти и других когнитивных функций является нормальным в пожилом и старческом возрасте. Именно поэтому пациенты и их родственники могут не обращаться за помощью вплоть до этапа развития крайне тяжелых нарушений, когда пациенты уже полностью утрачивают навыки самообслуживания или перестают узнавать окружающих. Во-вторых, еще одна причина поздней диагностики когнитивных расстройств – это недостаточное знание неврологами, психиат-



рами, геронтологами и врачами других специальностей методов оценки когнитивных функций. На сегодняшний день очевидно объективная необходимость в овладении врачами различных специальностей простыми клинико-нейропсихологическими методами исследования – так называемыми скрининговыми шкалами диагностики когнитивных нарушений.

В последние годы наблюдается заметный рост числа исследований, касающихся разработки диагностических критериев, изучения этиологии, патогенеза и лечения недементных форм когнитивных расстройств. Раннее выявление лиц, у которых в последующем может развиться деменция, остается одним из наиболее актуальных направлений исследований в области современной нейрогеронтологии. Актуальность исследования недементных когнитивных расстройств очевидна и обусловлена тем, что своевременное выявление этих нарушений, несомненно, повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации.

### Определение когнитивных функций

Под когнитивными (познавательными) функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. К когнитивным функциям относятся:

- восприятие информации – гнозис;
- обработка и анализ информации – так называемые «исполнительные» функции, которые включают 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, к которым относят речь и навыки целенаправленной двигательной активности (праксис).

О нарушениях когнитивных функций можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем.

### Нейрохимия когнитивных функций

Когнитивная деятельность человека обеспечивается активностью церебральных нейротрансмиттерных систем. На сегодняшний день установлено, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиаторов является ацетилхолин. Недостаточность ацетилхолинергической трансмиссии отмечается при когнитивных нарушениях различного происхождения, в том числе при болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и многих других заболеваниях. Считается, что психофизиологическая роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания. Устойчивость внимания, в свою очередь, является ключевым условием запоминания новой информации [1–4]. Дофамин также играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Показано, что активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения внимания человека. Недостаточность дофаминергической медиации приводит к повышенной инертности больного, что клинически проявляется замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами заболеваний с дофаминергической недостаточностью, таких как, например,

Проноран сочетает в себе свойства агониста дофаминовых рецепторов и антагониста пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, поэтому прием препарата приводит к росту активности как дофаминергической, так и норадренергической системы.

болезнь Паркинсона. Ключевым для когнитивной деятельности дофаминергическим образованием является вентральная часть покрывки ствола мозга, которая связана с лимбической системой (мезолимбический дофаминергический путь) и с префронтальными отделами лобных долей головного мозга (мезокортикальный дофаминергический путь) [5, 6]. Еще одним нейромедиатором, весьма важным для когнитивной деятельности, является норадреналин. Роль норадреналина в обеспечении когнитивных функций, по-видимому, заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Как известно, активность норадренергической медиации усиливается во время эмоционального напряжения. Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными событиями. Недостаточность норадренергической «иннервации» коры головного мозга закономерно развивается при поражении глубокого пятна, которое имеет богатые связи с различными отделами коры головного мозга [7]. Менее связана с когнитивной деятельностью серотонинергическая система. Недостаточность серотонинергической медиации в большей степени проявляется эмоциональными расстройствами в виде депрессии. Однако хорошо известно, что при выраженной депрессии могут развиваться



вторичные когнитивные нарушения. По своему характеру когнитивные расстройства, связанные с депрессией, напоминают симптомы поражения подкорково-лобных структур головного мозга [1, 3, 4, 8].

Следует оговориться, что вышеизложенные представления носят упрощенный и схематичный характер. В действительности нейробиохимические основы когнитивных функций значительно сложнее и, как уже говорилось, на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

## Синдромы когнитивных расстройств

Под когнитивным расстройством понимается субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органической патологии головного мозга различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности. При этом необходимо отметить, что когнитивные расстройства, наряду с другими неврологическими симптомами (двигательными, сенсорными, вегетативными расстройствами), – это важные и нередко ведущие (а в ряде случаев единственные) проявления органической патологии головного мозга разной этиологии.

Большое значение для нозологического диагноза, прогноза и те-

рапевтической тактики является оценка тяжести когнитивных нарушений. По классификации, предлагаемой академиком Н.Н. Яхно, выделяются легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [3, 4].

Легкими когнитивными расстройствами называют субъективное и/или объективное снижение когнитивных функций различного характера, обусловленное возрастными или патологическими изменениями головного мозга, значимо не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, в том числе наиболее сложные ее виды. Диагностическими критериями легких когнитивных расстройств считаются:

- жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном спросе врача;
- когнитивные нарушения, выявленные при клиническом и расширенном нейропсихологическом исследовании;
- отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции – результат оценки по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) не менее 28 баллов;
- отсутствие нарушений повседневной деятельности;
- отсутствие синдрома умеренных когнитивных расстройств.

Легкие когнитивные расстройства носят преимущественно нейродинамический характер: страдают такие характеристики когнитивных процессов, как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память. Предполагается, что на этой стадии когнитивные расстройства значимо не затрудняют профессиональную и социальную активность, но их можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента и путем проведения детального нейропсихологического исследования.

Легкие когнитивные нарушения могут либо вызываться естественным возрастным инволютивным процессом, либо быть ранним признаком того или иного церебрального заболевания. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте могут иметь многофакторную этиологию. Это связано с тем, что в патогенезе легких когнитивных расстройств, вероятно, немаловажную роль играют расстройств, обусловленные старением. При этом в наибольшей степени могут страдать вышеописанные нейродинамические функции. В то же время при несложном старении остаются сохранными память на текущие и отдаленные события жизни, приобретенные в прошлом навыки, ориентировка во времени, пространстве и собственной личности, праксис, гнозис, речь, счет, мышление. Однако четко разделить вклад собственно возраста и ассоциированных с возрастом заболеваний (соматических, неврологических, психических) в генез легких когнитивных расстройств не всегда представляется возможным. Этиология легких когнитивных расстройств в пожилом возрасте требует уточнения с помощью клинического обследования и динамического наблюдения за пациентом.

Термин «умеренные когнитивные расстройства» был предложен в 1997 г. для описания преддементных стадий болезни Альцгеймера. В настоящее время этот термин используется более широко для описания когнитивных нарушений различной этиологии, явно выходящих за рамки возрастной нормы, но не достигающих выраженности деменции. Умеренные когнитивные расстройства – это снижение в одной или нескольких когнитивных сферах по сравнению с предшествующим более высоким уровнем в результате органического заболевания головного мозга, не приводящее к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но затрудняющее сложные и необычные

В отечественном исследовании было показано, что применение Пронорана наиболее эффективно при дисрегуляторном и комбинированном типах умеренных когнитивных расстройств, которые связаны с хроническим нарушением цереброваскулярного кровообращения.





для пациента виды деятельности [3, 9–11].

Умеренные когнитивные расстройства – достаточно новая диагностическая категория, которая, однако, на настоящий момент является общепринятой. В настоящее время доказано, что умеренные когнитивные расстройства, как и деменция, является полиэтиологическим синдромом, причиной которого могут быть те же многочисленные заболевания головного мозга, которые приводят к развитию деменции. Клиническая картина синдрома умеренных когнитивных расстройств определяется заболеванием, лежащим в его основе.

Учитывая значительную распространенность болезни Альцгеймера среди причин деменции, большинство публикаций по данной проблеме посвящено начальным (недементным) проявлениям этого заболевания. Однако очевидно, что причиной умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте могут быть также другие заболевания головного мозга и, прежде всего, сосудистая мозговая недостаточность, а также другие распространенные дегенеративные заболевания центральной нервной системы (деменция с тельцами Леви, фронто-темпоральная деменция, болезнь Паркинсона и др.).

В настоящее время для диагностики умеренных когнитивных расстройств наиболее часто используются модифицированные диагностические критерии данного синдрома, предложенные в 2004 г. профессорами R. Petersen и J. Touchon [12]:

- когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;
- объективные свидетельства нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов;

- отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения сложных видов деятельности;

- отсутствие деменции.

По нашему мнению, которое базируется на данных ряда исследований, проведенных в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, возможна еще более ранняя диагностика когнитивных нарушений [4, 8, 13]. В последние годы в иностранной литературе также появились упоминания об аналогичных расстройствах (subtle cognitive impairment, pre-MCI).

Тяжелыми признаются такие когнитивные нарушения, которые ограничивают обычную повседневную деятельность пациента (работа, хобби, социальные связи, быт, самообслуживание). Наиболее распространенным видом тяжелых когнитивных нарушений является деменция. Деменция (слабоумие) – это приобретенное стойкое нарушение когнитивных функций в результате органического заболевания головного мозга различной этиологии, проявляющееся расстройствами в двух и более когнитивных сферах (память, внимание, речь и др.) при нормальном сознании и уровне бодрствования, приводящее к нарушению бытовой и/или социальной и профессиональной адаптации пациента. На этапе деменции пациент полностью или частично утрачивает свою независимость и самостоятельность, нередко нуждается в постороннем уходе [1, 3, 4].

### Диагностика когнитивных нарушений

Учитывая высокую распространенность когнитивных нарушений в старших возрастных группах, при работе с пациентами пожилого возраста необходимо иметь определенную настороженность в отношении когнитивных нарушений. Исследование когнитивных функций, с нашей точки зрения, весьма целесообразно в следующих случаях:

В исследовании «ФУЭТЕ» было показано, что на фоне приема Пронорана достоверно регрессировали как субъективные, так и объективные когнитивные расстройства у пациентов с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертензией.

- активные (самостоятельно излагаемые) пациентом жалобы на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельство родственников о снижении когнитивной функции за последнее время;
- невозможность самостоятельно и полно рассказать свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптом «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресует вопрос ему.

Для исследования когнитивных функций врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы. В качестве простейшего скрининга для врачей различных специальностей мы рекомендуем методику Mini-Cog (табл.). Не отнимая много времени, данная методика в то же время является весьма специфичной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы одно слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых когнитивных нарушений. В этом случае рекомендовано проведение расширенного нейропсихологического исследования врачом-неврологом – специалистом по нарушениям памяти.

### Лечение когнитивных нарушений в пожилом возрасте

Терапия когнитивных нарушений в пожилом возрасте преследует две основные цели: профилактику прогрессирования



Таблица. Методика Mini-Cog

Инструкция	Пояснение
«Повторите три слова: лимон, ключ, шар»	Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все три слова, просим: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще один раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все три слова. При необходимости предъявляем слова повторно – до 5 раз
«Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками. Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 13.45»	Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры и изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной также не должен смотреть на реальные часы у себя на руке или на стене. Вместо 13.45 можно просить поставить стрелки на любое другое время
«Теперь давайте вспомним три слова, которые мы учили вначале»	Если больной самостоятельно не может припомнить слова, можно предложить подсказку, например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт (инструмент, геометрическую фигуру, ...)»

нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств с целью повышения качества жизни пациентов и их родственников. Лечение должно быть по возможности этиотропным или патогенетическим [3, 8, 13, 14]. Во всех случаях целесообразно проведение следующих мероприятий:

- всестороннее обследование пациента, достижение максимальной возможной компенсации сердечно-сосудистых и других имеющихся соматических заболеваний;
- контроль сосудистых факторов риска: артериальной гипертензии, гиперлипидемии, прием антитромбоцитарных препаратов, борьба с ожирением и гиподинамией;
- оценка эмоционального состояния пациента и, по показаниям, назначение антидепрессантов, не обладающих холинолитическим эффектом;
- оптимизация микроциркуляции и церебральных метаболических процессов;
- заместительная нейротрансмиттерная терапия с целью оптимизации процессов синаптической передачи.

Одним из наиболее важных направлений терапии когнитивных нарушений является применение препаратов, влияющих на церебральные нейротрансмиттер-

ные системы. Выбор стратегии воздействия на церебральные нейротрансмиттерные системы зависит от выраженности когнитивных нарушений. Так, применение ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов является в настоящее время «золотым стандартом» лечения большинства наиболее распространенных форм деменции. При легких и умеренных когнитивных нарушениях более целесообразно воздействие на другие нейротрансмиттерные системы, в первую очередь дофаминергическую и норадренергическую [13–16].

Как дофаминергическая, так и норадренергическая системы претерпевают значительные изменения в процессе старения мозга [1, 6, 17, 18]. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии головного мозга свидетельствуют о том, что с возрастом погибает до 40% дофаминергических нейронов в стволе мозга и лимбической системе. Это сопровождается значительным уменьшением плотности рецепторов к дофамину в лобной коре, что коррелирует с возрастным снижением когнитивных функций [5, 6, 16, 18]. С возрастом отмечается также уменьшение активности норадренергической медиации, хотя число норадренергических нейронов не уменьшается [7]. При патологическом

старении изменения дофаминергической и норадренергической систем значительно превосходят физиологические.

В клинической практике из агонистов дофамина для терапии возрастных нарушений памяти и внимания, не достигающих выраженности деменции, наиболее хорошо зарекомендовал себя препарат пирибедил (Проноран, «Лаборатории Сервье»). Проноран является препаратом, который сочетает в себе свойства агониста дофаминовых рецепторов и антагониста пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Таким образом, данный препарат увеличивает активность как дофаминергической, так и норадренергической системы. Кроме того, Проноран обладает вазоактивным действием в виде улучшения церебральной и периферической микроциркуляции, что позволяет рассматривать его также в качестве вазоактивного препарата. Эффективность применения Пронорана при умеренных когнитивных нарушениях была доказана в рамках двойного слепого исследования. В работе D. Nagaraia и S. Jayashree (2001) было показано, что на фоне применения данного препарата когнитивное улучшение отмечается в два раза чаще, чем на фоне приема плацебо [19]. В России эффективность Пронорана в терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции, изучалась в нескольких исследованиях. На базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова были обследованы 29 пациентов, средний возраст  $68,4 \pm 6,4$  лет, с недементными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии; пациенты получали Проноран в течение 3 месяцев. Было показано, что данная терапия способствовала улучшению когнитивных функций в сфере памяти, внимания, абстрактного мышления и психомоторных способностей. Когнитивное улучшение сопровождалось регрессом субъективных неврологических симптомов, положительной



оценкой проводимой терапии со стороны пациентов [13]. Эти данные впоследствии были воспроизведены на значительно более широкой выборке пациентов в 2005–2007 гг. в рамках программы «Прометей» (ПРОГраМма изучения эффективности Пронорана при синдроме умеренных когнитивных расстройств в рамках дисциркуляторной энцефалопатии).

В I части исследования «Прометей» был показан статистически значимый положительный эффект Пронорана, применяемого в дозе 50 мг/сут в течение 12 недель, у 543 пациентов с легкими или умеренными когнитивными расстройствами возрастного или сосудистого характера по результатам таких скрининговых нейропсихологических шкал, как MMSE и тест рисования часов [15]. Во II части исследования «Прометей» принимали участие 2058 пациентов (1447 женщин и 611 мужчин), средний возраст которых составил  $64,9 \pm 8,3$  года, с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадии» и легкими или умеренными когнитивными расстройствами. Пациенты принимали Проноран в дозе 50 мг/сут в течение 12 недель. Кроме того, у 49% пациентов допускалось одновременное применение других сосудистых и метаболических препаратов. На фоне терапии препаратом у большинства (не менее 85%) пациентов было отмечено клиническое улучшение по данным шкалы общего клинического впечатления, которое оценивалось как умеренное или значительное. При этом не было получено статистически достоверных отличий между пациентами, получавшими монотерапию Пронораном, и пациентами на комбинированной терапии ни по данным нейропсихологических шкал, ни по шкале общего клинического впечатления. Это свидетельствовало о том, что комбинированная терапия допустима с точки зрения безопасности и переносимости, но не дает дополнительных преимуществ

в плане воздействия на когнитивные расстройства [15].

Результаты данного исследования подтвердили высокую распространенность когнитивных расстройств в повседневной амбулаторной неврологической практике. До 70% пациентов пожилого возраста, обратившихся к неврологу, имели ту или иную степень когнитивной недостаточности. Это еще раз подчеркивает важность начала терапии когнитивных расстройств как одного из наиболее распространенных симптомов в неврологической практике. В исследовании О.С. Левина и соавт. были обследованы 37 амбулаторных пациентов (16 мужчин и 21 женщина, средний возраст  $71,3 \pm 5,9$  лет) с различными нейропсихологическими типами синдрома умеренных когнитивных расстройств. Проноран назначался в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев. Эффективность препарата оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления, опросников когнитивных и общих жалоб, комплексного нейропсихологического исследования. Было показано, что наибольшая эффективность препарата отмечена при дисрегуляторном типе умеренных когнитивных расстройств, наименьшая – при амнестическом типе умеренных когнитивных расстройств; при комбинированном типе умеренных когнитивных расстройств определены промежуточные результаты. Улучшение нейродинамических функций выявлено во всех трех группах, в то же время достоверное улучшение оценки по шкале MMSE, улучшение мнестических функций и речевой активности наблюдалось лишь при дисрегуляторном типе умеренных когнитивных расстройств. Авторы пришли к выводу о том, что применение Пронорана наиболее эффективно при дисрегуляторном и комбинированном типах умеренных когнитивных расстройств, которые связаны с хроническим нарушением це-

реброваскулярного кровообращения [14].

В исследовании «ФУЭТЕ» оценивалась эффективность Пронорана в сравнении с вазотропной и нейрометаболической терапией при недементных когнитивных нарушениях у пациентов с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертензией. Наблюдались 189 пациентов, из них 139 женщин и 57 мужчин, в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст  $63,6 \pm 8,5$  лет). Пациенты были распределены в четыре сопоставимые по полу, возрасту, образованию и выраженности когнитивных нарушений группы. Первая группа получала Проноран, вторая – пирацетам, третья – стандартный экстракт гинкго билоба и четвертая – винпоцетин. Срок наблюдения составил три месяца. В качестве параметров эффективности терапии анализировались показатель шкалы самооценки памяти и результат объективной оценки когнитивных функций по Монреальской шкале. Было показано, что на фоне проводимой терапии отмечается регресс как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств во всех сравниваемых терапевтических группах. При этом выраженность улучшения обоих параметров была большей в группе Пронорана, что достигало статистической значимости начиная со второго месяца наблюдения [20]. Таким образом, общие представления о патофизиологии и нейрохимии когнитивных расстройств

Представления о патофизиологии и нейрохимии когнитивных расстройств и результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения дофаминергического и норадренергического препарата Проноран при нарушениях, не достигающих выраженности деменции.





и результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения дофаминергического и норадренергического препарата Проноран при нарушениях, не достигающих выраженности деменции. Рекомендуемая дозировка Пронорана составляет 50 мг/сут. Минимальная длительность лечения Пронораном составляет 3 месяца. \*

## Литература

1. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГеотарМед, 2003. 150 с.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
5. Bäckman L., Ginovart N., Dixon R.A. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. № 4. P. 635–637.
6. DeKeyser J., Herregodts P., Ebinger G. The mesoneocortical dopamine neuron system // Neurology. 1990. Vol. 40. № 11. P. 1660–1662.
7. Aston-Jones G., Rajkowsky J., Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 46. № 9. P.1309–1320.
8. Локишина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 57–64.
9. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Ger. Soc. 2000. Vol. 48. № 7. P. 775–782.
10. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001. P. 56.
11. Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. 1997. Vol. 349. № 9068. P. 1793–1796.
12. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Res. Pract. Alzheimer's disease. 2005. Vol. 10. P. 24–32.
13. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. 2004. № 2. С. 30–35.
14. Левин О.С. Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 5. С. 14–20.
15. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. С. 27–32.
16. Bille J., Bukiwsky J.V., De Ferron A. et al. Decline cerebral et therapeutique: une etude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie // Psych. Med. 1986. Vol. 18. P. 609–626.
17. Bartoli G., Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency // La Clin. Ter. 1976. Vol. 78. № 2. P. 141–151.
18. Volkov N.D., Logan J., Fowler J.S. et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. № 1. P. 75–80.
19. Nagaraia D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. № 9. P. 1517–1519.
20. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ») // Неврологический журнал. 2012. № 4. С. 49–55.

## Cognitive disorders in non-dementia elderly patients: current diagnosis and treatment

A.B. Lokshina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Neurologic Diseases Department




Contact person: Anastasiya Borisovna Lokshina, aloksh@mail.ru


*Neurochemistry of cognitive functions and basic syndromes of cognitive impairment are reviewed. Simple neuropsychological methods of diagnosis of cognitive disorders in the elderly and general approaches to treatment are discussed. Importance of neurotransmission-targeting agents is emphasized. Treatment strategy depends on the severity of cognitive disorders. The results of international and Russian clinical studies support the efficacy of piribedil (Pronoran) in non-dementia cognitive disorders especially in those associated with cerebrovascular pathology in the elderly patients.*

**Key words:** cognitive functions, mild cognitive dysfunctions, dementia, piribedil

# ПРОНОРАН

Пирибедил 50 мг

-  **УЛУЧШАЕТ ПАМЯТЬ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ВНИМАНИЯ**
-  **УМЕНЬШАЕТ СОПУТСТВУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ**  
(головную боль, головокружение, шум в ушах и др.)
-  **ПОВЫШАЕТ НАСТРОЕНИЕ И ИНТЕРЕС К ЖИЗНИ**



**Помнит -  
не помнит?**



**Улучшает  
норадренергическую  
передачу**

**Корректирует  
дефицит  
дофамина**

**ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ  
И ГИБКОСТЬ УМА**



**1 раз  
в день**



Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт им.  
М.Ф. Владимирского,  
кафедра неврологии  
факультета  
усовершенствования  
врачей

# Аффективные расстройства при болезни Паркинсона

Р.Р. Богданов

Адрес для переписки: Ринат Равилевич Богданов, rinatbo@rambler.ru

*Аффективные расстройства являются наиболее распространенным психопатологическим феноменом при болезни Паркинсона, часто дебютируя раньше моторных проявлений. Депрессия, тревога, а затем апатия при болезни Паркинсона оказывают значительное воздействие на так называемую внутреннюю картину болезни, что в свою очередь влияет и на приверженность терапии, и на качество жизни пациента и его родственников. При аффективных расстройствах проводится противопаркинсоническая терапия, прежде всего агонистами дофаминовых рецепторов с антидепрессивным действием, в случае неэффективности лечения прибегают к назначению также антидепрессантов и анксиолитиков. Приоритетом при выборе препаратов должна быть безопасность проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, аффективные расстройства, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты

## Аффективные расстройства в структуре болезни Паркинсона

Длительное время для клинициста болезнь Паркинсона (БП) представляла преимущественно двигательное расстройство, проявляющееся гипокинезией, тремором покоя, мышечной ригидностью и постуральными нарушениями [1–3]. Однако в последние два десятилетия, основываясь на результатах исследований, все большее значение придается так называемым немоторным проявлениям БП [1–3]. Наиболее частыми психопатологическими феноменами среди них являются аффективные нарушения в виде депрессивной симптоматики, тревожных расстройств и апатии. Многие из этих расстройств проявляются раньше двигательных

нарушений [1–6]. Однако есть определенные сложности в оценке клинической симптоматики, поскольку многие моторные проявления БП характерны также для депрессивных расстройств и апатических состояний. Справедливо и противоположное утверждение: моторное торможение в состоянии депрессии и апатии сходно с гипокинезией при БП [4, 6–8]. В то же время выделение аффективных расстройств при БП имеет большое практическое значение. В частности, наличие тревоги, депрессии или апатии напрямую влияет на внутреннее восприятие болезни пациентом (так называемую внутреннюю картину болезни), на приверженность лечению, эффективность проводимой терапии, а также

на качество жизни пациента и его родственников [4, 5, 6, 9, 10].

По данным современных авторов, частота встречаемости депрессивных расстройств при БП колеблется от 4 до 70% [4, 8, 11]. Более низкие показатели частоты встречаемости депрессивных расстройств (4%) характерны для ранних исследований, когда депрессивные расстройства не диагностировались и считались проявлениями моторных симптомов заболевания. Разработка критериев диагностики депрессивных расстройств в последние 10 лет привела к улучшению их диагностики и при БП, их выявляемость в клинических исследованиях выросла до 50–70% [4, 8, 11]. В настоящее время отмечают примерно следующее их соотношение по степени тяжести: легкие депрессивные расстройства встречаются у 50% больных, около 20% пациентов имеют депрессивные расстройства средней тяжести, реже (3–8%) встречается тяжелая депрессия [4, 8, 11]. В ряде исследований показано, что депрессивные расстройства чаще возникают у больных с преобладанием гипокинезии, ригидности и постуральных расстройств, чем у пациентов с преимущественно дрожательной формой заболевания [4, 6]. Это обусловлено меньшей значимостью расстройств дофаминергической системы в патогенезе тремора. Соотношение выраженности БП и депрессивных расстройств выявило большую встречаемость аффективных нарушений депрессивного круга на начальных и поздних стадиях заболевания [4, 6, 11].





Аффективные расстройства тревожного круга наблюдаются в среднем в 24–75% случаев [3, 6, 10] и наиболее выражены на начальных стадиях БП, часто как реакция на выявление тяжелого и неизлечимого заболевания. Спектр тревожных расстройств включает в себя генерализованное тревожное расстройство, панические атаки, режес фобии и обсессивно-компульсивные расстройства [3, 6].

Апатия встречается в 16–42% случаев и обычно характерна для более поздних стадий БП [7, 12, 13]. Апатия проявляется снижением интереса и мотивации к окружающей действительности, уменьшением эмоциональности, в редких случаях достигает степени эмоциональной тупости. Часто по внешним проявлениям апатию путают с депрессивной симптоматикой, однако для апатии характерно отсутствие тревожного и тоскливого аффектов. Часто, особенно на поздних стадиях, апатия сочетается с когнитивными нарушениями.

### Патогенез аффективных расстройств при болезни Паркинсона

В настоящее время в патогенезе аффективных расстройств придают значение двум основным механизмам. С одной стороны, это патология нейротрансмиттерных систем головного мозга, с другой – психологическая реакция пациента на наличие у него тяжелого, неизлечимого заболевания, что индуцирует большую встречаемость аффективных расстройств тревожного и аффективного круга на начальных этапах БП.

На нейрофизиологическом уровне традиционно основным патогенетическим механизмом формирования двигательных расстройств при БП считается гибель более чем 50–80% дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, которые модулируют активность стриарной системы, приводя к ее функциональным нарушениям [1, 2, 14]. Однако современные данные демонстрируют вовлечение в патологический процесс и других нейромедиаторных структур (се-

ротонинергических, норадренергических, пептидергических и др.) [4, 14]. В частности, позитронно-эмиссионная томография показала снижение метаболизма в регионах орбито-фронтальной коры у пациентов с БП, у которых выявлялись признаки депрессивного расстройства, в отличие от группы контроля [15, 16]. В настоящее время считается, что дисфункция орбито-фронтальной коры обусловлена дегенерацией дофаминергических мезо-кортико-лимбических структур. Однако при гистологическом исследовании головного мозга пациентов с БП, страдавших аффективными расстройствами, обнаруживали дегенерацию голубого пятна, нейроны которого являются основной норадренергической структурой головного мозга. Была также выявлена дегенерация части ядер гипоталамуса, ядра шва и других структур [15, 17].

Наконец, в ряде исследований показана статистически значимая связь между дефицитом серотонина во фронтальной коре и наличием депрессивных расстройств при БП, что перекликается с данными, полученными при изучении типичной большой депрессии, которые легли в основу моноаминовой теории патогенеза депрессии в современной психиатрии [8, 15]. Как известно, моноаминовая гипотеза патогенеза типичной большой депрессии, базирующаяся на дисфункции серотонинергической и норадренергической систем, сегодня является одной из основных в психиатрии.

В целом можно говорить о полиморфизме как нейрхимических, так и морфологических изменений при БП, что на современном этапе развития науки не позволяет четко локализовать единый механизм патогенеза аффективных расстройств у этой группы больных [6, 8, 15]. Именно поэтому в настоящее время в упрощенном виде патогенез аффективных расстройств при БП объясняют дисфункцией трех нейромедиаторных систем в рамках моноаминовой теории. Так, дегенерация нейронов голубого пятна и ядра шва приводит к дефи-

циту норадреналина и серотонина в лимбической системе головного мозга, что приводит к формированию аффективных расстройств депрессивного круга; дегенерация мезокортикального и мезолимбического дофаминергических путей обуславливает дисфункции когнитивной и эмоциональной сфер. В частности, уменьшение интереса к окружающему миру, снижение мотивации и активности больше связывают с расстройствами в дофаминергической и норадренергической системах, которые также могут являться биохимическим субстратом апатии и депрессивных расстройств и при БП [8, 11].

### Диагностика аффективных расстройств при болезни Паркинсона

Дифференциальная диагностика депрессивных расстройств при БП осложняется возможностью двоякого толкования наблюдаемых клинических феноменов. Так, еще в 1905 г. известный психиатр Е. Краерелін описал внешние признаки, сопровождающие депрессивные расстройства: двигательную заторможенность, характерное выражение лица с обедненностью мимики и брадикеинезией, считая их внешними признаками депрессивных расстройств. Однако усталость, расстройства сна, трудности концентрации внимания встречаются и у пациентов с БП без депрессивных нарушений. Более того, такие классические внешние симптомы депрессивного расстройства, как психомоторная заторможенность, замедленность движений, обеднение мимики, могут быть обусловлены моторными проявлениями БП: гипокинезией и гипомимией [2, 4, 11, 12]. Фактически диагностика депрессивного расстройства в данной ситуации основывается на субъективных психопатологических феноменах, ощущаемых пациентом: чувстве опустошенности, безнадежности, ангедонии, снижении эмоциональной реактивности. Что касается феноменологии депрессивного расстройства при БП, то большинством авторов описыва-

психиатрия



ется ощущение пациентом грусти, печали без идей вины и самобичевания [4, 6, 8]. Для этих пациентов также не характерны суициды, в то время как суицидальные мысли могут высказываться неоднократно. Эти особенности позволили ряду авторов высказать предположение о клинической специфичности депрессивной симптоматики при БП, отличной от классических униполярных и биполярных форм депрессии [6].

Ретроспективные исследования показали, что депрессивные расстройства при БП появляются значительно раньше, чем моторные симптомы [6, 8, 11]. На этих данных основывается гипотеза о том, что ранняя диагностика депрессивных расстройств, а также своевременное проведение адекватной терапии с учетом возможных нейропротективных свойств антидепрессантов могут отсрочить клиническую манифестацию моторных проявлений БП [6, 15].

Большое значение для клинической практики имеет оценка взаимовлияния выраженности двигательных и аффективных расстройств. В частности, как известно, по мере прогрессирования заболевания развиваются моторные флюктуации и лекарственные дискинезии. Эти изменения моторного статуса могут сопровождаться расстройствами аффективной сферы. В частности, некоторыми авторами выделяются аффективные расстройства, ассоциированные с периодом «выключения» [4, 18]. В данной ситуации основное терапевтическое вмешательство должно быть направлено на сглаживание колебаний моторных и немоторных симптомов, то есть в первую очередь на коррекцию противопаркинсонического лечения [18].

Довольно распространена гиподиагностика депрессивных расстройств у пациентов с БП. Это обусловлено тем, что больные относят симптомы депрессивных расстройств к «естественному» течению заболевания и связывают их с реакцией на двигательные нарушения. Фактически психофи-

зиологические феномены сниженного фона настроения, усталости, ангедонии не осознаются пациентом в качестве симптомов депрессивного расстройства. В настоящее время для диагностики депрессивного эпизода применяют критерии ВОЗ (1992) [8, 19].

В качестве количественного критерия оценки аффективных расстройств используют различные шкалы. Наибольшее распространение среди шкал с доказанной валидностью для пациентов с БП получили шкала депрессии Бека, гериатрическая шкала депрессии, госпитальная шкала тревоги и депрессии, возможно также применение шкалы депрессии Гамильтона, шкалы тревоги Гамильтона, шкалы для оценки апатии [6, 20].

### **Терапия аффективных расстройств при болезни Паркинсона**

Терапия аффективных расстройств при БП складывается из двух основных компонентов: компенсации моторных нарушений с помощью дофаминергических лекарственных средств и терапии депрессивных расстройств путем назначения антидепрессантов.

Максимальная компенсация моторных нарушений проводится с помощью дофаминергических препаратов, что улучшает качество жизни пациента и тем самым уменьшает реактивный компонент аффективных расстройств [4, 18, 21, 22]. В частности, по мере прогрессирования заболевания снижается эффективность однократного приема препарата леводопы и формируются периоды «выключения» пациента, часто ассоциированные с аффективными расстройствами. Следовательно, при лечении аффективных расстройств в первую очередь корректируют противопаркинсоническую терапию для уменьшения выраженности моторных флюктуаций [4, 18, 21]. С этой целью применяют пролонгированные формы леводопы, добавляя агонисты дофаминовых рецепторов (или их пролонгированные формы), добавляют ингибиторы моноаминоксидазы типа В

(МАО-В) или ингибиторы катехоло-О-метилтрансферазы. Кроме того, изменяют стратегию проводимой терапии, меняя кратность приема, разовую дозу и т.д. [18, 21].

Следует также учитывать, что у ряда противопаркинсонических препаратов имеется отчетливое антидепрессивное действие [18]. В частности, влияние на аффективную сферу обнаружено у ряда агонистов дофаминовых рецепторов, таких как перголид, прамипексол, рогитин [20, 23]. Так, преклинические и клинические исследования показали у агониста дофаминовых рецепторов прамипексола наличие антидепрессивной активности как в отношении большой и биполярной депрессии, так и при депрессивных нарушениях при БП. В связи с этим существует большое количество исследований, рекомендующих прамипексол в качестве препарата первого ряда у пациентов с БП, страдающих аффективными расстройствами [20, 23, 24]. Механизм влияния прамипексола на аффективную симптоматику депрессивного круга, с одной стороны, вероятно, обусловлен уменьшением выраженности двигательного дефекта, сокращением периода «выключения», с другой стороны – влиянием на D3-дофаминергические рецепторы мезолимбической системы, а также возможным нейропротективным действием, в том числе на нейроны лимбической системы [20, 25]. В настоящее время при терапии БП предпочтение отдается пролонгированным формам агонистов дофаминовых рецепторов, что позволяет нивелировать колебания концентрации лекарственного средства в плазме крови и тем самым отдалить развитие моторных флюктуаций и дискинезий при начальных проявлениях заболевания, а при их наличии уменьшить их выраженность. Кроме того, однократный прием лекарственного средства в течение суток значительно повышает compliance пациента к проводимому лечению, что особенно важно при наличии расстройств аффективной сферы [4, 21].



В настоящее время на территории Российской Федерации стал доступен прамипексол с контролируемым высвобождением – прамипексол пролонгированного действия в дозировках 0,375; 1,5 и 3 мг. Препарат применяют 1 раз в сутки, постепенно титруя уровень дозы, или переводят пациентов на одномоментный прием в эквивалентной дозе с лекарственной формы, требующей трехкратного приема. Терапия депрессивных расстройств осуществляется с помощью антидепрессантов, что также улучшает качество жизни пациента. Выбор антидепрессанта при БП определяется тремя основными факторами:

- 1) эффективностью антидепрессанта при лечении депрессивного расстройства;
- 2) соотношением эффективности и безопасности;
- 3) влиянием на моторные проявления и взаимодействием с основной противопаркинсонической терапией [22, 26, 27].

При терапии антидепрессантами следует соблюдать ряд общих правил. Во-первых, антидепрессанты должны назначаться в адекватной дозировке. По имеющимся данным, пациентам с БП часто назначают неэффективную дозировку антидепрессанта, что приводит к псевдорезистентности и, как следствие, к попыткам повысить эффективность лечения за счет назначения нескольких препаратов с антидепрессивным действием [11, 26]. Во-вторых, проводимое лечение должно быть достаточно продолжительным, так как большинство антидепрессантов имеют отсроченное начало действия – в среднем через 10–14 дней. Начальный период применения антидепрессанта (когда оценивается его эффективность) должен продолжаться не менее 4–6 недель (антидепрессанты во многих случаях необходимо применять на протяжении не менее чем 6–12 месяцев).

В качестве количественного критерия оценки эффективности можно применять вышеуказанные шкалы депрессии Бека, Гамильтона. В среднем считается, что терапия эффективна при снижении суммарного

балла по шкале на 50% и более после 1 месяца лечения. При недостаточной эффективности проводимого лечения оптимально проведение оценки концентрации лекарственного средства в крови: недостаточный уровень его концентрации может свидетельствовать о нарушении всасывания препарата или недостаточной приверженности пациента к лечению. При истинной резистентности к проводимой терапии необходимо сменить антидепрессант. В других случаях прибегают к комбинированной терапии несколькими антидепрессантами. Учитывая возраст пациентов с БП (заболевание дебютирует в возрасте  $51 \pm 5$  лет), а также их соматический статус, необходимо помнить о том, что им часто требуется более низкий уровень дозировки антидепрессантов, чем соматически здоровым пациентам.

При наличии большого количества открытых исследований двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, посвященные лечению депрессивных расстройств при БП, в настоящее время немногочисленны [27, 28]. В части руководств в качестве препаратов первого ряда рекомендованы трициклические антидепрессанты. Существует множество исследований, показавших эффективность трициклических антидепрессантов, например имипрамина, в отношении депрессивных расстройств при БП. В ряде исследований продемонстрировано также некоторое улучшение двигательных функций при применении трициклических антидепрессантов [6, 22, 27]. Основной проблемой назначения этих лекарственных средств является их антихолинергическое действие, которое, с одной стороны, может уменьшать выраженность двигательных расстройств при БП, с другой – в долгосрочной перспективе приводит к нарушению когнитивных функций. Среди побочных эффектов трициклических антидепрессантов выделяют также делирий и ортостатическую гипотензию, что, в свою очередь, накладывает определенные огра-

ничения на их применение при БП. Необходимо помнить и о других нежелательных явлениях трициклических антидепрессантов, таких как сердечная аритмия, глаукома, запоры, которые часто наблюдаются у пожилых людей. Следует отметить, что эти препараты нельзя сочетать с такими противопаркинсоническими средствами, как ингибиторы МАО-В (селегилин, разагилин), поскольку это может привести к серотониновому синдрому [29].

Другую группу антидепрессантов, которая может применяться при лечении депрессивных расстройств при БП, составляют ингибиторы моноаминоксидазы типа А (МАО-А). Эффективность моклобемида в отношении депрессивных расстройств показана в ряде открытых исследований. К побочным явлениям моклобемида относятся тремор, расстройства сна, беспокойство, тошнота и рвота. Кроме того, необходимо помнить о риске развития серотонинового синдрома при одновременном применении ингибиторов МАО-А и трициклических антидепрессантов и избегать использования данной комбинации [29].

Препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), как считается, эффективны в отношении депрессивных и тревожных расстройств и при этом обладают более благоприятным, чем у трициклических антидепрессантов, профилем переносимости и безопасности, что особенно актуально у пожилых людей. В настоящее время их эффективность при депрессивных расстройствах у пациентов с БП показана только в открытых исследованиях, контролируемые исследования практически отсутствуют. В метаанализе исследований была продемонстрирована клиническая эффективность пароксетина, флуоксетина, циталопрама и сертралина в отношении депрессивных расстройств при БП [5, 27, 30].

Сведения о влиянии СИОЗС на двигательные функции противоречивы. Описаны единичные случаи усиления двигательных





расстройств у больных БП при применении флуоксетина, пароксетина и флувоксамина [8]. В другом исследовании [6] показано, что пароксетин не влияет на выраженность двигательного расстройства при БП. В целом считается, что повышение концентрации серотонина ведет к увеличению выброса дофамина, что теоретически должно приводить к уменьшению выраженности экстрапирамидной симптоматики [28]. В связи с выраженной селективностью механизма действия эсциталопрам был включен в стандарты оказания помощи на территории Российской Федерации пациентам с БП, страдающим депрессивными расстройствами. Обобщенные данные ретроспективных и открытых исследований свидетельствуют о том, что СИОЗС статистически значимо не влияют на выраженность двигательного дефекта, хотя их применение требует индивидуального подхода. Эти антидепрессанты также нельзя сочетать с ингибиторами MAO в связи с риском развития серотонинового синдрома.

Как показывает практика, тревожные расстройства обычно возникают реактивно, а также, достаточно часто, отмечаются в качестве немоторных проявлений феномена «выключения». В частности, показано, что 90% тревожных расстройств, достигающих степени панических атак, наблюдаются в период «выключения» [11, 18]. Учитывая выраженный реактивный компонент в генезе аффективных расстройств тревожного круга, а также возможное участие в патогенезе нейромедиаторных нарушений, основным направлением в купировании тревоги является уменьшение выра-

женности периодов «выключения», что достигается коррекцией противопаркинсонической терапии, в которой отдается предпочтение препаратам, влияющим на аффективную сферу. Многие антидепрессанты группы СИОЗС также обладают анксиолитическим действием [11, 28]. В ряде случаев к лечению добавляют анксиолитики, однако на минимальный период времени, учитывая их негативное влияние на когнитивную сферу и риск развития лекарственной зависимости [11, 22].

Таким образом, при выявлении аффективных расстройств на фоне БП рекомендуется нижеследующий алгоритм действий [4, 6, 11, 12].

1. Оптимизация противопаркинсонической терапии (в первую очередь препаратами леводопы) с целью оптимальной коррекции двигательного дефекта и уменьшения выраженности периода «выключения».

2. Назначение агониста дофаминовых рецепторов с антидепрессивным действием в качестве препарата первого ряда или в качестве дополнения к препаратам леводопы при выявлении депрессивных расстройств. При этом отдается предпочтение препаратам с контролируемым высвобождением.

3. При недостаточной эффективности оптимальной дозы агониста дофаминовых рецепторов, сохраняющейся на протяжении 1 месяца, добавление СИОЗС или моклобемида с последующим титрованием дозы.

4. В случае отсутствия эффекта замена антидепрессанта (группы СИОЗС или моклобемида) на трициклический антидепрессант.

5. При необходимости возможна комбинация трициклических антидепрессантов с СИОЗС.

## Заключение

Аффективные расстройства при БП широко распространены, они снижают качество жизни пациентов, влияя на эффективность лечения и приверженность пациентов к проводимой терапии. В целом лечение данных расстройств должно быть направлено на оптимизацию основной противопаркинсонической терапии с назначением агонистов дофаминовых рецепторов, что позволяет одновременно уменьшать выраженность двигательного дефекта и аффективных расстройств, особенно депрессивного круга. Такой терапевтический подход позволяет избежать назначения нескольких препаратов и связанных с этим побочных явлений. При недостаточной эффективности прибегают к назначению антидепрессантов. Учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов с БП, в соотношении «эффективность/безопасность» приоритет отдают безопасности. В этой связи терапию начинают с препарата группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибитора моноаминоксидазы, при неэффективности меняют их на трициклический антидепрессант, в крайних случаях прибегают к комбинации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов. Анксиолитики бензодиазепинового ряда применяют в крайних случаях и назначают на минимальный срок, особенно у пациентов с когнитивными нарушениями. \*

## Литература

1. Богданов Р.Р., Богданов А.Р., Котов С.В. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона // Доктор.ру. 2012. № 5. С. 15–21.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс, 2006. 256 с.
3. Chaudhuri K., Tolosa E., Schapira A., Poewe W. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. N.Y.: Oxford press, 2009. 393 p.
4. Федорова Н.В., Никитина А.В. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 22–28.
5. Gray H.M., Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease // Neuropsychology. 2010. Vol. 24. № 2. P. 176–191.
6. Lemke M.R. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease // Focus of Parkinson's disease. 2004. Vol. 6. P. 44–48.

# Теперь 1 раз в день!



Реклама

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

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

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



125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620  
E-mail: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)  
[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

## Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия  
прамипексол

### Контроль движения и даже больше

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией



7. Kirsch-Darrow L., Marsiske M., Okun M.S. et al. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2011. Vol. 17. № 6. P. 1058–1066.
8. Liebermann A. Depression in Parkinson's disease: a review // Acta Neurol. Scand. 2006. Vol. 113. № 1. P. 1–8.
9. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey / Global Parkinson's disease survey steering committee // Mov. Disord. 2002. Vol. 17. № 1. P. 60–67.
10. Quelhas R., Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2009. Vol. 21. № 4. P. 413–419.
11. Martinez-Martin P., Damian J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson's disease // Nat. Rev. Neurol. 2010. Vol. 6. № 5. P. 243–245.
12. Oguru M., Tachibana H., Toda K. Apathy and depression in Parkinson's disease // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2010. Vol. 23. № 1. P. 35–41.
13. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R. et al. The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1211–1216.
14. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. 2003. Vol. 24. № 2. P. 197–211.
15. Mayberg H.S., Solomon D.H. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint // Adv. Neurol. 1995. Vol. 65. P. 49–60.
16. Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background // J. Neurol. 2001. Vol. 248. Suppl. 3. P. 5–11.
17. Miguez C., Grandoso L., Ugedo L. Locus coeruleus and dorsal raphe neuron activity and response to acute antidepressant administration in a rat model of Parkinson's disease // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011. Vol. 14. № 2. P. 187–200.
18. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2006. Vol. 66. № 7. P. 983–995.
19. International Classification of Disease, 5<sup>th</sup> Revision, Chapter V (F): Mental and Behavioral Disorders // World Health Organization. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Bern, Göttingen, Toronto: Huber, 1992.
20. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole // J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. 2005. Vol. 17. № 2. P. 214–220.
21. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей. М., 2008. С. 154–159.
22. Schapira A. Treatment options in the modern management of Parkinson's disease // Arch. Neurol. 2007. Vol. 64. № 8. P. 1083–1088.
23. Leentjens A.F. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review // Drugs. 2011. Vol. 71. № 3. P. 273–286.
24. Picillo M., Rocco M., Barone P. Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2009. Vol. 15. Suppl. 4. P. 81–84.
25. Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study // J. Neurol. 2006. Vol. 253. № 5. P. 601–617.
26. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / пер. под ред. В.Н. Краснова. М., 2008. 216 с.
27. Chen P., Kales H.C., Weintraub D. et al. Antidepressant treatment of veterans with Parkinson's disease and depression: analysis of a national sample // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2007. Vol. 20. № 3. P. 161–165.
28. Menza M., Dobkin R.D., Marin H. et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression // Neurology. 2009. Vol. 72. № 10. P. 886–892.
29. Youdim M.B., Riederer P.F. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease // Handb. Clin. Neurol. 2007. Vol. 84. P. 93–120.
30. Richard I.H., McDermott M.P., Kurlan R. et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of antidepressants in Parkinson's disease // Neurology. 2012. Vol. 78. № 16. P. 1229–1236.

### Affective disorders in Parkinson's disease

R.R. Bogdanov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Department of Neurology, Postgraduate faculty

Contact person: Rinat Ravilevich Bogdanov, rinatbo@rambler.ru

*Affective disorders are very common psychopathologic phenomena in Parkinson's disease; they may develop earlier than the motor disturbances. Depression, anxiety and, later on, apathy significantly influence so-called intrinsic picture of the disease affecting patients' and relatives' quality of life and therapy adherence. Treatment of affective disorders involve antiparkinsonian agents, primarily dopamine agonists with antidepressant properties; in case of inefficacy, antidepressants and anxiolytic drugs are added. Therapy safety should be regarded as the main requirement to the drugs choice.*

**Key words:** Parkinson's disease, affective disorders, depressive disorders, anxiety disorders, dopamine agonists, antidepressants





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

# МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2013 г.

МОСКВА, МИВЦ «ИНФОПРОСТРАНСТВО»

## ОРГАНИЗАТОРЫ



Департамент здравоохранения  
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ

**Повышение эффективности  
деятельности медицинских  
организаций и труда  
медицинского персонала**

**Безопасность пациентов  
и стандарты аккредитации  
в медицинских организациях**

**Новые медицинские  
технологии и изменение  
инфраструктуры медицинских  
организаций**

**Развитие  
государственно-частного  
партнерства**

### В ПРОГРАММЕ:

- Влияние новых медицинских технологий на инфраструктуру медицинских организаций (МО);
- Оптимальная мощность больниц и структура коечного фонда;
- Показатели качества и эффективности деятельности руководящих работников и МО в целом;
- Эффективное использование ресурсов МО, экономика МО;
- Международная аккредитация МО;
- Опыт аккредитации по международным стандартам JCI;
- Персонифицированный учет образовательной активности персонала МО;
- ГЧП в строительстве больниц;
- Особенности и порядок предоставления платных медицинских услуг в государственных и муниципальных МО.

### АУДИТОРИЯ:

- Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением;
- Главные врачи и заместители главных врачей МО;
- Руководители территориальных фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования;
- Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений.

Условия участия и размер регистрационного сбора опубликованы на официальном сайте конференции [www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru). Регистрационный сбор включает: посещение конференции, портфель и материалы, полноценное питание на 2 дня, Интернет-доступ к итоговым материалам конференции, 3-месячную подписку на электронную систему поддержки принятия клинических решений «Консультант врача».

**Оргкомитет:**

Тел. 495-9213907, доб. 288, 114

Моб. 917-5504875

Елена Гусева, Эльвира Лазарева

[conf@medobr.ru](mailto:conf@medobr.ru)

[rosmedobr@medobr.ru](mailto:rosmedobr@medobr.ru)

Регистрация участников и прием

тезисов на сайте

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



# К проблеме затяжных и хронических эндогенных депрессий (клиника, динамика, терапия)

Т.И. Дикая

Адрес для переписки: Татьяна Ивановна Дикая, ncpz5@inbox.ru

*Длительные многолетние эндогенные депрессии являются нозологически неспецифичными и обнаруживают психопатологическую и клиническую неоднородность. В статье обсуждается типологическая дифференциация пролонгированных депрессий, проведенная с учетом различий психопатологических проявлений и их динамики, которая позволила подразделить их на затяжные и хронические депрессии. Кратко излагаются принципы терапии затяжных и хронических эндогенных депрессивных состояний.*

**Ключевые слова:** пролонгированные депрессии, затяжные эндогенные депрессии, хронические эндогенные депрессии, психофармакотерапия, антидепрессанты

## **Классификация пролонгированных депрессий**

Интерес психиатров к длительно текущим эндогенным депрессивным состояниям обусловлен, прежде всего, их значительной распространенностью среди депрессий в целом, а также высоким уровнем психосоциальных нарушений у больных, страдающих такого рода депрессиями. Так, распространенность длительных эндогенных депрессий среди де-

прессивных состояний, по данным R.C. Baldwin и D.J. Joller, составляет 7% [1]. Согласно исследованиям W. Coryell и соавт., затяжное течение депрессии встречается в 15–30% случаев [2], а по данным H. Spiess и соавт., на их долю приходится от 35 до 43% от всех депрессий [3]. Такой разброс показателей распространенности длительно текущих эндогенных депрессий связан с тем, что авторы по-разному оценивают эти клинически и пси-

хопатологически неоднородные состояния, объединяя понятия затяжных, хронических и терапевтически резистентных депрессий, и, следовательно, обнаруживают различные взгляды на самоопределение длительности затяжных или же хронических депрессий. Затрудняет сопоставление данных также то, что обследования проводились в разные временные промежутки, в неравнозначных популяциях пациентов как в отношении возраста и пола, так и в отношении социального статуса, характера наблюдения (амбулаторного или стационарного).

Еще задолго до создания нозологической классификации болезней W. Griesinger при описании меланхолического состояния указывал на возможность «длительных изменений со снижением энергии душевной жизни», рассматривая их как один из вариантов аффективных психозов [4]. Основатель клинико-описательной психиатрии Е. Краепелин отмечал склонность инволюционной меланхолии к затяжному течению, в 50% случаев переходящему в хрони-





ческое [5]. С.С. Корсаков выделял неблагоприятно протекающие депрессии, длящиеся более года [6]. В.П. Сербский обращал внимание на то, что при меланхолии приступы могут продолжаться далеко не одинаковое время: от нескольких дней до нескольких месяцев, года и более [7]. В.П. Гиляровский описал длительные депрессивные состояния, при которых «со временем приступы депрессивной болезни затягиваются, так что в конце концов может образоваться стационарное состояние, остающееся с некоторыми колебаниями до конца жизни» [8].

Развитие психофармакологии и появление антидепрессантов вызвало еще более пристальный интерес психиатров к проблеме длительных депрессий в связи с сохранением у части больных депрессивной симптоматики в течение многих лет, несмотря на проводимое лечение. Эти депрессивные состояния одни авторы относили к категории затяжных депрессий, другие – хронических депрессий. Некоторые психиатры вообще не разделяли понятия «затяжных» и «хронических» депрессий [9, 10]. Кроме того, при описании длительных многолетних депрессий врачи давали им различные названия, отражавшие их клинико-психопатологические критерии. Их именовали «характерологическая дисфория» [11]; «истероидная дисфория» [12]; «терапевтически резистентные депрессии». Последние не разделялись некоторыми авторами с понятием «хронических депрессий» [13]. В 1960–70 гг. было распространено мнение о том, что именно длительная и не всегда адекватная антидепрессивная терапия способствует затяжному или хроническому течению депрессий. Тем не менее существовало мнение о том, что «не все терапевтически резистентные депрессии обязательно становятся хроническими, поскольку болезнь может привести к спонтанному выздоровлению» [14].

Общепринятой классификации длительных эндогенных депрессий не существует и до настоя-

щего времени, что объясняется разными взглядами на динамику и характер течения пролонгированных депрессий, на их прогноз и нозологическую оценку заболеваний, в рамках которых они развиваются.

На современном этапе в зарубежной и отечественной психиатрии наибольшей популярностью пользуется классификация многолетних депрессий М.В. Keller и соавт. [15], в которой представлены 4 клинических варианта:

- 1) дистимия (стойкое депрессивное состояние длительностью не менее 2 лет);
- 2) хроническая большая депрессия (стойкое депрессивное настроение длительностью не менее 2 лет);
- 3) двойная депрессия (большой депрессивный эпизод на фоне дистимии длительностью не менее 2 лет);
- 4) большие депрессии с частичными ремиссиями.

По официальной современной американской классификации психических заболеваний DSM-IV-TR (2000) хроническая депрессия подразделяется на 3 типа: дистимию, хроническую большую депрессию и двойную депрессию. Затяжные депрессии рассматриваются в DSM-IV-TR в рубрике биполярных расстройств II типа под названием «лонгитодинальное течение (с эпизодами выздоровления и без них)». По данным МКБ-10, рубрика «хронические (аффективные) расстройства» включает лишь циклотимию (F34.0) и дистимию (F34.1). Затяжные депрессии в данной классификации вообще не упоминаются.

Отечественные психиатры при разработке типологии длительно текущих депрессий [16–18] исходят, прежде всего, из особенностей их клинической картины, динамики и прогноза, а также клинических особенностей и нозологической оценки заболеваний, в картине которых они формируются.

В настоящее время наиболее приемлемым с клинической и прогностической точек зрения, по нашему мнению, является деление

продолжительных эндогенных депрессий на 2 типа.

1. Затяжные эндогенные депрессии – протрагированные депрессивные состояния, длящиеся не менее 2 лет с последующим наступлением спонтанной или терапевтической ремиссии высокого качества (интермиссии) с полной обратимостью депрессивных расстройств и восстановлением доболезненного уровня психических функций, личностных свойств и качества жизни.

2. Хронические эндогенные депрессии формируются в рамках прогрессивных заболеваний шизофренического круга и определяются как длительно-текущие психопатологические состояния, динамика которых имеет непрерывный прогрессивный характер, перемежаясь лишь терапевтическими ремиссиями низкого качества с остаточной продуктивной симптоматикой и квалифицируются как приступ, растянутый во времени.

### **Клинические проявления и течение затяжных эндогенных депрессий**

Затяжные эндогенные депрессии не являются нозологически самостоятельным образованием и наблюдаются в динамике моно- и биполярных аффективных заболеваний (циклотимия, маниакально-депрессивный психоз). Психопатологически и клинически они неоднородны. Картина эндогенного аффективного заболевания может исчерпываться затяжными депрессиями, или они могут сочетаться с аффективными фазами обычной длительности, возникая однократно или повторно.

Психопатологическая картина затяжных эндогенных депрессий соответствует картине классической эндогенной депрессии с относительно гармоничным сочетанием компонентов, составляющих депрессивную триаду, и исчерпывается проявлениями аффективного и аффективно-неврозоподобного уровня расстройств. В качестве доминирующих проявлений за-





тяжких депрессий выступают витальный аффект тоски и тревоги, признаки идеомоторного торможения, правильные суточные колебания настроения, депрессивные идеи малоценности, самообвинения, ипохондрические идеи и суицидальные мысли, то есть в картине затяжных депрессий преобладают явления позитивной аффективности.

В зависимости от особенностей психопатологической структуры выделяют два варианта затяжных эндогенных депрессий: «простые» затяжные депрессии и полиморфные затяжные депрессии.

### «Простая» затяжная депрессия

Психопатологическая картина «простой» затяжной депрессии наиболее приближена к типичной циркулярной депрессии. Они протекают по типу тоскливых, тревожных или адинамических депрессий. От случаев непродолжительных депрессий их отличает лишь эпизодическое возникновение в картине одного типа структурно простой депрессии психопатологических нарушений, характерных для иных типов эндогенной депрессии также с простой структурой.

Эти нарушения всегда непродолжительны во времени, но проявляются по-разному: в одних случаях они рудиментарны, в других – представлены в завершённом виде и на некоторое время полностью вытесняют основную симптоматику состояния. Для них характерны витальность аффекта тоски или тревоги с загрудинной

локализацией, правильные суточные колебания настроения, идеи самообвинения, самоуничижения, жалобы на невозможность сосредоточения и концентрации внимания. Отмечаются двигательные, порой субступорозные нарушения, моторное оцепенение, что соответствует картине классического меланхолического синдрома. Таким больным свойственны также суицидальные мысли, попытки и намерения.

Для тоскливых и тревожных затяжных депрессий характерно появление в их картине кратковременных эпизодов апатии и адинамии, которые на протяжении нескольких часов или нескольких дней выступают у больных в роли ведущих жалоб. Для адинамических затяжных депрессий, которые почти не уступают по структуре и выраженности своих проявлений классическим апато-адинамическим, свойственно частое возникновение эпизодов тревожного аффекта в сочетании с двигательным беспокойством, доходящим до степени агитации, и острейших раптусов с суицидальными высказываниями и попытками.

### Полиморфная затяжная депрессия

Психопатологическая картина полиморфной затяжной депрессии отличается более сложной структурой, многообразием синдромальных депрессивных проявлений и непостоянством определяющих ее расстройств. Главной отличительной чертой этих состояний является наличие в их структуре расстройств неврозоподобного уровня и/или деперсонализационных нарушений. У больных с полиморфной затяжной депрессией на протяжении одного состояния можно регистрировать неоднократную смену различных депрессивных синдромов без какой-либо четкой последовательности или закономерности. Обсессивные, тревожно-фобические расстройства, элементарные сенестопатии по типу дизсенестезий, ипохондрическая симптоматика, а также деперсонализационные анестети-

ческие нарушения неглубоки по своим проявлениям и всегда обнаруживают феноменологически родственную связь с депрессивным аффектом и степенью его выраженности, и со снижением его экспрессивности они быстро подвергаются редукции. Так, например, обсессивная симптоматика в структуре затяжных полиморфных депрессивных состояний в большинстве случаев проявляется навязчивыми опасениями, воспоминаниями и представлениями, степень выраженности которых находится в прямой связи с аффектом и его тяжестью. Иногда приближаются к уровню навязчивостей и периодически возникающие мысли о смерти и возможности ухода из жизни. Нередко отмечаются фобии ипохондрического содержания, чаще всего со страхом смерти от остановки сердца.

Сенестопатические нарушения в структуре полиморфной затяжной депрессии представлены лишь в виде «стягивания», «покалывания», «онемения» и «жжения» в различных частях тела и никогда не приобретают бредового характера.

Деперсонализационные расстройства в структуре затяжных полиморфных эндогенных депрессий в основном ограничиваются явлениями «неистинности» эмоций с ощущением их приглушенности и уплощения, переживанием дефицитности личностных качеств. У больных доминирует ощущение утраты эмоциональной сопричастности с внешним миром, «существования за преградой», сопровождающееся тревожными опасениями необратимости этих изменений. Анестетические расстройства отличаются нестойкостью и полностью подвергаются редукции по мере обратного развития депрессии и значительного снижения ее глубины. В части случаев в картине затяжных полиморфных депрессий можно наблюдать также и дереализационные нарушения, которые тесно переплетаются со сниженным настроением и чув-

Затяжные эндогенные депрессии длятся не менее 2 лет, после чего наступает ремиссия с полной обратимостью депрессивных расстройств и восстановлением доболезненного уровня психических функций, личностных свойств и качества жизни.



твом тоски. Восприятие окружающего у этих больных приобретает депрессивно-окрашенный характер: мир представляется мрачным, серым, лишенным яркости. По мере редукции депрессивных расстройств эти жалобы исчезают.

Все затяжные депрессии, как «простые», так и полиморфные, в своей динамике характеризуются последовательной сменой этапов начальных проявлений депрессии, периодом ее развернутого проявления и относительно быстрым или растянутым во времени выходом из депрессии и заканчиваются формированием полноценных ремиссий достаточно высокого качества. Таким образом, главной особенностью динамики затяжных депрессий является их полная обратимость. Во всех случаях после затяжной депрессии регистрируется сохранность доминантной личностной структуры. Все это позволяет расценивать динамику данных депрессивных состояний как фазовую, растянутую во времени.

Исходя из наших наблюдений, затяжные депрессии длятся от 2 до 8 лет. Средняя продолжительность затяжной депрессии составляет 2,8 лет.

### **Клинические проявления и течение хронических эндогенных депрессий**

Психопатологическая картина хронических эндогенных депрессий, в отличие от затяжных депрессий, носит более сложный и полиморфный, а следовательно, и более атипичный по отношению к классической циркулярной депрессии характер. Было выделено 4 типа хронических депрессий: меланхолический, апато-динамический, депрессивно-ипохондрический и депрессивно-деперсонализационный. В их структуре помимо основного депрессивного аффекта обязательно присутствовала депрессивная симптоматика, характерная для психопатологически иного типа депрессии, с развитием в ряде случаев симптоматики, выходящей за рамки аффективно-неврозоподобного

уровня и относящейся к проявлениям бредового регистра.

Согласно бинарной двухуровневой типологической модели депрессии, при хронических депрессивных состояниях преобладают явления негативной аффективности. Получается, что независимо от типа хронической депрессии в состоянии больных большой удельный вес занимают расстройства апато-динамического характера, отмечаются признаки дисфории в виде угрюмости, излишнего брюзжания, сварливости с претензиями к окружающим и нередко демонстративным поведением, а также ангедонии, которая проявляется утратой чувства наслаждения, способности испытывать удовольствие от чего-либо с постоянным чувством внутренней неудовлетворенности.

В целом для хронических депрессий характерными являются атипичия депрессивной картины, диссоциация в проявлениях депрессивной триады, высокий удельный вес в картине состояния неврозоподобных и деперсонализационных расстройств с выраженным полиморфизмом, атипичией и большей глубиной их психопатологических проявлений по сравнению с затяжными депрессиями, а также тенденцией к утрате четкой взаимосвязи их со степенью выраженности аффекта и перемежение гипоманиакальными «окнами» и аффективно-смешанными состояниями длительностью от 7 до 12 дней. Для хронической депрессии также характерен стертый монотонный аффект. Практически во всех случаях отмечается диссоциация между красочностью и насыщенностью аффективных жалоб депрессивного содержания и внешним обликом больных, подчас они производят впечатление неадекватно спокойных, а нередко внешне безучастных и равнодушных. Мимические проявления и пантомимика больных отличается бедностью и однообразием, речь лишена интонационной окраски. Отсутствует истинная ажитация при наличии жалоб на значительную тревогу, которая

Динамика хронических эндогенных депрессий имеет непрерывный прогредиентный характер, перемежается терапевтическими ремиссиями низкого качества с остаточной продуктивной симптоматикой и квалифицируется как приступ, растянутый во времени.

сопровождается многоречивостью, излишней назойливостью и в меньшей степени развернутым тимическим компонентом. У этих больных можно наблюдать диссоциацию и в проявлениях депрессивной триады в виде сочетания сниженного фона настроения, моторной заторможенности с монотонной многоречивостью, что сближает их со смешанными аффективными состояниями. Такая диссоциация депрессивных признаков регистрируется у части пациентов уже с момента манифестации хронической депрессии.

Обсессивные, сенестопатические и деперсонализационные проявления в картине хронических депрессий отличаются психопатологической неоднородностью и более сложным характером по сравнению с аналогичными расстройствами, встречающимися при затяжных депрессиях. Так, например, у ряда больных формируются сложные по структуре ритуально-обсессивные проявления. Сенестопатические ощущения у большинства больных с хронической депрессией располагаются в области головы, груди и живота и носят сложный характер. Так, больные говорят о «волнах ноющей зудящей боли», о болях, похожих на вращение сверла, о чувстве «перетекания» в виде движения какой-то жидкости. У некоторых больных преобладают крайне необычные и вычурные ощущения, которые передаются ими исключительно с помощью жестов и сравнений: ощущение, похожее на дуновение горячего воздуха,



в грудной клетке; восходящие волны «шипящей» боли в висках; «отвердение» в половых органах; ощущение «пересыпания» чего-то похожего на песок в сосудах; «омертвелость» в мышцах и др. Иногда сенестопатии имеют некоторую предметно-пространственную локализацию. В таких случаях больные жалуются на боли, по форме напоминающие «глубокие раны с плоским дном в руках и ногах» с тягостным ощущением чуждости их восприятия, на «вибрирующие кольцеобразные ощущения в бедрах», на сенсации «в виде шара из болевых шипов, перемещающегося внутри головы». Деперсонализация в картине хронических депрессий часто бывает представлена в виде ее сомато-психического варианта и проявляется ощущениями чуждости собственного лица и рук, невесомости ног, ощущением пустоты в голове и брюшной полости. Больные не чувствуют полноты вдоха и насыщения во время приема пищи. Другие больные жалуются, что перестали ощущать работу внутренних органов, жалуются на атрофию нервов. Такие высказывания приближаются по фабуле к ипохондрическому нигилистическому бреду. У части больных с хронической депрессией деперсонализационные расстройства выступают в совокупности с дисморфобическими признаками: больные не узнают в зеркале своего лица, оно кажется им чужим, застывшим, с пустым выражением глаз. Нередко у больных наблюдается усложнение явлений деперсона-

лизации вплоть до нарушения аутоидентификации и реальности своего «я», при этом степень отчуждения психических функций постепенно смыкается с психическим автоматизмом.

Возникающие идеи самообвинения у больных с хронической депрессией нередко носят ипохондрическую окраску и сводятся к ретроспективному бичеванию себя за ранее «легкомысленное» отношение к своему здоровью. Обращают на себя внимание раздражение и чувство зависти больных к окружающим здоровым людям, в том числе и к самым близким родственникам.

Анализируя наши наблюдения, можно говорить о 3 вариантах динамики хронических депрессий: динамически-инертная депрессия, динамически-лабильная депрессия и депрессия с непрерывным усложнением расстройств.

Динамически-инертный вариант характеризуется фактическим однообразием и сохранением как психопатологической структуры депрессии, так и интенсивности ее проявлений на протяжении всей хронической депрессии.

Динамически-лабильный вариант характеризуется наибольшим многообразием своих проявлений и протекает либо в виде волнообразной динамики хронической депрессии, либо по типу так называемой двойной депрессии, описанной М.В. Keller [19].

В первом случае динамически-лабильные хронические депрессии определяются волнообразным течением с аутохтонно или ситуационно обусловленными колебаниями интенсивности проявлений хронической депрессии с обострениями постоянно существующей симптоматики, но без изменения ее психопатологической структуры.

Во втором случае динамически-лабильного варианта хронической депрессии на фоне психопатологической картины одного из типов хронической депрессии: меланхолического, депрессивно-ипохондрического и апато-динамического – наблюдается развитие

ограниченных во времени депрессий иной психопатологической структуры, условно обозначенных как «вторые» депрессии. Этот тип течения по своим проявлениям соответствует так называемым двойным депрессиям [19]. Следует отметить, что психопатологическая структура «вторых» депрессий в большинстве случаев исчерпывается лишь аффективно-неврозоподобными синдромами. Однако в части случаев депрессивные проявления «второй» депрессии достигают степени депрессивного бреда и депрессия принимает характер бредовой депрессии. В некоторых случаях «вторая» тревожно-ипохондрическая депрессия сопровождается ипохондрическим бредом. Наряду с депрессивными идеями у этих больных в картине «второй» депрессии наблюдается депрессивный моноидеизм ипохондрического содержания с односторонней направленностью мышления, внимания, имеют место бредовые идеи отношения и отравления. Эти «вторые» депрессии непродолжительны во времени, длятся от 1 до 2 месяцев. Третий вариант динамики хронической депрессии, обозначенный условно как «динамика с непрерывным усложнением расстройств» или как «динамически прогрессивный», при котором картина многолетней хронической депрессии, протекавшей по типу двойной депрессии, сменяется типологически иной картиной депрессивного состояния с последовательным усложнением синдромов «второй» депрессии от чисто аффективных до более сложных депрессивно-ипохондрических, депрессивно-деперсонализационных и депрессивно-бредовых. В этих случаях обнаруживается все более явная тенденция к отчетливому длительному многолетнему течению хронической депрессии с признаками прогрессивности и непрерывной (континуальной) сменой депрессивных состояний в картине «вторых» депрессий, следующих друг за другом, без каких-либо признаков ремиссий между ними.

Атипичная динамика собственно депрессивных проявлений, выявление негативных личностных изменений и тенденция к непрерывному развитию расстройств в совокупности позволяют рассматривать хронические депрессии в рамках затяжных многолетних приступов.





В пределах доступного нам катамнестического прослеживания за динамикой этих длительно существующих сложных депрессивных синдромов вплоть до депрессивно-бредовых их обратного развития и возвращения к картине изначальной депрессии нами также не наблюдалось, каждый из них по мере усложнения расстройств сменялся следующим, более сложным депрессивным синдромом. Таким образом, депрессия принимала непрерывное, безремиссионное течение с последовательным усложнением расстройств от одной «второй» депрессии к другой. У большинства больных с подобной динамикой хронической депрессии определялась стойкая бредовая фабула ипохондрического содержания (у части из них бредовые нарушения выступали в виде бредового синдрома Котара). У остальных больных имела место сложная деперсонализационная депрессия со стойкими проявлениями синдрома Кандинского. Хронические депрессии длятся от 2 до 25 лет. Средняя длительность хронической депрессии, по нашим наблюдениям, составила 9,2 года. Независимо от варианта динамики картина хронической депрессии со временем (спустя 3,5–8 лет от ее начала) приобретает выраженные черты монотонности и однообразия в проявлениях, сопровождается утратой аффективной насыщенности переживаний у больных и характеризуется постепенным развитием негативных изменений личности с формированием особого депрессивного мировоззрения. У большинства больных отмечается прогрессирующее снижение «энергетического потенциала» и проявления эмоциональной дефицитарности, у некоторых больных можно отметить радикальную смену личностного полюса. Так, у больных регистрируется появление таких личностных качеств, как ворчливость, капризность, проследивались эмоциональная холодность и грубое рациональное отношение к близким. У некоторых больных со временем регистрируется

достаточно грубое истерическое поведение вплоть до его карикатурных форм: истерические проявления доходят до истерического ступора с явлениями псевдодеменции и пуэрилизмом. Подобную динамику скорее всего следует расценивать не как видоизменение психопатологического типа депрессии, а как приобретенные личностные изменения в виде психопатизации личности, обуславливающие истерические формы поведения больных.

Проявления негативной аффективности [20], составляющие структурную доминанту хронической депрессии, не следует с категоричностью отождествлять с проявлениями шизофренического дефекта, и несмотря на точку зрения ряда психиатров об их принципиальной обратимости [20, 21], следует согласиться с тем, что такие депрессии являются по своей сути дисгармоничными, несущими выраженную атипичию проявлений собственно тимического компонента. В целом это может свидетельствовать об их принципиально отличном и более неблагоприятном течении и прогнозе по сравнению с затяжными депрессиями.

Таким образом, атипичная динамика собственно депрессивных проявлений, выявление негативных личностных изменений и тенденция к непрерывному развитию расстройств в совокупности позволяют рассматривать хронические депрессии в рамках затяжных многолетних приступов.

### Терапия пролонгированных депрессий

Детальное обсуждение различных вопросов, связанных с лечением пролонгированных депрессий, в рамках данной статьи не представляется возможным. Общие вопросы терапии длительных депрессий разработаны, в частности, отечественными психиатрами [22–24] и широко известны. Мы только укажем на некоторые положения, вытекающие как из собственного опыта, так и из опыта лечения больных с длительными

Препаратом первой линии в лечении длительных депрессий является антидепрессант широкого спектра фармакологического действия, чаще трициклической структуры, в случае его неэффективности назначаются тимоаналептики более избирательной тропности.

многолетними депрессивными состояниями в клинических отделениях Научного центра психического здоровья РАМН.

Выбор терапевтической тактики как в случаях затяжных, так и в случаях хронических депрессий обусловлен:

- психопатологическим типом самой депрессии;
- глубиной аффективных расстройств;
- вариацией имеющих в картине депрессии психопатологических расстройств (тревожно-фобических, обсессивных, сенесто-ипохондрических, бредовых и др.), которые требуют особого терапевтического подхода;
- индивидуальным лекарственным ответом на те или иные препараты или их сочетания;
- видом динамики самой длительной депрессии.

Кроме того, определение стратегии лечения должно осуществляться с учетом особенностей течения заболевания в целом и с учетом характера личностных особенностей больного.

Основным классом психотропных средств, применяемых при лечении больных с длительными эндогенными депрессиями, безусловно, выступает класс антидепрессантов. Однако вместе с тем должны активно использоваться также нейрорептики (преимущественно в малых и средних дозах): как в качестве вспомогательных средств при лечении затяжных депрессий, так и в качестве основной терапии наряду с антидепрессантами



в случае хронических депрессий. В лечении больных с пролонгированными депрессиями широко применяются в сочетании с антидепрессантами и психотропные препараты других классов: бензодиазепиновые транквилизаторы, нормотимики и ноотропы.

Как правило, первоочередным препаратом в лечении и тех, и других длительных депрессий является антидепрессант широкого спектра фармакологического действия, чаще трициклической структуры. В случае его неэффективности (в среднем отсутствие эффекта на протяжении 3 недель) назначаются тимоаналептики более избирательной тропности. Последующая терапевтическая тактика заключается в использовании для интенсификации лечебного эффекта комбинированной терапии, которая может быть представлена как в виде сочетаний двух антидепрессантов разного спектра действия или разных механизмов действия, так и в виде присоединения к тимоаналептикам либо анксиолитиков (особенно если в структуре депрессии присутствует массивная тревожная симптоматика), либо нормотимика, либо типичных или атипичных нейролептиков. Если и эти лечебные мероприятия не принесли положительного результата, применяется метод одномоментной отмены терапии, относящийся к так называемым «обрывающим» методам лечения. В случае неэффективности этого терапевтического варианта прибегают к электросудорожной терапии.

Следует отметить, что в части случаев в связи со сложностью психопатологической структуры длительной депрессии (в случаях деперсонализационных, сенестопохондрических, обсессивных нарушений и наличия депрессивного бреда) лечение сразу же начинается с комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками, минуя стадию монотерапии тимоаналептиками. При лечении больных с затяжными и хроническими депрессиями выбор антидепрессанта и его дозы

зависит от уровня тяжести и глубины депрессивных расстройств. При умеренно выраженных депрессивных расстройствах применяются как препараты первого поколения – трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) 75–125 мг/сут, так и тимоаналептики последних – второй и последующих – генераций: селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (миансерин 30–90 мг/сут), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам 10–20 мг/сут, флуоксетин 20–40 мг/сут, пароксетин 20–30 мг/сут, флувоксамин 150–200 мг/сут), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин 37,5 мг/сут).

Препаратами выбора при терапии наиболее тяжелых депрессивных состояний являются трициклические антидепрессанты. В периоды утяжеления депрессивной симптоматики у больных используются более высокие дозы амитриптилина и имипрамина – 150–300 мг/сут, во время ослабления степени тяжести депрессии применяются умеренные дозы антидепрессантов трициклической структуры – 75–150 мг/сут.

Для интенсивности лечебного воздействия широко используется внутривенное капельное вливание антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин).

Желаемый терапевтический эффект достигается, как правило, при сочетании антидепрессантов с транквилизаторами (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин до 6 мг/сут, диазепам до 30 мг/сут, лоразепам до 8 мг/сут) или с малыми нейролептиками седативного действия (хлорпроксен до 150 мг/сут, тиоридазин до 30 мг/сут), а также с большими типичными и атипичными нейролептиками в малых и средних дозах (трифлуоперазин 2,5–10 мг/сут, rispеридон 2–4 мг/сут, флулентиксол 2,5 мг/сут, оланзапин 2,5–7,5 мг/сут).

Помимо психофармакотерапевтических мероприятий всем больным с длительными депрес-

сиями необходима рациональная психотерапия. У больных с хроническими депрессиями психотерапия в основном направлена на достижение осознания больным необходимости приспособления к длительно текущему заболеванию, адаптации к нуждам и интересам семьи и в то же время необходимости продолжения борьбы с болезнью с помощью тщательно подобранной поддерживающей терапии. У больных с затяжными депрессиями психотерапевтические беседы в большей мере должны быть нацелены на принятие больными факта необходимости приема поддерживающей терапии, несмотря на значительное улучшение их состояния, на нивелировку их склонности считать дальнейшее наблюдение у врача и прием препаратов после редукции депрессивной симптоматики обязательными.

Таким образом, наш опыт лечения больных с длительными эндогенными депрессиями показал необходимость соблюдения ряда принципов терапии этих состояний, среди которых основными являются:

- динамический подход к проведению лечения со сменой активной терапии на поддерживающую при выписке больных из стационара как при ремиссиях хорошего качества, так и при ремиссиях с признаками внутрибольничного улучшения;
- выбор конкретного антидепрессанта и дополнительно психотропного средства зависит от психопатологической структуры длительной депрессии;
- необходимость проведения комплексной психофармакотерапии путем комбинирования антидепрессантов с психотропными препаратами других классов;
- «большие» нейролептики назначаются предпочтительно в случае лечения затяжных депрессий и обязательно в случае комплексного лечения больных с хроническими депрессиями;



- обязательное включение в схему поддерживающей терапии у больных с хроническими депрессиями «больших» нейрореплетиков в малых суточных дозах;
- индивидуальная постоянная рациональная психотерапия как в стационаре, так и после выписки в случаях лечения больных не только с затяжными, но и с хроническими депрессиями. \*

## Литература

1. Baldwin R.C., Jolley D.J. The prognosis of depression in old age // Br. J. Psychiat. 1986. Vol. 149. P. 574–583.
2. Coryell W., Scheftner W., Keller M. et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression // Am. J. Psychiatry. 1993. Vol. 150. № 5. P. 720–727.
3. Spiessl H., Hubner-Liebermann B., Cording C. Zur Haufigkeit chronischer Depressionen im klinischen Bereich. Ergebnisse der Basisdocumentation // Krankenhauspsychiatrie. 2001. Vol. 12. Sonderheft 1. S. 56–59.
4. Гризенгер В. Душевные болезни. 2-е изд. СПб., 1867. 610 с.
5. Kraepelin E. Introductory Lectures on Clinical Psychiatry (1904) // Manic-depressive illness. History of a syndrome. New York: International University Press, 1977. P. 9–32.
6. Корсаков С.С. Курс психиатрии. Т. 1. М., 1901. 343 с.
7. Сербский В.П. Руководство к изучению душевных болезней. М., 1906. 573 с.
8. Гиляровский В.А. Психиатрия. 3-е изд. М.: Медгиз, 1938. 774 с.
9. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина, 1982. 192 с.
10. Шибанова Н.И. О некоторых клинических особенностях течения затяжных депрессивных состояний в позднем возрасте // Актуальные вопросы психиатрии в трудах молодых ученых. М.: НИИ психиатрии, 1972. С. 37–38.
11. Klein D.F., Taylor E.B., Harding K., Dickstein S. Double depression and episodic major depression: demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome // Am. J. Psychiatry. 1988. Vol. 145. № 10. P. 1226–1231.
12. Liebowitz M.R., Klein D.F. Hysteroid dysphoria // Psychiatr. Clin. North. Am. 1979. Vol. 2. P. 555–575.
13. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. 264 с.
14. Helmchen H. Therapy resistance in depression // Problems of psychiatry in general practice / Ed. by M. Gastpar, P. Kielholz. N.Y.: Hogrete&Huber Publishers, 1991. P. 97–106.
15. Keller M.B., Lavori P.W. Double depression, major depression, and dysthymia: distinct entities or different phases of a single disorder? // Psychopharmacol. Bull. 1984. Vol. 20. № 3. P. 399–402.
16. Тиганов А.С., Пчелина А.Л. Затяжные эндогенные депрессии // Материалы IV советско-финляндского симпозиума по проблеме депрессий: сб. статей / под ред. Г.В. Морозова. М., 1983. С. 19–26.
17. Пуховский А.А. Хронические депрессии (психопатология, клиника, терапия): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 25 с.
18. Дикая Т.И. Затяжные и хронические эндогенные депрессии (вопросы психопатологии, клиники и нозологической оценки): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
19. Keller M.B., Shapiro R.W. “Double depression”: superior position of acute depressive episodes on chronic depressive disorders // Am. J. Psychiat. 1982. Vol. 139. № 4. P. 438–442.
20. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М.: Берг, 2000. С. 18.
21. Kornsten S.G. Chronic depression in women // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. № 7. P. 602–609.
22. Riso L.P., Miyatake R.K., Thase M.E. The search for determinants of chronic depression: a review of six factors // J. Affect. Disord. 2002. Vol. 70. № 2. P. 103–115.
23. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
24. Цукарзи Э.Э. Клиника и терапия затяжных депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизоаффективным психозом (рекуррентной шизофренией): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 20 с.
25. Смуглевич А.Б. Лечение резистентных затяжных эндогенных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 4. С. 128–132.

## On the question of prolonged and chronic depressions (clinical course, dynamics, therapy)

T.I. Dikaya

Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Tatyana Ivanovna Dikaya, ncpz5@inbox.ru

*Long-term endogenous depressions are characterized by lacking nosologic specificity and psychopathological and clinical heterogeneity. Typological differentiation of sustained depressions accounting for differences in psychopathological symptoms and symptoms dynamics is discussed. Long-term depressions are subdivided into prolonged and chronic depressions. Therapy principles for prolonged and chronic depressions are summarized.*

**Key words:** long-term depressions, prolonged endogenous depressions, chronic endogenous depressions, psychopharmacotherapy, antidepressants





# Диабетическая полиневропатия: многообразии клинических форм и единство патогенеза

*Очевидно, что лечение сахарного диабета и его осложнений требует комплексного подхода и усилий врачей разных специальностей. Именно поэтому неудивительно, что симпозиум компании «Вёрваг Фарма», в рамках которого обсуждались вопросы, касающиеся механизмов патогенеза, клиники и различных форм диабетической полиневропатии, вызвал особый интерес среди неврологов, эндокринологов и терапевтов. Большое внимание на симпозиуме было уделено современным возможностям лечения диабетической полиневропатии с использованием патогенетической и симптоматической терапии.*

## Диабетическая полиневропатия: вопросы терапии

Как отметил профессор Андрей Борисович ДАНИЛОВ (д.м.н., кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), диабетическая полиневропатия (ДПН) – это наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД). Кроме того, ДПН является серьезным фактором риска развития других поздних осложнений этого заболевания. Среди них следует выделить диабетическую стопу (выявляется у 10% пациентов с сахарным диабетом и в 50–75% случаев становится причиной не-травматической ампутации), невропатический болевой синдром, а также вегетативную, или автономную, невропатию. Надо понимать, что перечисленные двигательные, чувствительные и вегетативные осложнения

обусловлены теми или иными поражениями волокон периферических нервов. Поражение моторных волокон при СД, как правило, бывает умеренным и ведет к мышечной атрофии и слабости в дистальных отделах нижних конечностей. При поражении сенсорных «толстых» волокон развивается сенсорная «безболевая» форма ДПН, которая проявляется нарушением тактильной и вибрационной чувствительности, снижением рефлексов, развитием грубых трофических нарушений, которые являются одним из факторов развития синдрома диабетической стопы. Поражение сенсорных тонких волокон клинически выражается невропатической болью: жгучими болями в стопах, усилением боли ночью, парестезиями, оне-



Профессор Ан.Б. Данилов

мением. Наиболее негативным прогностическим фактором является вегетативная (автономная) полиневропатия, которая развивается в результате поражения вегетативных волокон и проявляется ортостатической гипо-



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

тензией, тахикардией, гастропарезом, дизурией, импотенцией. Первостепенное значение в патогенезе ДПН отводится гипергликемии, в условиях которой активизируется каскад метаболических нарушений. Следует отметить, что даже короткого периода гипергликемии достаточно для повреждения клетки и запуска процесса апоптоза. Учитывая это, лечение пациентов с диабетической полиневропатией предполагает комплексный подход, который состоит из трех основных направлений: ранней интенсивной терапии СД для достижения его компенсации; патогенетической терапии, способствующей восстановлению пораженных нервов; симптоматической терапии, направленной на уменьшение выраженности болевого синдрома. Однако должная нормализация гликемии при СД после неопределенного периода гипергликемии не всегда предупреждает развитие ДПН, что объясняется феноменом гипергликемической памяти. В этой связи патогенетической терапии, которая включает использование антиоксидантов и активаторов транскетолазы, безусловно, отдается приоритет в лечении ДПН. Наиболее эффективными патогенетическими препаратами признаются препараты альфа-липоевой кислоты (Тиогама) и комбинации бенфотиамина с В<sub>6</sub> (Мильгамма композитум). Альфа-липоевая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами, позволяет нейтрализовать действие окислительного стресса, который играет важную роль в развитии диабетических осложнений, и сбалансировать нарушенные окислительные и антиоксидантные процессы в организме. Одним из последствий окислительного стресса является снижение оксида азота, основно-

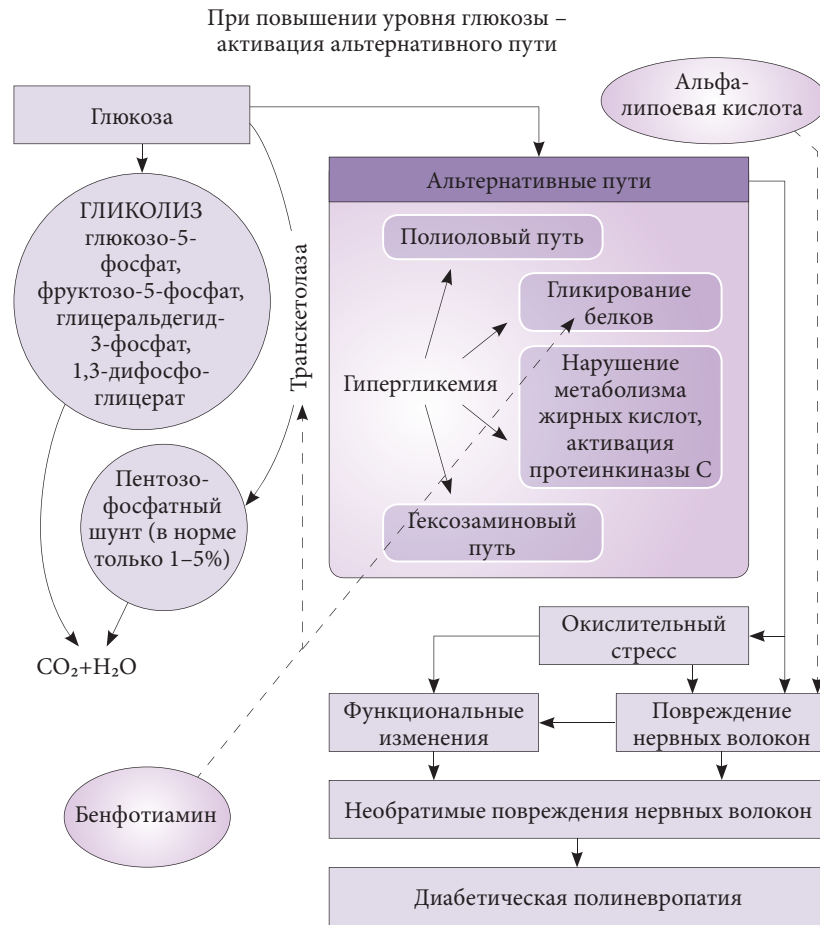


Рис. 1. Патогенез развития сахарного диабета. Точки приложения назначения патогенетической терапии альфа-липоевой кислоты и бенфотиамина

го регулятора расслабления сосудистой стенки, что приводит к ухудшению кровоснабжения нервных волокон и развитию их дисфункции. Кроме того, альфа-липоевая кислота влияет на энергетический метаболизм, оказывает нейротропное действие. Традиционная схема лечения больных с диабетической полиневропатией заключается в назначении внутривенных инфузий альфа-липоевой кислоты (Тиогама) по 600 мг ежедневно в течение 2–4 недель, после чего пациента переводят на пероральный прием препарата в течение 2–3 месяцев в суточной дозе 600 г.

Бенфотиамин – еще один важный компонент патогенетической терапии ДПН – повышает активность фермента, направляющего метаболизм глюкозы на естественный путь, – транскетолазы, тем самым блокируя аномальные пути гликолиза (рис. 1)<sup>1</sup>. Активируя транскетолазу, бенфотиамин улучшает микроциркуляцию и защищает нервную ткань от конечных продуктов гликирования, не давая прогрессировать невропатии у больных сахарным диабетом. В этой связи бенфотиамин – это не просто витамин для больных диабетом, а нейротропный компонент, ко-

Неврология

<sup>1</sup> Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.



торый по праву занимает свое место в терапии осложнений СД. Пиридоксин активирует синтез нейромедиаторов – норадреналина и серотонинов. Бенфотиамин и пиридоксин входят в состав Мильгаммы композитум (препарат назначается по 1 драже 3 раза в сутки в течение 4–6 недель). Симптоматическая терапия подразумевает назначение противо-

болевой терапии. Препаратами первого ряда для купирования боли у больных ДПН являются прегабалин, габапентин (Габагамма), амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин, препаратами второго ряда – трамадол и опиоиды. Кроме того, симптоматическая терапия может быть назначена с целью коррекции вазомоторных и трофических нарушений, устранения судорог в ко-

нечностях, коррекции минеральной плотности костной ткани при развитии остеопороза и т.д. В заключение профессор Ан.Б. Данилов подчеркнул, что терапия больным с неврологическими осложнениями сахарного диабета должна назначаться осознанно, основываться на патогенезе заболевания и включать препараты с доказанной эффективностью и безопасностью.

### Диабетическая вегетативная полиневропатия. Кардиоваскулярные проявления

По данным, представленным в докладе профессора Олега Семеновича ЛЕВИНА (д.м.н., зав. кафедрой неврологии РМАПО), клинически значимая невропатия выявляется примерно у 25% больных СД, при углубленном неврологическом исследовании – у 50% пациентов. При применении электрофизиологических методов, а также исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности доля пациентов с ДПН достигает 90%. Среди факторов риска поражения нервной системы у больных диабетом О.С. Левин отметил плохой контроль диабета, длительность заболевания, возраст, метаболический синдром и курение. При этом если у больных СД 1 типа симптомы полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего стабилизируются, то при СД 2 типа тенденция к прогрессированию наблюдается в течение всего заболевания.

В зависимости от клинической картины выделяют моторные, сенсорные и вегетативные полиневропатии. Вегетативные проявления полиневропатии весьма многообразны и могут выражаться нарушениями сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, потоотделения, а также нарушением зрачковой иннервации и вазомоторными/трофическими нарушениями. Именно наблюдаемые системные соматические расстройства позволяют заподозрить у больных СД вегетативную полиневропатию.

Ведущим симптомом вегетативной полиневропатии считается кардиоваскулярная дисфункция, которая проявляется:

- ортостатической гипотензией;
- гипотензией после приема пищи;
- гипертонзией в положении лежа;
- нарушением суточного ритма АД;
- удлинением интервала QT – риск развития желудочковой аритмии (экстрасистолии, тахикардии или фибрилляции);
- синдромом постуральной тахикардии;
- снижением толерантности к физической нагрузке;
- безболезненной ишемией миокарда;
- снижением вариабельности сердечного ритма/фиксирован-



Профессор О.С. Левин

ным пульсом/тахикардией покоя.

В норме симпатическая нервная система обеспечивает поддержание АД при переходе из положения лежа в положение сидя и стоя. У больных вегетативной невропатией нарушаются физиологические суточные колебания АД, что клинически проявляется головокружением, выраженной слабостью, нечеткостью зрения, бледностью, сердцебиением, тревогой, тошнотой.

Какие методы диагностики позволяют выявлять кардиоваскулярную невропатию? Для начальной диагностики профессор О.С. Левин порекомендовал использовать тест Шеллонга, или ортостатическую пробу. Артериальное давление и частоту пульса измеряют при переходе из горизонтального положения в вертикальное и обратно. Снижение систолического

Оптимальная по соотношению «польза/риск» пероральная доза альфа-липоевой кислоты (препарат Тиогама) при лечении симптоматической диабетической невропатии составляет 600 мг/сут.





## Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

АД более чем на 20 мм рт. ст., диастолического АД – на 10 мм рт. ст. свидетельствует о наличии у пациента ортостатической гипотензии. Однако ортостатическая гипотензия может быть обусловлена и другими факторами, поэтому больному для подтверждения кардиоваскулярной невропатии необходимо пройти тест на исследование дыхательной аритмии, во время которого оценивается изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании. В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) ЧСС должна быть не менее 10 ударов в минуту. По мнению профессора О.С. Левина, данный тест с целью скрининга рекомендуется проводить у больных СД ежегодно. Для выявления выраженных изменений достаточно регистрации ЭКГ во время одного глубокого вдоха. Выявление на ЭКГ дыхательной аритмии позволяет исключить вегетативную невропатию.

Как известно, основные стратегии лечения диабетической полиневропатии включают оптимальный контроль сахарного диабета и патогенетическую терапию альфа-липоевой кислотой (Тиогаμμα) и нейротропными комплексами витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум).

Эффективность и безопасность применения альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) в терапии вегетативных проявлений диабетической полиневропатии были подтверждены целым рядом крупнейших рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II).

Так, например, в исследовании SYDNEY (Symptomatic Diabetic

Neuropathy Trial) изучалась эффективность трехнедельного курса внутривенной терапии альфа-липоевой кислотой в отношении клинических проявлений полиневропатии у пациентов с СД 1 и 2 типов<sup>2</sup>. Внутривенная терапия альфа-липоевой кислотой 600 мг/сут показала значительно лучшие по сравнению с плацебо результаты по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS (Neuropathy Impairment Score), а также по показателям скорости нервной проводимости. Кроме того, 80% пациентов и 2/3 неврологов оценили эффективность альфа-липоевой кислоты как очень хорошую/хорошую. Таким образом, исследование SYDNEY подтвердило высокую эффективность и переносимость альфа-липоевой кислоты.

В исследовании SYDNEY II сравнивалась эффективность различных доз препарата альфа-липоевой кислоты (600, 1200, 1800 мг) в отношении купирования клинических проявлений ДПН<sup>3</sup>. Были получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Различия наблюдались лишь в сроках наступления терапевтического эффекта. При увеличении дозы скорость наступления эффекта коррелировала с повышением риска нежелательных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Именно поэтому авторами исследования был сделан вывод о том, что оптимальная пероральная доза альфа-липоевой кислоты при лечении симптоматической диабетической невропатии в соотношении «польза/риск» составляет 600 мг/сут.

В отечественном исследовании была подтверждена высокая эф-

В патогенетической терапии ДПН доказана эффективность применения альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум).

фективность включения бенфотиамина наряду с альфа-липоевой кислотой в лечение больных с проявлениями диабетической автономной полиневропатии. В исследовании приняли участие пациенты с метаболическим синдромом и различными нарушениями углеводного обмена, у которых в большинстве случаев признаки вегетативной дисфункции при наличии СД 2 типа были проявлениями автономной невропатии. Было показано, что Тиогаμμα и Мильгаμμα композитум сравнимы по эффективности в улучшении показателей вариабельности сердечного ритма. Применение комбинации этих препаратов в большей степени, чем монотерапия альфа-липоевой кислотой, позволяло добиться значительного и комплексного эффекта при кардиоваскулярной автономной невропатии и моторной функции желчного пузыря при гастроинтестинальной ее форме<sup>4</sup>.

Таким образом, эффективность альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В (Мильгаμμα и Мильгаμμα композитум) подтверждена в различных отечественных и зарубежных исследованиях, что позволяет широко использовать их в патогенетической терапии ДПН.

<sup>2</sup> *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.

<sup>3</sup> *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: The SYDNEY 2 Trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.

<sup>4</sup> *Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С.* Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // *Лечащий врач*. 2009. № 1. С. 64–66.

**Феномен гипергликемической памяти нервных волокон**

**В**ыбор терапии сахарного диабета основывается на целевых уровнях HbA1c, определяемых возрастом больного и наличием осложнений. Как отметила профессор Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА (д.м.н., кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), удержание показателей гликированного гемоглобина в пределах рекомендованных норм – важная задача широкого круга специалистов. Это обусловлено тем, что увеличение уровня HbA1c даже на 1% является предиктором риска развития тяжелых осложнений, таких как связанная с диабетом периферическая сосудистая патология (43%), микрососудистые заболевания (37%), инфаркт миокарда (14%) и др.

Несмотря на современные достижения в лечении сахарного диабета, диагностика, предупреждение и лечение осложнений этого заболевания представляют большую медико-социальную проблему. К наиболее частым и тяжелым осложнениям диабета относится диабетическая полиневропатия, которая является причиной ампутаций, ранней инвалидности и в ряде случаев – внезапной смерти. Патогенез развития полиневропатии включает комплекс различных нарушений, который изначально связан с гипергликемией и заканчивается тяжелым повреждением нейрональной ткани.

Какие основные клинические проявления заболевания должны вызвать настороженность не только неврологов, эндокринологов, но и врачей общей практики? Первичными типичными симптомами могут быть жжение, ощущение покалывания, боли в голенях и стопах. Существуют различные инструментальные методы, которые позволяют диагностировать периферическую невропатию на самых ранних этапах. Это иссле-

дование вибрационной чувствительности с помощью камертона, тактильной чувствительности, температурной и болевой чувствительности.

Профессор М.В. Журавлева подчеркнула, что 50% случаев ДПН проявляется клинически и большинство из симптомов поддается излечению, что делает раннюю диагностику и терапию ДПН особенно актуальными. Оптимальный контроль гликемии считается признанным подходом к предупреждению или замедлению развития невропатии. «Однако с определенной долей вероятности можно говорить о том, что этот каскад патологических реакций не завершается после того, как мы нормализовали уровень сахара. Это можно сравнить с течением развития атеросклероза, который даже при нормализации уровня холестерина не может ретроспективно возвратиться к тем исходным данным, которые были до разрушения клетки или эндотелиальной дисфункции», – пояснила профессор М.В. Журавлева. Признанная концепция гипергликемической, или метаболической, памяти подразумевает, что даже после нормализации уровня глюкозы у больных СД продолжают развиваться сосудистые осложнения. Именно поэтому независимо от уровня глюкозы крови необходимо как можно раньше начинать лечение осложнений.

При диабетической невропатии, независимо от этиологического фактора, выделяют два типа патологических процессов – поражение аксона и демиелинизацию нервного волокна. Одной из важнейших стратегий предупреждения микрососудистых осложнений СД является активация транскетолазы – фермента, ограничивающего скорость пентозофосфатного пути. Кофактор транскетолазы – тиаминпирофосфат, активный метаболит бенфотиамин, – ингибирует дальней-

*Профессор М.В. Журавлева*

шие патологические пути метаболизма глюкозы. Иначе говоря, при высокой концентрации глюкозы ее поток может быть переключен с гликолитического пути на пентозофосфатный путь, однако это возможно лишь при полной активации транскетолазы ее кофактором. Бенфотиамин существенно повышает активность транскетолазы и эффективно блокирует аномальные пути гликолиза.

В чем особенности бенфотиамин с точки зрения фармакологии? Бенфотиамин – это жирорастворимая, липофильная химическая структура, имеющая высокую биодоступность. Его абсорбция коррелирует с режимом дозирования, она не разрушается тиаминазой кишечника и имеет определенные приятные органолептические свойства. Бенфотиамин, входящий вместе с пиридоксином в состав препарата Мильгамма композитум, блокирует избыточное образование конечных продуктов гликирования (КПГ), защищая нервную ткань от КПГ путем активации транскетолазы. Активный метаболит В<sub>6</sub> – пиридоксин – напрямую препятствует избыточному образованию КПГ. Таким образом, Мильгамма композитум представляет собой нейротропный комплекс блокаторов КПГ.

Результаты клинических исследований демонстрируют выраженный положительный эффект через

# Мильгамма композитум

## сохраняет нервные волокна



Реклама



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования<sup>1</sup>



Улучшает скорость проведения нервного импульса<sup>2</sup>



Восстанавливает все виды чувствительности<sup>2</sup>



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3); 294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996, 104 (1996): 311-316



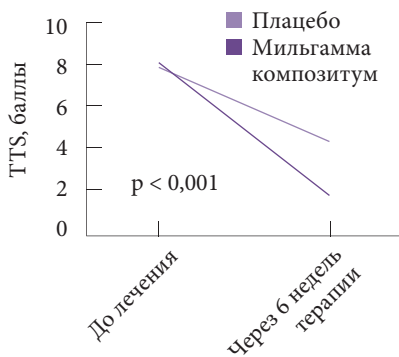


Рис. 2. Оценка динамики симптомов ДПН (шкала TTS) на фоне приема Мильгаммы композитум и плацебо

6 недель применения Мильгаммы композитум у пациентов с синдромом диабетической стопы. После курса лечения достоверно снизилась выраженность всех позитивных невропатических симптомов, улучшилась вибрационная чувствительность. Кроме того, после курса приема препарата Мильгамма композитум увеличивалась скорость проведения нервного импульса<sup>5</sup>.

В отечественном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивалась эффективность Мильгаммы композитум в лечении больных СД 2 типа, осложненного диабетической

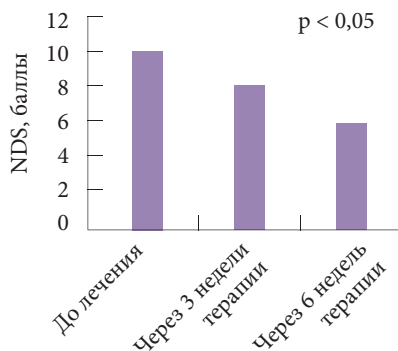


Рис. 3. Оценка невропатического дисфункционального счета (шкала NDS) у пациентов, принимающих Мильгамму

полиневропатией. В течение 6 недель 40 пациентов принимали Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день, 15 пациентов получали водорастворимые витамины В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> (по 100 мг), 15 человек – плацебо. Оценка динамики симптомов по шкале TSS продемонстрировала достоверное улучшение в группе пациентов, принимавших Мильгамму композитум, по сравнению с группами пациентов, получавших водорастворимые витамины и плацебо (рис. 2)<sup>6</sup>. Мильгамма композитум имеет широкий спектр применения – ее назначают для лечения невритов, невралгии, полиневропатии, ми-

алгии, корешковых синдромов, ретробульбарных невритов, парезов лицевого нерва, системных неврологических заболеваний, обусловленных доказанным дефицитом витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>. Комбинация витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> в препарате Мильгамма обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем. «Этот препарат имеет очень длительный жизненный цикл и через 3–6 недель применения у пациентов демонстрирует выраженное улучшение показателей чувствительности по шкале NDS (рис. 3)<sup>7</sup>», – подчеркнула профессор М.В. Журавлева. Надо учитывать, что Мильгамма предназначена для начального этапа метаболической терапии, а Мильгамма композитум – для длительного применения с целью блокирования КПП. В заключение профессор М.В. Журавлева напомнила, что Мильгамма и Мильгамма композитум давно и с успехом применяются в клинической практике, использование их в терапии ДПН является патогенетически обусловленным и клинически доказанным.

### Заключение

В ходе симпозиума были приведены убедительные доказательства того, что полноценное лечение диабетической полиневропатии невозможно без патогенетической терапии. Патогенетическая терапия подразумевает назначение альфа-липоевой кислоты (Тиогаμμα) и нейротропных комплексов витаминов группы В

(Мильгамма и Мильгамма композитум). Включение препарата Тиогаμμα в комплексное лечение больных диабетической невропатией позволяет устранить проявление клинических симптомов, нейтрализовать окислительный стресс и усилить антиоксидантную защиту организма в целом. Нейротропные комплексы Мильгамма и Мильгамма компо-

зитум не только оказывают анальгезирующее действие, но и улучшают функциональное состояние нерва за счет блокирования образования конечных продуктов гликирования. Применение комбинации препаратов Мильгамма композитум и Тиогаμμα позволяет добиться более значительного и выраженного эффекта при кардиоваскулярной невропатии и дисфункции желчного пузыря. \*

<sup>5</sup> Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. № 9. С. 30–32.

<sup>6</sup> Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 6–9.

<sup>7</sup> Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.



**Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации**  
**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования**  
**«ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА»**  
**ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫСТАВОК НА 2013 ГОД**

- 4–5 апреля IV Всероссийская конференция с международным участием **«Медицинское образование и вузовская наука – 2013»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 12–13 апреля I Всероссийский конгресс **«Традиционная медицинская система Аюрведа. Применение методов Аюрведы во врачебной практике»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 15–18 апреля Российский мастер-класс с международным участием **«Современная функциональная ринохирургия»** и специализированная выставка **«Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа»**  
*Адрес и место проведения:* ЦКК, Первая Университетская клиническая больница № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
- 11 июня Научно-практическая конференция **«Боль в спине»** и специализированная выставка **«Боль в спине – междисциплинарная проблема»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 27–29 июня X Конгресс российского общества ринологов и специализированная выставка **«Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа»**  
*Адрес и место проведения:* Гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Альфа», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 1А
- 19–20 сентября Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием **«Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 26–27 сентября Научно-практическая конференция с международным участием **«Реабилитация и профилактика – 2013»** (в медицине и психологии)  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 26–28 сентября Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием **«Стратегия персонифицированной диагностики и лечения во фтизиопульмонологии»**  
*Адрес и место проведения:* Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии
- 17–18 октября IX Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка **«Лучевая диагностика и научно-технический прогресс в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 24–25 октября III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка **«Остеосинтез лицевого черепа»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 28–29 октября III Научно-практическая конференция с международным участием **«Разработка и регистрация лекарственных средств. Реализация стратегии Фарма 2020»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- Октябрь–ноябрь Российская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка **«Головная боль – 2013»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 7 ноября Научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматокосметологии»**  
Специализированная выставка **«Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и дерматокосметолога»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 20–21 ноября V Всероссийский съезд (Национальный конгресс) по медицинскому праву  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 28 ноября Научно-практическая (on-line) конференция **«Мониторинг качества лабораторных исследований в клинико-диагностических лабораториях. Итоги 2012 года»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр, аудитория № 265
- Ноябрь Научно-практическая конференция **«Психосоматическая медицина»** и специализированная выставка **«Психофармакотерапия психосоматических расстройств»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
- 4 декабря Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка **«Экология мозга»**  
*Адрес и место проведения:* 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



## Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

*Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.*

### Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

**Регистрационные номера:** ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

**Формы выпуска:** раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

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

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)