

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

6

ТОМ 17
2021



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ №1

Профессор В.В. ЗАХАРОВ
о тактике лечения
неврологических
больных
в условиях
пандемии COVID-19

6

Эффективность
Актовегина
в уменьшении
выраженности
когнитивных нарушений
и астении у пациентов
после COVID-19

8

Информативные
методы диагностики
и алгоритмы лечения
неврологических
расстройств
при дефиците витамина B₁₂

22



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ТРИТТИКО

Больше чем антидепрессант

- ☀ Быстрое уменьшение ключевых симптомов депрессии¹
- ☀ Противотревожный эффект с первых дней лечения²
- ☀ Восстановление архитектуры сна³
- ☀ Позитивное влияние на сексуальную функцию у мужчин и женщин⁴
- ☀ Благоприятный профиль переносимости⁵



ООО «Анджелини Фарма Рус»
Москва, 123001,
Трехпрудный переулок, дом 9, стр. 2
Тел: +7 495 933 3950
Факс: +7 495 933 3951
www.angelini.it

1. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1139-46. 2. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Nov;50(11):884-95. 3. Van Bommel, A. L., Havermans, R. G., van Diest, R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992, 107:569-574. 4. Stryker R, Spivak B, Strous RD, et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Mar-Apr; 32 (2): 82-4. 5. Miljevic CD, Lečić-Toševski D Efficacy and tolerability of trazodone retard monotherapy: results of the Serbian non-interventional study *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016 Sep;20(3):133-40. РУ: П N015703/01

Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. С полной инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 6.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Неврология и психиатрия»
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 6.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
‘Neurology and Psychiatry’
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
‘Neurology and Psychiatry’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, N.G. NEZANOV,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, значительно увеличивает риск инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического» 6

Ретроспективные исследования

В.С. КРАСНОВ
Актовегин в терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (опыт клинических наблюдений) 8

Обзор

В.В. ЗАХАРОВ, В.В. ГРИНЮК, С.К. МЕЖМИДДИНОВА, К.Б. СЛЕПЦОВА
Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте 14

О.Е. ЗИНОВЬЕВА, А.Ю. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.И. КОЖЕВ, А.А. ОЛЬХОВСКАЯ, М.Д. НИКОЛАЕВ
Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ 22

Клиническая практика

Н.В. ВАХНИНА, Д.О. ТУРЯНИЦА
Цервикогенная головная боль в условиях удаленной работы 30

Медицинский форум

Искусство управления болью 34
Неврология в лицах: от простого к сложному 46

Contents

People. Events. Dates

Professor V.V. ZAKHAROV: 'Infection Caused by SARS-CoV-2 Significantly Increases the Risk of Stroke, Both Ischemic and Hemorrhagic' 6

Retrospective Studies

V.S. KRASNOV
Actovegin in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients After COVID-19 (Clinical Experience) 8

Review

V.V. ZAKHAROV, V.V. GRINYUK, S.K. MEZHMIDDINOVA, K.B. SLEPTSOVA
Comorbidity of Depression and Chronic Pain Syndrome in Elderly Patients 14

O.Ye. ZINOVYEVA, A.Yu. YEMELYANOVA, A.I. KOZHEV, A.A. OLKHOVSKAYA, M.D. NIKOLAYEV
Neurological Manifestations of Vitamin B₁₂ Deficiency 22

Clinical Practice

N.V. VAKHNINA, D.O. TURYANITSA
Cervicogenic Headache in Remote Work Conditions 30

Medical Forum

The Art of Pain Management 34
Neurology in Faces: from Simple to Complicated 46

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 – 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, значительно увеличивает риск инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического»



О значении раннего выявления и профилактики заболеваний, алгоритме ведения пациентов с болевым синдромом, особенностях лечения неврологических больных в условиях пандемии COVID-19 наш корреспондент беседует с д.м.н., профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимиром Владимировичем ЗАХАРОВЫМ.

– Владимир Владимирович, с какими неврологическими нарушениями чаще всего приходится сталкиваться в клинической практике?

– Неврология, и старшему поколению неврологов это хорошо известно, всегда стояла на трех китах: дисциркуляторной энцефалопатии, остеохондрозе и вегетативной дистонии. Это три наиболее распространенных диагноза советского периода. Под дисциркуляторной энцефалопатией понимали разнообразные сосудистые заболевания мозга и когнитивные нарушения несосудистой этиологии, под вегетативной дистонией – пограничные невротические расстройства. К счастью, сегодня таких диагнозов нет, но именно пациенты с указанными нарушениями представляют большинство как на амбулаторном приеме невролога, так и в неврологическом отделении стационара. С такими больными неврологи действительно встречаются ежедневно.

– Сегодня доказано значение раннего выявления и профилактики заболеваний. Какие меры профилактики заболеваний нервной системы наиболее эффективны?

– На мой взгляд, физическая активность. Ее значение трудно переоценить. Она благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, массу тела, метаболизм глюкозы и липидов, а следовательно, снижает риск инсульта и хронических сосудистых заболеваний головного мозга. Физическая активность оказывает нейропротективный эффект. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что физическая активность снижает темп прогрессирования дегенеративно-атрофических процессов головного

мозга, повышает активность церебральных нейротрофических факторов. Физическая активность составляет основу программ реабилитации пациентов с парезами и параличами вследствие поражения мозга и периферической нервной системы. Наконец, физическая активность в разумных пределах – единственное эффективное средство профилактики возникновения болевых синдромов в области спины.

– Какие пациенты нуждаются в профилактических мероприятиях в первую очередь?

– Это зависит от неврологической патологии. Если речь идет о сосудистых заболеваниях, то особое внимание следует уделять пациентам с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, избыточным весом. Профилактика же болевых синдромов в области спины актуальна для всех, кому за тридцать, а может, и за двадцать.

– Боль различной локализации – один из распространенных симптомов заболеваний неврологического характера. Каковы особенности ведения пациента с болевым синдромом?

– Пациента с болью рассматривают с трех ракурсов, и каждый из них важен для выбора лечения. Во-первых, характер боли как симптома. Боль может быть обусловлена раздражением периферических ноцицепторов (ноцицептивная боль), заинтересованностью нервных структур (нейропатическая боль) либо и тем и другим. Боль может быть острой или хронической. Подходы к лечению в таких ситуациях существенно различаются. Второй ракурс – характер болезни, то есть при-



Актуальное интервью

чина, вызвавшая боль. Это может быть компрессия спинномозгового корешка или скелетно-мышечная дисфункция. Если боль скелетно-мышечная, а именно такая боль чаще всего встречается, следует уточнить, какая именно скелетно-мышечная дисфункция ее спровоцировала, какой сустав, мышца или иная периферическая структура вовлечены в патологический процесс. Третий важный момент – личность пациента, его индивидуальные психологические особенности, представления о болезни. Дело в том, что боль не только «механическое» последствие повреждения тканей. Боль, ее характер, интенсивность, длительность во многом зависят от реакции пациента, его представлений о боли, причинах, вызвавших ее, «стратегий преодоления», которые выбирает пациент и которые могут быть полезными либо, наоборот, дезадаптивными, закрепляющими болевые ощущения на долгое время.

– Какие подходы к лечению неврологической боли вы считаете наиболее перспективными?

– Выбор терапевтического подхода индивидуален и зависит от трех упомянутых аспектов. Почти всегда используются нестероидные противовоспалительные препараты. При наличии нейропатического компонента боли, то есть первичной заинтересованности нервных структур (например, спинномозговых корешков), дополнительный благоприятный эффект дает включение в схему терапии противосудорожных препаратов – антиконвульсантов. Если боль хроническая, сохраняется в течение более трех месяцев, обязательно применяют психотерапию и психофармакотерапию, прежде всего антидепрессанты.

– Среди российских пациентов отмечается низкая приверженность лечению и широко практикуется самолечение. Как, на ваш взгляд, повысить доверие к врачу и мотивацию к лечению?

– Замечу, что проблема не российская, а мировая. Дело в том, что возможности академической клинической медицины ограничены.

Очень много внимания мы уделяем вопросам профилактики, то есть тому, важность чего не всегда понятна человеку, чувствующему себя здоровым или почти здоровым. Нередко лечение связано с необходимостью ежедневного приема, обычно в течение длительного периода времени, лекарственных средств, иногда весьма дорогостоящих. Это неудобно и не всегда понятно. В то же время из средств массовой информации, от соседа или по сарафанному радио человек узнает о некоем чудодейственном средстве, которое излечивает сразу, навсегда и от всех болезней. Конечно, это очень соблазнительно. Но итог всегда одинаков – дополнительные проблемы со здоровьем, финансовые потери и эмоциональное разочарование. Путь борьбы с этим только один – повышать медицинскую грамотность населения.

– Какие симптомы требуют безотлагательного посещения невролога?

– Любые неврологические симптомы, которые развиваются остро: парезы или параличи, утрата чувствительности, появление нарушений речи или когнитивных функций. При внезапном появлении какого-либо неврологического симптома необходима срочная консультация невролога.

– В чем особенность лечения неврологических больных в условиях пандемии COVID-19?

– Ограничительные меры во многом затруднили оказание амбулаторной помощи пациентам, особенно пожилого возраста. Как известно, большинство неврологических пациентов – амбулаторные пациенты. Решить проблему или по крайней мере снизить ее остроту помогло внедрение методов телемедицины. Но, конечно, это не вполне адекватная замена. Значение живого общения с пациентом, особенно на первом приеме, огромно. Кроме того, многие неврологические пробы невозможно провести дистанционно. Однако после первого очного знакомства

с пациентом последующие консультации для коррекции проводимой терапии с использованием современных телекоммуникационных технологий вполне возможны. Это то, чему мы научились благодаря пандемии. Как говорится, нет худа без добра. Правда, в случае пандемии «худа», несомненно, больше.

– Насколько высок риск неврологических осложнений у больных коронавирусной инфекцией? Кто входит в группу риска?

– Сообщения о том, что COVID-19 может поражать нервную систему, начали появляться сразу, как только мир узнал об этом грозном вирусе. Честно говоря, вначале я этим сообщениям не верил. Мне казалось фантастичным, что респираторный вирус способен вызывать неврологические осложнения. Но с накоплением опыта стало очевидно, что COVID-19 действительно особенный и даже фантастичный респираторный вирус, который часто вызывает неврологические осложнения. По данным литературы, они отмечаются в 35% случаев. Чаще это утрата обоняния и вкуса, головная и мышечная боль, а при остром течении – спутанность сознания и делирий. Кроме того, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, значительно увеличивает риск инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического. Повышенный риск острых нарушений мозгового кровообращения наблюдается как в остром периоде инфекции, так и в первые месяцы после выздоровления. Описано развитие аутоиммунной полинейропатии после коронавирусной инфекции. К счастью, самые тяжелые неврологические осложнения – острый энцефалит и острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия встречаются редко. Но следует оговориться, что мы сейчас находимся на самом начальном этапе изучения новой коронавирусной инфекции. Должно пройти время, чтобы можно было говорить о неврологических осложнениях и подходах к их лечению более определенно. *



Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

Актовегин в терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (опыт клинических наблюдений)

В.С. Краснов, к.м.н.

Адрес для переписки: Владимир Сергеевич Краснов, krasnov_volod@mail.ru

Для цитирования: Краснов В.С. Актовегин в терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (опыт клинических наблюдений) // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-8-12

Цель – проанализировать собственный опыт применения Актовегина в лечении когнитивных нарушений у пациентов после COVID-19.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов нейропсихологического тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и шкале астенического состояния (ШАС) у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, перенесших COVID-19, до и после применения Актовегина. Длительность терапии Актовегином 200 мг (одна таблетка) три раза в сутки внутрь составила шесть недель.

При сравнении результатов нейропсихологического тестирования использовали критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена.

Результаты. Проанализированы данные десяти пациентов (шесть мужчин и четыре женщины). Медиана возраста составила 62,5 [59,5; 64,8] года.

По шкале MoCA выявлено увеличение балла после терапии Актовегином ($p < 0,05$): 24 [23; 24] балла – до терапии, 26 [25; 26] баллов – после терапии.

Отмечено уменьшение числа пациентов с баллом менее 26: 10 (100%) – до лечения, 4 (40%) – после лечения. По шкале ШАС зафиксировано снижение выраженности астении после терапии Актовегином ($p < 0,05$): 80,5 [78; 86,5] – до терапии, 74,5 [74; 82,3] – после терапии. Число пациентов с умеренной астенией уменьшилось: 10 (100%) – до лечения, 3 (30%) – после лечения.

Корреляционных связей между результатами по шкалам не обнаружено.

Заключение. Выявленная на фоне терапии Актовегином тенденция к уменьшению выраженности когнитивных нарушений и астении у пациентов после COVID-19 подтверждает целесообразность дальнейшего изучения данного вопроса. Необходимы разработка и проведение исследований влияния Актовегина на нарушенные после COVID-19 когнитивные функции и астенический синдром.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, астения, новая коронавирусная инфекция, Актовегин

Введение

Вирус SARS-CoV-2 может быть причиной поражения центральной нервной системы и развития синдрома энцефалопатии [1–3], одним из ведущих проявлений которого считаются когнитивные нарушения. С точки зрения патогенеза неврологические нарушения при COVID-19 могут

быть обусловлены «цитокиновым штормом», гипоксемией, нарушением микроциркуляции, расстройствами гомеостаза, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, а также комбинированным воздействием перечисленных факторов [1, 4]. К наиболее распространенным подтипам энцефалопатии при COVID-19

относятся гипоксически-ишемический и ишемический/гипоперфузионный [1].

По данным E. Gulko и соавт., у 78 (72,8%) из 107 пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, на магнитно-резонансной томограмме головного мозга выявлялся «сосудистый» паттерн изменений без клинических проявлений инсульта [5].

Когнитивные нарушения (КН) у пациентов с COVID-19 способны не только развиваться впервые на фоне инфекции [6], но и усугубляться вследствие дыхательной недостаточности и гипоперфузионных нарушений [7]. Их выраженность различна, но вероятность развития увеличивается на фоне поражения легких [3], артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета [3, 8]. Когнитивные нарушения могут развиваться и при легком течении COVID-19 [9]. У ряда больных они носят нейродинамический характер и входят в состав «постковидного» синдрома, включая нарушения памяти и трудности с концентрацией внимания [10]. При этом спектр встречаемых расстройств когнитивных функций гетерогенен и затрагивает нарушения памяти (особенно оперативной), внимания, расстройства фонетической и семантической активности речи, регуляторных функций.

Для пациентов с COVID-19 наиболее характерен лобно-подкорковый подтип КН [6]. В качестве ведущей причины их развития рассматривается церебральная гипоперфузия [10]. Значение также имеют патогенетические механизмы, особенно активно реализующиеся в остром периоде COVID-19, такие как повреждение гематоэнцефалического барьера и нару-



шение микроциркуляции, общая гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, остаточные явления которых наблюдаются и после выздоровления [11]. Определенную роль в развитии когнитивных расстройств играет эндотелиальная дисфункция, вызываемая SARS-CoV-2 [12]. Пациенты, у которых в остром периоде COVID-19 происходит цереброваскулярное событие или развиваются КН, нуждаются в динамическом наблюдении вследствие риска их развития и прогрессирования после выздоровления [12]. Нередко расстройства когнитивных функций полностью регрессируют на фоне терапии основного заболевания в остром периоде [7], но могут носить стойкий характер [12] и требовать симптоматического лечения, поскольку влияют на повседневную жизнедеятельность.

В структуру «постковидного» синдрома входит также астения, ощущение затуманенности [10]. По данным литературы, частота встречаемости астенического синдрома после перенесенной инфекции колеблется от 16,7% [9] до 52,3% [13]. Как известно, астенический синдром, для лечения которого предлагаются несколько групп нейропротекторов с разным механизмом действия, способные существенно влиять и на когнитивные функции [14].

Одним из препаратов для лечения КН является Актотевин, согласно инструкции по его применению [15]. Он характеризуется полимодальным механизмом действия (антигипоксическим, нейропротективным, ангиопротективным) [16–18], улучшает реологические свойства крови [19]. Это позволяет говорить о его потенциальной эффективности в коррекции КН вследствие перенесенной гипоксии/ишемии и сохраняющейся гипоперфузии после острого периода COVID-19. Интересной представляется оценка влияния Актотевина на астенический синдром у этой группы пациентов с учетом имеющихся научных данных о его способности уменьшать астению у больных хронической ишемией головного мозга [19].

Цель работы – проанализировать собственный опыт применения Актотевина в амбулаторных условиях в лечении когнитивных нарушений у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Критериями включения в исследование были:

- 1) наличие синдрома КН, объективно подтвержденного результатами нейропсихологического обследования после COVID-19, и отсутствие в них очевидных указаний до инфекции;
- 2) проведение пациентом полного шестинедельного курса терапии Актотевинем в таблетках;
- 3) наличие у пациента объективных данных нейропсихологического обследования после курса терапии Актотевинем.

С целью оценки когнитивных расстройств пациентам с жалобами на расстройства памяти, внимания, повышенную утомляемость и сниженную работоспособность проводилось нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). В анализ включались пациенты с баллом по MoCA менее 26. Наличие и степень выраженности астении определялись по шкале астенического состояния (ШАС) (шкала Л.Д. Малковой, адаптированная Т.Г. Чертовой): 30–50 баллов – отсутствие астении; 51–75 баллов – слабая астения; 76–100 баллов – умеренная; 101–120 баллов – выраженная астения. Оценка по шкалам MoCA и ШАС проводилась дважды (до и после терапии Актотевинем). Актотевин назначали по показанию «симптоматическое лечение когнитивных нарушений». Курс терапии на амбулаторном этапе после проведенного основного лечения по поводу COVID-19 состоял в назначении таблеток Актотевина 200 мг три раза в сутки внутрь в течение шести недель. Данные представлены с использованием методов описательной статистики: категориальные показатели – в виде абсолютных значений и в процентном соотношении; для описания выборок применяли медиану и квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]). Различия количественных параметров выявляли с помощью критерия Манна – Уитни. При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Уровень статистической значимости для всех тестов принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анализ были включены данные десяти пациентов (6 (60%) мужчин и 4 (40%) женщины). Медиана возраста составила 62,5 [59,5; 64,8] года. Пациенты перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести [20]. У всех больных зафиксировано как минимум одно сердечно-сосудистое заболевание. Девять (90%) из десяти больных имели в анамнезе гипертоническую болезнь, 5 (50%) – ишемическую болезнь сердца, 4 (40%) – признаки атеросклероза церебральных артерий. По степени выраженности расстройства когнитивных функций соответствовали критериям умеренных КН у всех десяти пациентов при первичном обследовании [21]. Результаты проведенного нейропсихологического тестирования по MoCA и ШАС до и после терапии Актотевинем представлены в таблице. Показатель по MoCA у пациентов до терапии Актотевинем составил 24 [23; 24] балла, после терапии – 26 [25; 26] баллов. При сравнении показателей по MoCA выявлено статистически значимое увеличение балла после терапии Актотевинем (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). После лечения только у 4 (40%) из десяти больных балл был менее 26. До терапии соответствующий показатель составлял 100%.

Показатель по ШАС до терапии составил 80,5 [78; 86,5] балла, после терапии – 74,5 [74; 82,3] балла. При сравнении показателей по ШАС выявлено их статистически значимое снижение после применения Актотевина (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). При интерпретации результатов все десять пациентов до лечения по ШАС имели астению умеренной выраженности (76–100 баллов). После терапии только у 3 (30%) пациентов сохранялась умеренная астения по ШАС. У 7 (70%) из десяти пациентов показатели по ШАС варьировались от 51 до 76 баллов, что соответствовало слабой степени астении.

При проведении анализа по Спирмену статистически значимых корреляционных связей между показателями по MoCA и ШАС как до терапии Актотевинем, так и после нее не зафиксировано. Коэффициент корреляции при оценке показателей до терапии составил -0,382 (умеренная обрат-



ная связь, $p > 0,05$), после лечения – $-0,045$ (слабая обратная связь, $p > 0,05$). На фоне терапии Актотегиним в группе пациентов с умеренными КН после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечалось как статистически значимое увеличение балла по МоСА, так и уменьшение числа пациентов с баллом по шкале МоСА менее 26 на 60%.

Способность препарата улучшать когнитивные функции хорошо известна и описана в научной литературе [16, 22]. Основные механизмы, вызывающие энцефалопатию при COVID-19, включают церебральную гипоперфузию, общую гипоксию, эндотелиальную дисфункцию [23]. Мультиמודальный (ангипоксантами [24, 25], ангиопротективным [26], нейропротективным [24, 25]) механизм действия препарата Актотегин, а также его способность улучшать реологические свойства крови [19] позволяют воздействовать на большинство потенциальных звеньев патогенеза КН у пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19, развивающихся в рамках гипоксически-ишемической

или ишемической/гипоперфузионной энцефалопатии.

После терапии Актотегиним выявлены статистически значимое снижение показателя по ШАС, уменьшение числа пациентов с умеренной астенией на 70% после шестинедельного курса лечения. С учетом значимости астенического синдрома в клинической картине у пациентов после COVID-19 [9, 13], а также предполагаемых гипоперфузионных механизмов в его развитии у данной категории больных [10] можно говорить о перспективах применения Актотегина в лечении «постковидного» астенического синдрома. К тому же препарат продемонстрировал эффективность в отношении астенического синдрома у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [19].

Улучшение показателей по МоСА и ШАС, с одной стороны, и отсутствие статистически значимых корреляционных связей, с другой, не позволяют сделать однозначные выводы о степени влияния собственно астении на выраженность КН у пациентов с перенесен-

ной инфекцией COVID-19. Тем не менее данные научной литературы [14] о влиянии астении на когнитивные функции подтверждают актуальность изучения данного вопроса у названной категории пациентов, особенно если учитывать, что астенический синдром после перенесенной инфекции COVID-19 может носить длительный персистирующий характер, а его выраженность не всегда связана с тяжестью перенесенной инфекции [13].

Заключение

Результаты ретроспективного анализа данных и маленькая выборка пациентов не позволяют делать какие-либо однозначные выводы. Однако выявленная на фоне терапии Актотегиним тенденция к уменьшению выраженности когнитивных нарушений по МоСА и астении по ШАС у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, а также вероятные механизмы их развития, полимодальность действия препарата, патогенетически обусловленная возможность его применения в подобных ситуациях подтверждают актуальность дальнейшего изучения данного вопроса. Целесообразно проведение крупных многоцентровых сравнительных исследований на больших популяциях пациентов с предварительно разработанным дизайном. Перспективным представляется применение Актотегина при правильно проведенном терапевтическом курсе при астеническом синдроме, который у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 может быть длительным [13], существенно нарушать и ограничивать жизнедеятельность. *

Результаты нейропсихологического тестирования пациентов до и после терапии Актотегиним

Пациент	Пол, возраст	Балл по МоСА		Балл по ШАС	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
1	Муж., 63 года	22	25	80	74
2	Муж., 67 лет	25	27	76	72
3	Жен., 56 лет	24	26	76	70
4	Жен., 61 год	25	27	78	74
5	Муж., 59 лет	23	28	88	84
6	Муж., 55 лет	25	27	81	77
7	Жен., 65 лет	22	25	88	84
8	Муж., 67 лет	23	25	94	85
9	Муж., 64 года	25	26	82	75
10	Жен., 62 года	24	25	78	74

Литература

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11. № 2. С. 60–80.
2. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 // Трансляционная медицина. 2020. Т. 7. № 3. С. 21–29.
3. Garg R.K., Paiwal V.K., Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: a review // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93. № 1. P. 206–222.
4. Keyhanian K., Umerton R.P., Mohit B. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation // J. Neuroimmunol. 2021. Vol. 350. ID 577436.
5. Gulko E., Oleksk M.L., Gomes W. et al. MRI brain findings in 126 patients with COVID-19: initial observations from a descriptive literature review // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2020. Vol. 41. № 12. P. 2199–2203.
6. Almeriaa M., Cejudob J.C., Sotocac J. et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment // Brain Behav. Immun. Health. 2020. Vol. 9. ID 100163.
7. Заславская Е.Л., Заславский Л.Г., Баранова Е.И. и др. Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № S4. С. 32–37.

АКТОВЕГИН®

35 ЛЕТ ЛИДЕРСТВА



Реклама

- Нейропротектор, в составе которого более 200 биологически активных веществ
- Оказывает комплексное действие: нейропротективное, антигипоксическое, эндотелиопротективное¹⁻³
- Показан при когнитивных нарушениях различного генеза, диабетической полинейропатии, а также при заболеваниях периферических сосудов

Список литературы: 1. Elmlinger M.W. et al. Neuromolecular Med. 2011; 13(4): 266–274. 2. Machicao F. et al. J. Neurol. Sci. 2012; 322: 222–227. 3. Fedorovich A. Microvascular Research. 2012; (84): 86–93.

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: • Симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию. • Симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий. • Симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН). **Противопоказания.** Для инъекций Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. Детский возраст до 18 лет. Для таблеток Гиперчувствительность к препарату Актовегин® и аналогичным препаратам или вспомогательным веществам. Непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтозная недостаточность. Детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Постинсультные когнитивные нарушения В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5 – 7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. Деменция По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель. Нарушения периферического кровообращения и их последствия По 800 – 2000 мг в сутки внутриартериально или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 недель. Диабетическая полинейропатия По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительностью от 4 до 5 месяцев. **Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Дата выхода рекламы: март 2021. С-APROM/RU/AVG/0202

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

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

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



www.takeda.com.ru



nevrologia.info

информационный портал для неврологов
и врачей смежных специальностей



8. Berger J.R. COVID-19 and nervous system // J. Neurovirol. 2020. Vol. 26. № 2. P. 143–148.
9. Woo M.S., Malsy J., Pottgen J. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 // Brain Commun. 2020. Vol. 2. № 2. fcaa205.
10. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report // eNeurologicalSci. 2020. Vol. 21. ID 100276.
11. Battaglini B., Brunetti I., Ananiaet P. et al. Neurological manifestations of severe SARS-CoV-2 infection: potential mechanisms and implications of individualized mechanical ventilation settings // Front. Neurol. 2020. № 11. ID 845.
12. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // Alzheimer's Res. Ther. 2020. Vol. 12. № 1. P. 170.
13. Townsend L., Dyer A.H., Dunne J. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PLoS ONE. 2020. Vol. 15. № 11. P. e0240784.
14. Афанасьев В.В., Пугачева Е.Л., Баранцевич Е.Р. и др. Эффективность нейротиопротекторов метаболической и медиаторной групп и их комбинаций при астеническом синдроме // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 60–66.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актовегин® от 05.04.17, регистрационный номер П N014635/03.
16. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Нервные болезни. 2013. № 3. С. 16–21.
17. Борискина Л.М. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга // Нервно-мышечные болезни. 2015. Т. 5. № 4. С. 25–31.
18. Сметнева Н.С., Голобородова И.В., Попкова А.М. и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общеврачебной практике // РМЖ. 2018. Т. 26. № 7. С. 15–22.
19. Танашиян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. и др. Мультиmodalный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 12. С. 61–67.
20. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 9), утвержденные Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.
21. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
22. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 34–39.
23. Machhi J., Herskovitz J., Sena A.M. et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections // J. Neuroimmune Pharmacol. 2020. Vol. 15. № 3. P. 359–386.
24. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular. Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
25. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
26. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.

Actovegin in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients After COVID-19 (Clinical Experience)

V.S. Krasnov, PhD

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vladimir S. Krasnov, krasnov_volod@mail.ru

Purpose – to analyze own experience of using Actovegin in the treatment of cognitive impairment in patients after COVID-19.

Material and methods. A retrospective analysis of the neuropsychological testing results according to Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Asthenic scale in patients with moderate cognitive impairment after COVID-19 was carried out before and after therapy by Actovegin. The duration of therapy was 6 weeks at a dose of 200 mg (1 tablet) 3 times a day by mouth. The Mann-Whitney test was used for comparing the results of neuropsychological testing. Spearman's test was used for correlation analysis.

Results. The data of 10 patients (6 men and 4 women) were analyzed. The age was 62.5 [59.5; 64.8] years. The increase in the score according to the MoCA scale was revealed after therapy by Actovegin ($p < 0.05$): 24 [23; 24] points – before therapy, 26 [25; 26] points – after therapy. The decrease in the number of patients with a score of less than 26 was found: 10 (100%) – before treatment, 4 (40%) – after treatment. The decrease in the severity of asthenia according to Asthenic scale was revealed after therapy by Actovegin ($p < 0.05$): 80.5 [78; 86.5] – before therapy, 74.5 [74; 82.3] – after therapy. The decrease in the number of patients with moderate asthenia was found: 10 (100%) – before treatment, 3 (30%) – after treatment. No correlations were found between the results on the above scales.

Conclusions. The revealed trends to decrease in the severity of cognitive impairment and asthenia in patients after COVID-19 after therapy by Actovegin allow to recommend further study of this issue. It is advisable to develop and conduct further studies to study the effect of Actovegin both on impaired cognitive functions after COVID-19 and on asthenic syndrome.

Key words: cognitive impairment, asthenia, novel coronavirus disease, Actovegin



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ»

25 – 26 мая 2021 года

Санкт-Петербург

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА.
ТЕРАПИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ».**

Формат мероприятия

В связи с нестабильной эпидемиологической ситуацией, связанной с распространением коронавирусной инфекции, конференция будет проводиться **в онлайн-формате.**

Организаторы

- Российская академия наук
- Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
- Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ
- Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ
- ФГБНУ Научный центр неврологии
- Федеральный центр мозга и нейротехнологий МЗ РФ
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов СПб и ЛО
- Российский комитет исследователей рассеянного склероза
- Межкрупные отделения рассеянного склероза города Москвы
- Санкт-Петербургский городской центр РС
- Комитет по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
- ООО «Семинары, конференции и форумы»

Координатор конференции **И. Д. Столяров**, профессор

Основные направления программы

- Рассеянный склероз и демиелинизирующие процессы – от молекулы до больного (мозговые механизмы, микробиота, инвалидизация, двигательные нарушения)
- Новые возможности диагностики и лечения РС
- Особенности использования ПИТРС в России, клинические исследования, рутинная практика
- Вопросы оптимизации терапии, назначения и переключения ПИТРС
- Ведение пациентов в условиях пандемии коронавирусной инфекции
- Сложные клинические случаи – алгоритмы решения
- Этические вопросы проведения научных клинических исследований
- Актуальные вопросы деятельности общественных организаций исследователей, врачей и пациентов с РС

Подробную информацию о вариантах и условиях участия вы можете найти на сайте: www.scaf-spb.ru

ОРГКОМИТЕТ

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9
www.ihb.spb.ru, www.rscleros.ru

ОРГКОМИТЕТ – СЕРВИС-АГЕНТ

ООО «Семинары, конференции и форумы»
Телефоны: +7 (812) 943–36–62, +7 (812) 339–89–70
E-mail: conference@scaf-spb.ru
Сайт: www.scaf-spb.ru

Реклама

Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте

В.В. Захаров, д.м.н., проф., В.В. Гринюк, С.К. Межмиддинова,
К.Б. Слепцова

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

Для цитирования: Захаров В.В., Гринюк В.В., Межмиддинова С.К., Слепцова К.Б. Коморбидность депрессии и хронического болевого синдрома в пожилом возрасте // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-14-20

Свыше 5% лиц старше 60 лет имеют хронический болевой синдром какой-либо локализации. Как известно, одним из важных факторов риска хронизации боли является коморбидная депрессия. Риск развития депрессии также возрастает в пожилом возрасте. Согласно гипотезе сосудистой депрессии, депрессия у лиц старшего возраста может иметь органическую природу, обусловленную острым или хроническим цереброваскулярным заболеванием. Поэтому представляется целесообразным дальнейшее изучение взаимосвязи между базисными сосудистыми заболеваниями, структурным поражением головного мозга, эмоциональными расстройствами и хронизацией болевого синдрома. В лечении пациентов позднего возраста с депрессией приоритетными считаются препараты без выраженного холинолитического эффекта. К настоящему времени накоплен опыт использования атипичного антидепрессанта с плейотропным эффектом тразодона.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сосудистая депрессия, депрессия позднего возраста, хронический болевой синдром, лечение депрессии, тразодон

Хронический болевой синдром (ХБС) – одно из наиболее распространенных патологических состояний, с которыми сталкиваются медицинские работники. По данным американских исследований, экономические потери, связанные с болевым синдромом, в США составляют 560–635 млрд долларов в год. Эта сумма включает расходы на здравоохранение, а также затраты, связанные со снижением производительности труда и невыходом на работу. При этом прямые затраты на лечение хронической боли составляют

47 млрд долларов, из них 36 млрд связаны с лечением хронической боли в спине [1].

Согласно академическому определению, боль, которая сохраняется дольше, чем разумное ожидаемое время заживления поврежденных тканей, признается хронической. В повседневной практике боль считается хронической, если она сохраняется в течение трех месяцев и более [2, 3]. В европейских странах 19% всех обратившихся к врачам пациентов страдают хронической болью [4]. В России, в соответствии с результатами различных эпи-

демиологических исследований, распространенность болевого синдрома у взрослого населения варьируется от 13,8 до 56,7% [5].

Распространенность хронической боли с возрастом увеличивается. По данным Национального центра статистики здравоохранения США, среди 20–40-летних этот показатель составляет 12,3%, в группе 45–64 лет – 17,5%, старше 65 лет – 14,9% [6]. В Норвегии среди лиц в возрасте 18–39 лет распространенность хронической боли достигает 19,2%, в возрасте 40–59 лет – 27,5%, 60–81 год – 31,2% [7]. По данным О.С. Левина, к 60 годам около 20% людей страдают хронической болью в различных отделах позвоночника, а к 75 годам этот показатель достигает 50% у мужчин и до 90% у женщин [8].

Факторы риска хронизации боли

Согласно результатам многочисленных исследований, в хронизации болевого синдрома большую роль играют психосоциальные факторы, такие как:

- ограниченная мобильность;
- одиночество;
- страх смерти;
- выход на пенсию;
- финансовые трудности;
- смерть друзей и близких;
- вдовство или развод;
- хронические заболевания;
- депрессия [9].

Следует отметить, что многие из перечисленных факторов ассоциируются с более старшим возрастом, что может объяснять тенденцию к увеличению распространенности ХБС в старших возрастных группах. Большинство психосоциальных факторов риска хронизации боли относятся к потенциально модифицируемым и соответственно могут служить мишенью при проведении профилактики или лечения пациентов с ХБС.

Как уже отмечалось, важным фактором риска хронизации боли является наличие депрессии до возникновения болевого синдрома.

P.V. Polatin и соавт. исследовали нервно-психический статус 200 пациентов с люмбагией с помощью диагностических критериев DSM-III-R. У 77% пациентов выявлены психические расстройства в анамнезе, у 59% – на момент проведения обследования [10]. Во время осмотра чаще регистрировались депрессия, злоупотребление алкоголем или наркотиками и расстройства тревожного спектра. В анамнезе у обследованных пациентов, как правило, имели место эпизоды депрессии, расстройства тревожного спектра, алкогольная или наркотическая зависимость.

По данным других авторов, коморбидность ХБС и депрессии у пожилых пациентов достигает 40–60% [11–13].

Таким образом, распространенность нервно-психических расстройств среди пациентов с болевым синдромом существенно выше, чем в популяции в целом.

Для депрессии характерно снижение концентрации серотонина и норадреналина в головном мозге. В то же время нисходящие норадренергические и серотонинергические пути являются частью антиноцицептивных систем и активно включены в контроль боли [14]. Недостаточность нисходящих противоболовых систем – один из важных механизмов формирования хронической боли. Поэтому связь депрессии и хронической боли можно объяснить общностью нейрохимических изменений при таких состояниях. В свою

очередь ХБС способен увеличить вероятность развития большой депрессии в девять раз [15].

Распространенность депрессии в пожилом возрасте

В систематическом обзоре A. Varua и соавт. проанализированы результаты эпидемиологических исследований распространенности депрессии среди лиц старше 60 лет. В анализ вошли публикации исследователей из Азии, Европы, Австралии, Северной Америки и Южной Америки. Общее количество участников исследований – 487 275. Распространенность депрессии составила от 4,7 до 16,1%, средний показатель – 10,3% [16].

В метаанализ J.R.M. Copeland и соавт. были включены 44 исследования, проведенные в девяти европейских центрах. Общее число участников – 13 808 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Распространенность депрессии составила 14,1% среди женщин и 8,1% – среди мужчин. Однако распространенность отдельных депрессивных симптомов была существенно выше. Например, снижение настроения отмечали от 26 до 40% опрошенных, нарушения сна – от 15 до 60% [17].

Согласно данным российского исследования КОМПАС, риск возникновения депрессии возрастает в 1,4 раза каждые десять лет жизни [18]. При этом не исключена взаимосвязь между риском развития депрессии и наличием умеренных когнитивных нарушений. Так, в исследовании M. Polyakova и соавт. депрессия зарегистрирована у 20% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и лишь у 10,3% пациентов без них [19].

Z. Ismail и соавт. проанализировали результаты 57 работ, выполненных в период с 2001 по 2015 г., изложенные в 255 публикациях. В общей сложности были обобщены результаты исследований с участием 20 892 пациентов. Средний показатель распространенности депрессии на фоне умеренных когнитивных нарушений варьировался от 25 до 40% в зависимости от дизайна исследования и в среднем составил 32% [20].

Гипотеза сосудистой депрессии

Предполагается, что депрессия в пожилом возрасте может иметь органическую природу, связанную с сосудистыми или нейродегенеративными заболеваниями головного мозга. Существует статистическая связь между наличием артериальной гипертензии и риском развития депрессии. Так, распространенность депрессии среди пациентов с артериальной гипертензией выше, чем среди сверстников без артериальной гипертензии, – 60% [21].

В исследовании T.T. Van Sloten и соавт. участвовали 1949 пациентов (средний возраст – 74,6 года) с гипертонической болезнью, без деменции и депрессии. Спустя пять лет наблюдения депрессия была диагностирована у 10,1% пациентов [22].

Принято считать, что артериальная гипертензия – наиболее сильный фактор риска развития церебральной микроангиопатии. По данным A.M. Pavlovic и соавт., у 39,8% пациентов (117 из 294) с микроангиопатией в течение 3–5 лет развивается депрессия [23]. Н.В. Ларева и Т.В. Валова показали, что распространенность эмоционально-поведенческих нарушений зависит от стадии гипертонической болезни. В проведенном ими исследовании участвовало 120 пациентов с артериальной гипертензией разной стадии. Расстройства тревожного спектра выявлены у 40% пациентов с артериальной гипертензией стадий I и II и 80% пациентов со стадией III. Распространенность клинически выраженной депрессии у пациентов с артериальной гипертензией стадии I составила 30–80%, у пациентов со стадией II – 40–75%, со стадией III – 60–100%. На риск развития депрессии тяжесть артериальной гипертензии влияла в большей степени, чем пол или возраст пациентов [24].

По данным M.B. Кирухиной, у пациентов с гипертонической болезнью в структуре психопатологических синдромов преобладают депрессивные нарушения (55,8%), тревожный (15,8%), ипохондрический (12,5%), истерический (10,8%)

и обсессивно-фобический (5%) синдромы [25]. Впервые концепцию сосудистой депрессии предложили K.R. Krishnan и G.S. Alexopoulos в 1997 г. Обсуждаются различные подходы к диагностике сосудистой депрессии. По мнению K.R. Krishnan, сосудистая депрессия – это аффективные нарушения, которые возникли у пациента без подобных нарушений в анамнезе, впервые дебютируют в зрелом или пожилом возрасте и сочетаются с сосудистой лейкоэнцефалопатией по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга [26]. G.S. Alexopoulos предположил, что для постановки диагноза сосудистой депрессии принципиальное значение имеют наличие базисного сосудистого заболевания и характерные клинические особенности: когнитивные нарушения,

двигательная и психическая замедленность, снижение мотивации, недостаточность концентрации внимания при мягко выраженных подавленности или тоске [27]. K.R. Krishnan и D.C. Steffens разработали диагностические критерии сосудистой депрессии [28]. Считается, что цереброваскулярная патология ответственна более чем за 50% случаев депрессии у стационарных и амбулаторных пациентов пожилого возраста [29]. По данным M.L. Bruce и соавт., среди эпизодов депрессии, впервые возникших у пациентов старше 65 лет, к сосудистым относятся до 71% [30]. Принято считать, что сосудистая депрессия вызывается поражением белого вещества, в том числе специфических проводящих путей, циркуляция возбуждения в которых участвует в управлении

поведением и эмоциями. К таким структурам относятся левый верхний продольный пучок, проекционные пути поясной извилины, проекционные волокна лобной доли к мозолистому телу, связи лобной коры с лимбической системой [31]. Поражение как глубоких, так и более поверхностных отделов белого вещества увеличивает риск возникновения депрессивных симптомов [32]. При этом прослеживается связь между объемом поражения белого вещества головного мозга и риском развития депрессии [33]. J.H. Park и соавт. проанализировали истории болезней 783 пациентов. Лейкоэнцефалопатия (2-я и 3-я степень по шкале Фазекас) увеличивает вероятность развития депрессии в 8,1 раза [34]. Поражение серого вещества головного мозга также увеличивает вероятность развития депрессии [35]. Критическую роль в развитии сосудистой депрессии играет дисфункция фронто-стриарно-лимбической системы и орбитомедиальной префронтальной коры. Индикатором поражения фронто-стриарно-лимбической системы и орбитомедиальной префронтальной коры служит уменьшение объема орбитофронтальной коры с двух сторон, медиальной лобной коры, подмозолистой извилины гиппокампа, парагиппокампальной извилины, амигдалы, островка, передней поясной извилины, истончение и уменьшение в объеме лентиформных ядер [36–39]. Согласно данным R.H. Wu и соавт., независимым фактором развития сосудистой депрессии являются немые инфаркты в базальных ганглиях [40].

NB

Диагностические критерии сосудистой депрессии, предложенные D.C. Steffens и K.R. Krishnan

- A. Большой депрессивный эпизод, который происходит у пациента:
- ✓ с клинически явной или подтвержденной нейровизуализацией цереброваскулярной болезнью или
 - ✓ при наличии когнитивных нарушений.
- B1. Клиническая манифестация после перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атаки или наличие очаговых неврологических симптомов (повышение глубоких сухожильных рефлексов, рефлекс Бабинского, псевдобульбарный синдром, нарушение ходьбы, слабость в конечностях).
- B2. Нейровизуализация выявляет гиперинтенсивные очаги в белом или сером веществе головного мозга (2–3-я степень по шкале Фазекас или наличие очагов повреждения головного мозга более 5 мм в диаметре неровной формы), сливные очаги поражения белого вещества головного мозга, кортикальные или субкортикальные инфаркты.
- B3. Когнитивные нарушения начинаются с нарушения управляющих функций (целеполагание, планирование и контроль), памяти или темпа познавательной деятельности.
- Симптомы, поддерживающие диагноз:
- ✓ дебют депрессии после 50 лет или дебют депрессии у пациента до 50 лет после сосудистого события;
 - ✓ заметное снижение интереса к жизни или удовольствия, получаемого от жизни;
 - ✓ психомоторная заторможенность;
 - ✓ отсутствие депрессии у родственников;
 - ✓ заметное снижение самообслуживания в повседневной жизни.

Артериальная гипертензия, сосудистая депрессия и хроническая боль

Возможно, развитие сосудистой депрессии частично объясняет более высокую распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с хронической неспецифической болью в спине по сравнению с популяцией в целом. О частой ассоциации хронической боли и артериальной гипертензии свидетельствует работа

S. Bruehl и соавт. [41]. В данном исследовании участвовали 300 пациентов с ХБС и 300 здоровых добровольцев, сопоставимых по половозрастным характеристикам. Оказалось, что у пациентов с ХБС артериальная гипертензия встречается почти в два раза чаще (39%), чем у пациентов без ХБС (21%). При этом сочетание артериальной гипертензии и хронической боли у женщин регистрировалось несколько чаще, чем у мужчин, – 41,2 и 35,6% соответственно [41]. Впрочем, возможно и другое объяснение статистической взаимосвязи артериальной гипертензии и ХБС: боль через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может способствовать повышению уровня артериального давления.

Таким образом, гипертоническая болезнь предрасполагает к развитию депрессии, риск и выраженность которой соответствуют тяжести гипертонической болезни. Депрессия сопровождается уменьшением активности серотонинергической, норадренергической и дофаминергической церебральных систем, играющих важную роль в центральной регуляции восприятия боли. В свою очередь недостаточность центральных противобольных систем рассма-

тривается как значимый фактор риска хронизации боли [42]. Поэтому артериальная гипертензия опосредованно, через сосудистую депрессию, может предрасполагать к формированию ХБС различной локализации. Необходимы дальнейшие исследования распространенности, клинических особенностей и подходов к терапии болевых синдромов у пациентов с артериальной гипертензией.

Лечение депрессии пожилого возраста

При лечении пациентов пожилого возраста с депрессией первостепенное значение имеют вопросы безопасности и переносимости используемых лекарственных средств. Как известно, классические антидепрессанты, такие как трициклические препараты, обладают достаточно сильным холинолитическим эффектом и, следовательно, способны вызывать или усугублять имеющиеся когнитивные, поведенческие и психотические расстройства. Холинолитический эффект лежит в основе тахикардии и увеличения риска кардиальных аритмий, вызывает сухость во рту [43]. Поэтому пожилым пациентам следует назначать более селективные препараты, которые не оказывают негативно-

го влияния на ацетилхолинергическую систему. В отличие от лиц молодого и среднего возраста пожилые пациенты должны получать антидепрессивные препараты в меньших дозах.

Благоприятный профиль безопасности и переносимости и почти полное отсутствие холинолитического эффекта делают чрезвычайно привлекательным для использования у пожилых пациентов тразодон (Триттико) [44]. По механизму действия тразодон является мультимодальным антидепрессантом, то есть одновременно воздействует на обратный захват моноаминов и их рецепторы. В нижнем диапазоне суточных доз (до 100 мг/сут) тразодон проявляет преимущественно седативные и анксиолитические свойства, связанные с блокадой 5-НТ₂A ($K_i = 35,8$ нМ), альфа-1- и Н₁-рецепторов. В среднем диапазоне суточных доз (150–300 мг/сут) анксиолитические и антидепрессивные эффекты тразодона, по-видимому, определяются его способностью выступать в роли частичного или даже полного агониста ($E_{max} = 95\%$) 5-НТ₁A- ($K_i = 118$ нМ) и антагониста альфа-2С- ($K_i = 155$ нМ) и 5-НТ₂С-рецепторов ($K_i = 223,9$ нМ). В верхнем диапазоне суточных доз (450–600 мг/сут) дополнительное

Тразодон в лечении депрессии

Автор, год исследования, ссылка	Дизайн исследования	Количество пациентов, абс.	Конечные точки	Результат
Beasley C.M.Jr. et al., 1991 [48]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 250 мг/сут в сравнении с флуоксетином 20 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	126	Шкала Гамильтона Шкала клинического впечатления Нейропсихологические тесты	Сопоставимая эффективность
Cunningham L.A. et al., 1994 [49]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 50–300 мг/сут в сравнении с венлафаксином 25–150 мг/сут или плацебо Длительность лечения – 12 месяцев	220	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Достоверное преимущество перед плацебо, сопоставимая эффективность тразодона и венлафаксина
Kasper S. et al., 2005 [50]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с пароксетином 10–20 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	108	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Сопоставимая эффективность
Munizza C. et al., 2006 [51]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с сертралином 50–100 мг/сут Длительность лечения – 6 недель	122	Шкала Гамильтона Шкала Монтгомери – Асберга Шкала клинического впечатления	Сопоставимая эффективность
Sheehan D.V. et al., 2009 [52]	Рандомизированное двойное слепое Тразодон 150–450 мг/сут в сравнении с плацебо Длительность лечения – 6 недель	412	Шкала Гамильтона Шкала клинического впечатления	Достоверное преимущество перед плацебо

значение, очевидно, приобретает способность тразодона ингибировать SERT ($K_i = 367,3 \text{ нМ}$), осуществляющий обратный захват серотонина [45–47].

Клиническая эффективность тразодона убедительно доказана в ряде рандомизированных клинических исследований у пациентов с диагнозом «большое депрессивное расстройство» в соответствии с международными классификациями. При этом эффективность тразодона по анализируемым показателям превосходила таковую плацебо, а в прямых сравнительных исследованиях была сопоставима с эффективностью других современных антидепрессантов, таких как сертралин, пароксетин, флуоксетин, венлафаксин и др. (таблица) [48–53].

Отдельно изучалась эффективность тразодона у пациентов пожилого возраста с депрессией. Показано, что и тразодон в лекарственной форме с замедленным высвобождением, и традиционный препарат эффективно купируют депрессию позднего возраста с минимальным числом нежелательных явлений [54]. По антидепрессивному эффекту у лиц пожилого возраста тразодон не уступает

амитриптилину и флуоксетину [55, 56]. В то же время при использовании флуоксетина достоверно чаще регистрируются психомоторное возбуждение, усиление тревоги и расстройства сна [56]. По сравнению с амитриптилином тразодон более безопасен в отношении мнестических и психомоторных функций, а также сердечно-сосудистой системы [43].

Особый интерес для клиницистов представляет опыт использования тразодона у пациентов с поведенческими расстройствами на фоне деменции. Показано, что тразодон в дозе 50–200 мг/сут способствует значительному регрессу тревожного возбуждения у пациентов с болезнью Альцгеймера. При этом эффективность тразодона не уступает таковой галоперидола в дозе 1–5 мг/сут [57].

О положительном влиянии тразодона на поведенческие симптомы деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера сообщают также D. Houligan и соавт. [58].

У пациентов с лобно-височной дегенерацией использование тразодона способствует регрессу раздражительности, тревожного возбуждения, депрессии и расстройств пищевого поведения [59].

Ожидаемые клинические эффекты тразодона зависят от используемых доз. Так, в дозе 50–150 мг препарат оказывает преимущественно анксиолитический и седативный, а в дозе 150–450 мг – выраженный антидепрессивный эффект. Лечение начинают с дозы 50–100 мг/сут и увеличивают на 50 мг каждые 3–6 дней. Тразодон назначают в три приема, при этом максимальную дозу следует назначать на ночь или во второй половине дня. Максимальная разовая доза не должна превышать 150 мг. Пожилым пациентам нежелательно назначать тразодон в дозе свыше 450 мг/сут, в то время как молодым пациентам в ряде случаев дозу можно увеличить до 600 мг/сут.

Таким образом, антидепрессанты с минимальным холинолитическим воздействием эффективно купируют депрессивные расстройства у пациентов пожилого возраста, не вызывая дополнительного усиления когнитивных или поведенческих симптомов.

Необходимы дальнейшие исследования терапии антидепрессантами в отношении коморбидного ХБС у пациентов с депрессией позднего возраста. *

Литература

1. Gaskin D.J., Richard P. Relieving pain in America. A Blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
2. Singh M.K., Kishner S. Chronic pain syndrome // *www.e-medicine.com*.
3. Баринов А.Н., Яхно Н.Н. Лечение невропатической боли // РМЖ. 2003. № 25. С. 14–19.
4. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов // Боль. 2003. № 1 (1). С. 38–43.
5. Павленко С.С., Тов Н.Л. Исследование распространенности основных видов хронических болевых синдромов среди населения Новосибирска // Боль. 2003. № 1 (1). С. 13–16.
6. Ross M.M., Crook J. Elderly recipients of home nursing services: pain, disability and functional competence // *J. Adv. Nurs.* 1998. Vol. 27. № 6. P. 1117–1126.
7. Rustoen T., Wahl A.K., Hanestad B.R. et al. Age and the experience of chronic pain: differences in health and quality of life among younger, middle-aged, and older adults // *Clin. J. Pain.* 2005. Vol. 21. № 6. P. 513–523.
8. Левин О.С. Депрессия и деменция у пожилых пациентов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 4. С. 39–45.
9. Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology – where do lifestyle factors fit in? // *Pain.* 2013. Vol. 7. № 4. P. 209–217.
10. Polatin P., Bevers K., Gatchel R.J. Pharmacological treatment of depression in geriatric chronic pain patients: a biopsychosocial approach integrating functional restoration // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 10. № 9. P. 957–963.
11. Gatchel R.J. Comorbidity of chronic mental and physical health disorders: the biopsychosocial perspective // *Am. Psychologist.* 2004. Vol. 59. № 8. P. 792–805.

12. *Polatin P.B., Kinney R.K., Gatchel R.J. et al.* Psychiatric illness and chronic low back pain // *Spine*. 1993. Vol. 18. № 1. P. 66–71.
13. *Вознесенская Т.Г.* Хроническая боль и депрессия // *Фарматека*. 2008. № 6 (160). С. 10–15.
14. *Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л.* Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. № 9. С. 54–58.
15. *Neugebauer V., Galhardo V., Maione S., Mackey S.C.* Forebrain pain mechanisms // *Brain Res. Rev.* 2009. Vol. 60. № 1. P. 226–242.
16. *Barua A., Ghosh M.K., Kar N., Basilio M.A.* Prevalence of depressive disorders in the elderly // *Ann. Saudi Med.* 2011. Vol. 31. № 6. P. 620–624.
17. *Copeland J.R.M., Beekman A.T.F., Braam A.W. et al.* Depression among older people in Europe: the EURODEP studies // *World Psychiatry*. 2004. Vol. 3. № 1. P. 45–49.
18. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // *Кардиология*. 2004. Т. 44. № 1. С. 48–54.
19. *Polyakova M., Sonnabend N., Sander C. et al.* Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review // *J. Affect. Disord.* 2014.
20. *Ismail Z., Elbayoumi H., Fischer C.E. et al.* Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *JAMA. Psychiatry*. 2017. Vol. 74. № 1. P. 58–67.
21. *Козлова О.А.* Патогенетическая взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2003.
22. *Van Sloten T.T., Sigurdsson S., van Buchem M.A. et al.* Cerebral small vessel disease is associated with a higher incidence of depressive symptoms in a general elderly population: the AGES-Reykjavik study // *Am. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 172. № 6. P. 570–578.
23. *Pavlovic A.M., Pekmezovic T., Trajkovic J.Z. et al.* Baseline characteristic of patients presenting with lacunar stroke and cerebral small vessel disease may predict future development of depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2015. Vol. 31. № 1. P. 58–65.
24. *Ларева Н.В., Валова Т.В.* Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. Т. 117. № 2. С. 53–56.
25. *Кирюхина М.В.* Психические расстройства у больных артериальной гипертензией и их психотерапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2006.
26. *Krishnan K.R., Hays J.C., Blazer D.G.* MRI-defined vascular depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. № 4. P. 497–501.
27. *Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. et al.* Clinically defined vascular depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 1997. Vol. 154. № 4. P. 562–565.
28. *Steffens D.C., Krishnan K.R.R.* Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implication for classification and future directions // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 43. № 10. P. 705–712.
29. *Brodsky H., Luscombe G., Parker G. et al.* Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology // *J. Affect. Disord.* 2001. Vol. 66. № 2–3. P. 225–236.
30. *Bruce M.L., McAvay G.J., Raue P.J. et al.* Major depression in elderly home health care patients // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. № 8. P. 1367–1374.
31. *Taylor W.D., Zhao Z., Ashley-Koch A. et al.* Fiber tract-specific white matter lesion severity findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype // *Hum. Brain Mapp.* 2013. Vol. 34. № 2. P. 295–303.
32. *Godin O., Dufouil C., Maillard P. et al.* White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study // *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 63. № 7. P. 663–669.
33. *Wen M.C., Steffens D.C., Chen M.-K., Zainal N.H.* Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 29. № 12. P. 1173–1184.
34. *Park J.H., Lee S.B., Lee J.J. et al.* Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders // *Affect. Disord.* 2015. Vol. 180. P. 200–206.
35. *Disabato B.M., Morris C., Hranilovich J. et al.* Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. Vol. 22. P. 1039–1046.
36. *Ribeiz S.R., Duran F., Oliveira M.C. et al.* Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: a cross-sectional and prospective study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. P. e80049.
37. *Du M., Liu J., Chen Z. et al.* Brain grey matter volume alterations in late-life depression // *J. Psychiatry Neurosci.* 2014. Vol. 39. № 6. P. 397–406.
38. *Jayaweera H.K., Hickie I.B., Duffy S.L. et al.* Mild cognitive impairment subtypes in older people with depressive symptoms: relationship with clinical variables and hippocampal change // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 174–183.
39. *Harada K., Matsuo K., Nakashima M. et al.* Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 204. P. 112–119.
40. *Wu R.H., Li Q., Tan Y. et al.* Depression in silent lacunar infarction: a cross-sectional study of its association with location of silent lacunar infarction and vascular risk factors // *Neurol. Sci.* 2014. Vol. 35. № 10. P. 1553–1559.

41. Bruehl S., Chung O.Y., Jirjis J.N., Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients // Clin. J. Pain. 2005. Vol. 21. № 2. P. 147–153.
42. Яхно Н.Н. Неврология боли // Российский журнал боли. 2013. № 2 (39). С. 3–5.
43. Branconnier R.J., Cole J.O. Effects of acute administration of trazodone and amitriptyline on cognition, cardiovascular system and salivation in the normal geriatric patients // J. Clin. Psychopharmacology. 1981. Vol. 1. № 6. Suppl. P. 82S–88S.
44. Fagiolini A., Comandini A., Dell'Osso M.C., Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. 2012. Vol. 26. № 12. P. 1033–1049.
45. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]GTPγS binding // J. Psychopharmacol. 2005. Vol. 19. № 3. P. 235–241.
46. Беккер А., Быков Ю.В. Триттико (тразодон) – уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2018. Т. 20. № 3–4. С. 51–62.
47. Settimo L., Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets // J. Psychopharmacology. 2018. Vol. 32. № 1. P. 96–104.
48. Beasley C.M.Jr., Dornseif B.E., Pultz J.A. et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects // J. Clin. Psychiatry. 1991. Vol. 52. № 7. P. 294–299.
49. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S. et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression // J. Clin. Psychopharmacol. 1994. Vol. 14. № 2. P. 99–106.
50. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 8. P. 1139–1146.
51. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 9. P. 1703–1713.
52. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Psychiatry (Edgmont.). 2009. Vol. 6. № 5. P. 20–33.
53. Sheehan D.V., Rozova A., Gossen E.R., Gibertini M. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder // Psychopharmacol. Bull. 2009. Vol. 42. № 4. P. 5–22.
54. Bayer A.J., Pathy M.S., Cameron A. et al. A comparative study of conventional and controlled-release formulations of trazodone in elderly depressed patients // Clin. Neuropharmacol. 1989. Vol. 12. Suppl. 1. P. S50–S55.
55. Altamura A.C., Mauri M.C., Rudas N. et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial // Clin. Neuropharmacol. 1989. Vol. 12. Suppl. 1. P. S25–S33.
56. Falk W.E., Rosenbaum J.F., Otto M.W. et al. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1989. Vol. 2. № 4. P. 208–214.
57. Sultzer D.L., Gray K.F., Gunai I. et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1997. Vol. 5. № 1. P. 60–69.
58. Houligan D.J., Mulsant B.H., Sweet R.A. et al. A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complication of dementia // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1994. Vol. 2. № 1. P. 78–85.
59. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. Vol. 17. № 4. P. 355–359.

Comorbidity of Depression and Chronic Pain Syndrome in Elderly Patients

V.V. Zakharov, PhD, Prof., V.V. Grinyuk, S.K. Mezhmiddinova, K.B. Sleptsova

Department of Neural Diseases and Neurosurgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

More than 55% persons aged 60 and older suffer from chronic pain syndromes of any location. It's well known that coexistent depression is one of the important risk factors for chronic pain. In old age the risk of depression is increased also. According 'vascular depression' hypothesis, depression in the late life can be of organic origin linked with acute or chronic cerebral vascular disease. Further studies of relations between basic vascular disorders, organic brain lesion, emotional state and chronization of pain is needed. In treatment of late life depression, medications without prominent anticholinergic effects are preferred. Existent data on trazodone experience in late life depression is of a particular practical interest.

Key words: *hypertension, vascular depression, late life depression, chronic pain syndrome, depression treatment, trazodone*

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

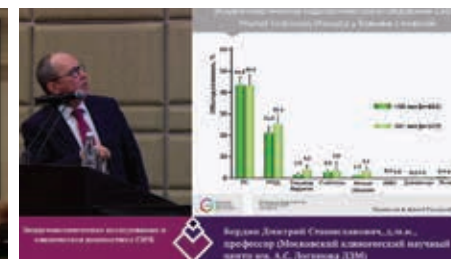


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂

О.Е. Зиновьева, д.м.н., проф.¹, А.Ю. Емельянова², А.И. Кожев¹,
А.А. Ольховская¹, М.Д. Николаев¹

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevalga@yandex.ru

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю., Кожев А.И. и др. Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 22–28.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28

На основании анализа отечественной и зарубежной литературы рассматриваются распространенность в популяции и причины развития дефицита витамина В₁₂, патогенетические механизмы и клинические проявления патологии нервной системы, обусловленной таким дефицитом. Проанализированы наиболее информативные методы диагностики и схемы лечения неврологических расстройств при дефиците витамина В₁₂.

Ключевые слова: витамин В₁₂, дефицитарные состояния, фуникулярный миелоз, энцефалопатия, деменция, гипергомоцистеинемия, диагностика, лечение

Витамин В₁₂ – водорастворимый витамин, который в природе вырабатывается микроорганизмами, а в организме человека не синтезируется. Средняя суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2,4 мкг для мужчин и небеременных женщин, 2,6 мкг для беременных, 2,8 мкг – для кормящих [1]. Основным источником витамина В₁₂ – белки животного происхождения (мясо, печень, почки, рыба, молочные продукты, яичные желтки). Запасы витамина В₁₂ в организме взрослого человека составляют примерно 2000–5000 мкг. Витамин В₁₂ депонируется в основном в печени (1 мкг в 1 г ткани печени), в меньшем количестве – в почках и скелетных мышцах. В₁₂ выделяется с желчью и калом, в сутки теряется 0,1% общего количества депонированного витамина. Существует кишечно-печеночный кругооборот витамина В₁₂ – около 3/4 выделенного с желчью витамина вновь реабсорбируется в кишечнике через систему воротной вены печени (энтерогапатическая циркуляция). Этим объясняется развитие клинических проявлений дефицита В₁₂ через

1–3 года после полного прекращения его поступления в организм [2]. В продуктах питания В₁₂ обычно содержится в форме кофермента дезоксиаденозилкобаламина или метилкобаламина и связан с белками. На первом этапе метаболизма витамина В₁₂ происходит его протеолиз в желудке при низком рН, в результате чего он высвобождается из пищевого белка и связывается с белком R желудочного сока. Parietalные клетки желудка вырабатывают внутренний фактор Касла – гликопротеид, который вместе с белковым комплексом «кобаламин – R» поступает в двенадцатиперстную кишку. Комплекс внутреннего фактора Касла и кобаламина в подвздошной кишке связывается с рецепторами внутреннего фактора кобаламина, расположенными на микроворсинках клеток слизистой оболочки подвздошной кишки. При нейтральном рН и в присутствии ионов кальция комплекс «кобаламин – фактор Касла» распадается, кобаламин попадает в энтероцит, переносится на транскобаламин II (голотранскобаламин) и в комплексе с ним попадает в кро-

воток. При наличии большого количества витамина В₁₂ около 1% может проникать в кровь за счет пассивной диффузии [1, 2].

В₁₂ участвует во многих ключевых процессах метаболизма липидов, углеводов и белков, играет центральную роль в гемопоезе. В организме человека витамин В₁₂ служит кофактором для работы двух ферментов – метилмалонил-коэнзим А (CoA)-мутаза в митохондриях и метионинсинтетаза (MeCbl) в цитоплазме. Витамин В₁₂ участвует в синтезе нуклеиновых кислот: связанный с MeCbl, он облегчает удаление метильной группы из метилфолата с образованием гомоцистеина (HCYS), который превращается в метионин. Витамин В₁₂ необходим для клеточного дыхания и поддержания энергии, поскольку задействован в цикле Кребса. В₁₂ участвует в процессах миелинизации и нормального формирования нервной трубки на этапе эмбриогенеза, синтезе нуклеиновых кислот, белковых и липидных структур миелиновой оболочки нервного волокна, холина и нейротрансмиттеров [2, 3].

Причины развития дефицита витамина В₁₂

Причин развития дефицита витамина В₁₂ много. Их можно разделить на несколько групп.

Недостаточное поступление витамина В₁₂ с пищей

К дефициту В₁₂ может привести недостаточное употребление белков животного происхождения в силу раз-

личных причин (пожилой возраст, низкий социальный статус, в частности у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом). Большинство вегетарианцев получают только 0,25–0,5 мкг кобаламина в день. Не случайно распространенность дефицита витамина В₁₂ среди них достигает 40–80% [3].

Нарушение всасывания и метаболизма витамина В₁₂ в желудочно-кишечном тракте

Подобные состояния имеют место у пациентов после операций на желудке или тонком кишечнике, в том числе после бариатрических операций по поводу патологического ожирения, лиц, страдающих атрофическим гастритом (чаще пожилых людей), пациентов с заболеваниями тонкой кишки, недостаточностью поджелудочной железы и синдромом мальабсорбции, целиакией, глистными инвазиями, дивертикулярной болезнью. Дефицит В₁₂ нередко развивается при ожоговой болезни или тяжелых травмах на фоне заместительной почечной терапии, а также при хроническом воздействии токсигенной плесени и микотоксинов (чаще встречаются в поврежденных водой зданиях). К нарушению всасывания и метаболизма витамина В₁₂ могут приводить генетические дефекты, при которых нарушается синтез переносчиков кобаламина [2, 4].

Повышенная потребность в витамине В₁₂. Беременные, кормящие женщины, дети раннего возраста, пациенты с ВИЧ/СПИДом, гемолитической анемией испытывают повышенную потребность в витамине В₁₂. Снижение содержания витамина В₁₂ относится к этиологическим факторам ряда врожденных пороков. Речь прежде всего идет о дефектах формирования нервной трубки. Низкие концентрации витамина В₁₂ (< 148 пмоль/л) в крови беременной считаются фактором риска невынашивания беременности и преждевременных родов [2, 3].

Побочное действие ряда лекарственных препаратов и химических веществ. Развитие дефицита витамина В₁₂ ассоциируется с применением ингибиторов протонной помпы и Н₂-бло-

каторов, снижающих кислотность желудочного сока, метформина, леводопы, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, колхицина, холестирамина, закиси азота [5–7].

Клинические проявления дефицита витамина В₁₂

К основным клиническим проявлениям дефицита витамина В₁₂ относятся мегалобластная анемия и поражение нервной системы, обусловленные демиелинизацией в веществе головного и спинного мозга, а также периферических нервах.

Мегалобластная анемия

Мегалобластная анемия – заболевание, характеризующееся наличием в костном мозге и периферической крови мегалобластов (измененные эритроциты, свойственные эмбриональному типу кроветворения). Частота встречаемости заболевания у взрослых 2:10 000, чаще наблюдается у женщин в возрасте старше 60 лет. Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты – основная причина развития мегалобластной анемии. Классическая пернициозная (злокачественная) анемия чаще встречается у пожилых людей и обусловлена образованием антител к Н⁺, К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка, в результате чего снижаются выработка внутреннего фактора Касла и всасывание витамина В₁₂. При этом четкая корреляция между уровнем витамина В₁₂ в крови, наличием и степенью тяжести анемии отсутствует.

При дефиците В₁₂ фермент метионинсинтетаза становится неактивным, нарушается синтез нуклеиновых кислот, ДНК, в меньшей степени РНК и белка. Сбой в делении клеток приводит к росту клетки без деления, что проявляется макроцитозом. В мазке периферической крови обнаруживаются гиперсегментированные нейтрофилы, «осколки» ядер в эритроцитах (тельца Жолли и кольца Кебота) и гиперхромия эритроцитов. Измененные эритроциты быстро разрушаются ретикулоэндотелиальной системой (экстрамедуллярный гемолиз), что приводит к развитию анемии, тромбоцитопении или панцитопении [2, 8, 9].

В₁₂-дефицитное состояние может стать причиной поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Примерно в 15% случаев неврологические нарушения не сопровождаются характерными гематологическими изменениями [10, 11].

Поражение головного мозга

Разрушение миелина при дефиците витамина В₁₂ происходит в белом веществе головного мозга. При этом имеют место разнообразные клинические проявления энцефалопатии. Во многих случаях дефицит витамина В₁₂ дебютирует психоэмоциональными нарушениями (утомляемость, сонливость, апатия, депрессия, эмоциональная лабильность, агрессивность, зрительные и слуховые галлюцинации, острые психотические реакции). Очаговые изменения белого вещества, обычно выявляемые в лобных и теменных долях головного мозга, мозолистом теле, могут приводить к снижению памяти и нарушению высших мозговых функций вплоть до развития деменции [10, 11]. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, отмечаются у 4–16% пациентов со злокачественной анемией [11]. Среди научных трудов последних лет можно найти множество публикаций, посвященных изучению деменции и потенциальной роли в ее патогенезе гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Деменция, обусловленная дефицитом витамина В₁₂, не имеет специфических клинических проявлений. В большинстве случаев отмечается быстрое прогрессирование когнитивных нарушений с преходящими эпизодами спутанности сознания, деменция сопровождается эмоциональными нарушениями, в основном депрессией. Редко регистрируются стволовые и мозжечковые расстройства [11–13].

В ряде случаев при обследовании пациентов с когнитивными и психическими нарушениями, предположительно развившимися на фоне дефицита витамина В₁₂, в цереброспинальной жидкости регистрируется незначительное увеличение уровня белка. На электроэнцефлограмме может выявляться диффузная медленноволновая активность,

на магнитно-резонансной томограмме – атрофия вещества больших полушарий, очаговые изменения в белом веществе – чаще полушарий, реже ствола головного мозга и мозжечка [11, 14].

Данные о возможной обратимости когнитивных нарушений, связанных с дефицитом витамина B_{12} , различны. В литературе описаны случаи практически полного восстановления когнитивных функций и регресса эмоциональных нарушений (депрессии) при негрубой выраженности дефекта и продолжительности заболевания не более года. Вместе с тем в ряде случаев даже нормализация уровня витамина B_{12} в крови не улучшает когнитивных функций. Как правило, это наблюдается при значительной продолжительности заболевания, наличии нейродегенеративного заболевания (болезнь Альцгеймера и др.) [11, 15].

В настоящее время установлено, что дефицит B_{12} можно считать одним из факторов риска развития острой цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии атеротромботического генеза. Метаболизм витамина B_{12} тесно связан с метаболизмом аминокислоты гомоцистеина. Дефицит B_{12} и фолиевой кислоты является основным фактором риска развития приобретенной гипергомоцистеинемии [16].

За последние годы было проведено множество исследований, результаты которых подтвердили, что гипергомоцистеинемия служит независимым фактором риска венозного тромбоза и ассоциируется с более быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения крупных артерий, а значит, с повышением риска ишемического инсульта [17, 18].

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови выявляются более значительная церебральная атрофия и атрофия гиппокампа [11, 14].

В ряде исследований показано, что гипергомоцистеинемия увеличивает риск развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах данных заболеваний.

В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько патологических процессов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, увеличение нейротоксичности бета-амилоида и апоптоз [11].

В литературе также обсуждается роль дефицита витаминов группы В, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии в патогенезе самой частой болезни движения – болезни Паркинсона.

Согласно результатам исследования LiangShen, уровень витамина B_{12} у пациентов с болезнью Паркинсона достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы. При этом доказательств, что употребление в пищу добавок, содержащих витамин B_{12} и фолиевую кислоту, способно снизить риск развития болезни Паркинсона, не получено. В отношении витамина B_6 имеется противоположная информация: употребление в пищу более высоких концентраций витамина B_6 может ассоциироваться со снижением риска развития болезни Паркинсона. Предполагается, что витамин B_6 снижает подобный риск не за счет влияния на метаболизм гомоцистеина, а за счет уменьшения окислительного стресса. Между тем для проверки этой гипотезы и уточнения патогенетических механизмов протективного эффекта витамина B_6 в отношении риска развития болезни Паркинсона требуются дополнительные исследования.

В ряде исследований показано, что B_{12} ингибирует фибриллогенез альфа-синуклеина и модулирует работу фермента киназы 2 (LRRK2), участвующего в патогенезе болезни Паркинсона [5].

Кроме того, в ряде исследований продемонстрирована высокая частота развития полинейропатического синдрома у пациентов с болезнью Паркинсона. Согласно данным литературы, его частота варьируется от 19 до 55%, в то время как у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полинейропатия развивается только в 8–9% случаев. Поражение периферических нервов при болезни Паркинсона проявляется преимущественно аксональной сенсорно-моторной полинейропатией. Степень

тяжести коррелирует со стадией заболевания по шкале Hoehn – Yahr.

Учитывая приведенные данные о риске развития дефицита витамина B_{12} у пациентов, получающих лечение леводопой, можно предположить, что более высокая распространенность полинейропатии у пациентов с болезнью Паркинсона обусловлена именно дефицитом витамина B_{12} [5].

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (фуникулярный миелоз)

Дефицит витамина B_{12} приводит к поражению вещества спинного мозга с развитием клинической картины фуникулярного миелоза. Поражение миелина связано с токсическим действием метилмалоновой кислоты, образуемой при распаде жирных кислот и некоторых аминокислот. При дефиците витамина B_{12} нарушается работа фермента метилмалонил-КоА-мутаза, разрушающей метилмалоновую кислоту, происходят ее накопление, ацидоз с последующим повреждением миелиновой оболочки и вторичной аксонопатией, главным образом нервных волокон задних столбов и боковых канатиков спинного мозга. Кроме того, демиелинизация может быть обусловлена нарушением синтеза холина, лецитина и сфингомиелина из-за недостатка метионина при дефиците B_{12} , встраиванием в миелиновую оболочку аномальных жирных кислот [2, 19, 20].

Выделяют три формы фуникулярного миелоза: заднестолбовую (в основном поражаются задние канатики), пирамидную (преимущественно поражаются боковые столбы) и комбинированную (сочетанное поражение боковых и задних столбов).

Заболевание может начинаться с появления неспецифических жалоб, обусловленных развитием анемии. Пациенты могут жаловаться на покалывание и изменение цвета языка (ярко-малиновый, «лакированный»). Позже присоединяются парестезии в конечностях в виде ощущения ползания мурашек, покалывания, жжения, более выраженные в пальцах ног, затем двигательные нарушения (преимущественно слабость в ногах) и сенситивная атаксия. Парезы в ногах могут носить спастический,

вялый или смешанный характер в зависимости от степени вовлечения пирамидных путей в боковых канатиках спинного мозга. Верхние конечности поражаются значительно реже и в меньшей степени. Часто встречается симптом Лермитта – ощущение прохождения электрического тока сверху вниз по спине при наклоне головы вперед из-за поражения задних канатиков спинного мозга. Чувствительным и двигательным расстройствам нередко сопутствуют нарушения функций тазовых органов (императивные позывы на мочеиспускание или задержка мочеиспускания).

В литературе описано как медленное, так и быстрое прогрессирование фуникулярного миелоза, при котором в течение двух-трех недель может сформироваться картина поперечного миелита с нижней параплегией и тазовыми расстройствами [2, 20]. Диагноз фуникулярного миелоза не вызывает затруднений при наличии клинической картины поражения задних и боковых канатиков спинного мозга в сочетании с макроцитарной анемией. Но иногда тяжелые неврологические нарушения развиваются и при нормальном уровне гемоглобина и отсутствии гематологических лабораторных изменений. Кроме того, вследствие широкого применения препаратов витаминов группы В фуникулярный миелоз часто протекает с атипичной клинической картиной. Диагноз подтверждается результатами исследования концентрации витамина В₁₂ в крови с выявлением его дефицита, повышением уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в крови, стеральной пункцией с исследованием микроскопической картины костного мозга, а также МРТ, главным образом шейного и грудного отделов позвоночника, в ходе которой выявлен гиперинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных изображениях от задних и боковых столбов спинного мозга [19].

На прогноз заболевания влияет продолжительность периода проявления неврологических симптомов до начала лечения независимо от наличия и тяжести анемии. При начале лечения через несколько недель или месяцев после появления симптомов

поражения спинного мозга можно ожидать значительного улучшения состояния больных или даже полного регресса неврологической симптоматики. На поздних стадиях болезни удается лишь незначительно улучшить или стабилизировать процесс [19, 20].

Поражение периферической нервной системы

Кроме поражения головного и спинного мозга, дефицит витамина В₁₂ часто сопровождается поражением периферической нервной системы, что обычно проявляется дистальной сенсорной полинейропатией. Полинейропатия носит смешанный характер (аксонопатия и миелинопатия). Клиническая картина В₁₂-дефицитной полинейропатии неспецифична: одними из первых возникают парестезии в конечностях (обычно в ногах), затем присоединяются нарушения болевой и температурной чувствительности по типу «перчаток и носков», ослабление вибрационной чувствительности, выпадение ахилловых рефлексов, неустойчивость при ходьбе. Нередко В₁₂-дефицитная полинейропатия сочетается с фуникулярным миелозом.

Примерно в 5% случаев при дефиците витамина В₁₂ наблюдается атрофия зрительных нервов с появлением центральных скотом и снижением остроты зрения. Миоз при сохранных зрачковых реакциях встречается редко. Иногда имеют место нарушения вкуса и обоняния. В ряде случаев поражается вегетативная нервная система, что сопровождается ортостатической гипотензией и обмороками, импотенцией, недержанием кала и мочи, учащенными позывами к мочеиспусканию.

В большинстве случаев для поражения периферической нервной системы характерно медленно прогрессирующее на протяжении недель или месяцев течение [11, 21].

Диагностика дефицита витамина В₁₂

При неврологических заболеваниях, обусловленных дефицитом витамина В₁₂, чрезвычайно важны ранняя диагностика дефицитного состояния и соответственно раннее начало этиотропной и патогенетической терапии. Только при начале лечения

на ранних стадиях неврологический дефицит может быть предотвращен. Как уже отмечалось, диагноз дефицита витамина В₁₂ основан на клинической картине и результатах лабораторного исследования. Некоторые симптомы дефицита витамина В₁₂ можно распознать при внешнем осмотре пациента. Речь идет об акрогипергидрозе, глоссите Хантера («лакированном» языке), стоматите, хейлите, ксеростомии, гипопигментации и витилиго, а также гиперпигментации в местах гибков конечностей, на подошвах и ладонях [2, 22]. При лабораторном обследовании в типичных случаях в общем анализе крови обнаруживаются панцитопения и макроцитарная анемия, а при исследовании пунктата костного мозга – мегалобластное кроветворение. Однако неврологическая симптоматика может опережать развитие мегалобластной анемии и не сопровождаться отклонениями в анализе крови [22, 23].

В последние годы появилась возможность количественного определения уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови. У пациента с клиническими и лабораторными признаками, соответствующими дефициту витамина В₁₂, измерение общего уровня витамина В₁₂ в плазме методом хемилуминесценции считается тестом первой линии. При дефиците витамина В₁₂ (менее 148 пмоль/л) чувствительность метода достигает 90–95%, специфичность – 80%. При субклиническом дефиците (менее 220 пмоль/л) чувствительность метода варьируется от 40 до 80% [23, 24].

В настоящее время комбинированные препараты витаминов группы В в нашей стране весьма популярны и назначаются многим больным. На этом фоне лабораторно обнаружить дефицит цианокобаламина сложно. К более чувствительным лабораторным признакам В₁₂-дефицита относятся повышенные уровни суррогатных маркеров дефицита витамина В₁₂: метилмалоновой кислоты (ММК) и общего НСУС. Дефицит витамина В₁₂ ассоциируется с повышенными концентрациями в плазме НСУС > 12 мкмоль/л и ММК > 0,4 мкмоль/л. Однако ориентироваться только на эти показатели не следует, поскольку повышен-

ный уровень НСУС имеет место при дефиците фолатов, витамина В₆, гипотиреозе, а повышенный уровень ММК – при печеночной и почечной недостаточности [22, 24].

Еще одним методом диагностики дефицита В₁₂ является определение уровня холотранскобаламина в сыворотке крови. В норме концентрация холотранскобаламина составляет от 19–42 до 134–157 пмоль/л. К преимуществу метода определения концентрации холотранскобаламина относится то, что его уровень в крови достаточно стабилен и практически не подвержен колебаниям при различных физиологических состояниях организма (беременность, прием некоторых лекарственных препаратов) [22].

Таким образом, на текущий момент золотого стандарта лабораторной диагностики дефицита витамина В₁₂ не существует. Для точной постановки диагноза его дефицита необходима комплексная оценка клинических проявлений и лабораторных данных (общий уровень В₁₂ в плазме и ликворе, уровень сывороточного холотранскобаламина, гомоцистеина и ММК).

На рисунке представлен возможный алгоритм диагностики дефицита витамина В₁₂ у взрослых [25].

Терапия неврологических проявлений дефицита витамина В₁₂

Целями терапии В₁₂-дефицитных состояний являются нормализация лабораторных показателей крови и постепенный регресс неврологического дефицита. Одновременно с медикаментозным восполнением дефицита витамина В₁₂ необходимы обследование, тщательный сбор анамнеза для выявления причины развития дефицитарного состояния и ее устранения или коррекции. Прогноз функционального восстановления зависит от исходной степени поражения нервной системы: при легких нарушениях и раннем начале лечения возможно полное или практически полное восстановление, при более тяжелых остаточный неврологический дефицит неизбежен. Пациенты с доказанным дефицитом витамина В₁₂ могут получать терапию в виде пероральных форм витамина, а также парентерально (главным образом внутримышечно), что зависит от тяжести неврологических проявлений, остроты развития заболевания и причины дефицита.

Как правило, пациентам в отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в случае постепенного развития неврологического дефекта и легкой или средней тяжести его выраженности показан

прием пероральных препаратов, содержащих 1 мг кобаламина, ежедневно. При тяжелой степени неврологического дефекта и остром развитии заболевания, а также при состояниях, потенциально способных нарушать всасывание витамина В₁₂ в ЖКТ, целесообразно начинать терапию с парентеральных форм витамина и его внутримышечного введения в дозе 1 мг [26, 27].

Единого мнения об оптимальных дозах витамина В₁₂, направленных на коррекцию неврологических и гематологических проявлений дефицита, не существует.

В исследовании сравнивали эффективность лечения различными дозами перорального витамина В₁₂ у пожилых больных с дефицитом В₁₂. Установлено, что оптимальная доза перорального витамина В₁₂, необходимая для снижения уровня ММК на 80–90%, составляет 647–1032 мкг/сут [28].

Начальные схемы лечения и продолжительность витаминотерапии в разных исследованиях, медицинских учреждениях и странах различаются.

Одна из предлагаемых схем лечения предполагает внутримышечные инъекции кобаламина – 8–10 инъекций в течение двух месяцев с последующими ежемесячными инъекциями по 1 мг препарата. Другие схемы включают пероральное введение кобаламина ежедневно в течение десяти дней, затем еженедельно в течение четырех недель с последующим ежемесячным приемом препарата внутрь. Британский национальный формуляр рекомендует использовать 1 мг витамина В₁₂ внутримышечно три раза в неделю в течение двух недель, а затем один раз каждые три месяца для пациентов с мегалобластной анемией без неврологических синдромов. При наличии неврологических симптомов целесообразно внутримышечное введение 1 мг В₁₂ через день в течение трех недель. Лечение может быть продолжено в зависимости от клинической ситуации. Пациентам с дефицитом витамина В₁₂, причины которого невозможно устранить, как правило, требуется пожизненное лечение для предотвращения рецидива заболевания [26]. В руководстве по гематологии [27] для лечения В₁₂-дефицитной ане-



Возможный алгоритм диагностики дефицита витамина В₁₂ у взрослых

мии предложена следующая схема: цианокобаламин 1000 мкг внутримышечно ежедневно в течение 4–6 недель, после нормализации показателей крови 1000 мкг внутримышечно один раз в неделю, затем пожизненно 1000 мкг один раз в месяц, если устранить причину дефицита витамина B₁₂ невозможно. Подобная схема применима и при тяжелых неврологических нарушениях, обусловленных дефицитом витамина B₁₂. Пациенты, получающие лечение по поводу дефицита витамина B₁₂, каждые несколько месяцев проходят лабораторный контроль уровня гемоглобина и витамина B₁₂ [27].

При приеме цианокобаламина перорально в высоких дозах (1000–2000 мкг) возможно пассивное (за счет диффузии) всасывание 1% потребляемой дозы. В ряде исследований показано, что прием препаратов витамина B₁₂ внутрь в высоких дозах по эффективности не уступает внутримышечному введению [24, 28]. В руководстве по гематологии также предложена альтернативная внутримышечному введению витамина B₁₂ схема лечения: ежедневный прием препарата в дозе 2000–4000 мкг в течение 4–6 недель, затем 1000 мкг цианокобаламина один раз в месяц пожизненно [27].

В России единственной лечебной формой витамина B₁₂ является цианокобаламин, который входит в состав комбинированных поливитаминных препаратов в таблетированной форме в дозах 200–500 мкг. Неинъекционных средств для специфического лечения дефицита витамина B₁₂ в настоящее время нет.

Среди препаратов, содержащих витамин B₁₂, следует отметить Нейробион (Австрия), который более 50 лет применяется в разных странах для лечения пациентов с заболеваниями нервной системы. Нейробион представляет собой комбинацию нейротропных витаминов: тиамин (витамин B₁), цианокобаламина (витамин B₁₂) и пиридоксина (витамин B₆). Препарат выпускается в двух лекарственных формах – пероральной (таблетки) и парентеральной (раствор для инъекций). Одна таблетка Нейробиона содержит тиамин дисульфид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 200 мг и цианокобаламин 240 мкг. Одна ампула Нейробиона также содержит три витамина группы В: тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг и цианокобаламин 1 мг.

Как правило, лечение тяжелых форм поражения центральной и периферической нервной систем начинается с парентерального введения комплекса витаминов группы В. Инъекции Нейробиона проводят глубоко внутримышечно по 3 мл (одна ампула) один раз в сутки в течение десяти дней. Затем в качестве поддерживающей терапии Нейробион применяется в таблетированной форме. Стандартный лечебный курс для взрослых и детей старше 15 лет предполагает прием одной таблетки три раза в сутки на протяжении 1–3 месяцев в зависимости от тяжести клинических проявлений [29].

Пациенты с неврологическими нарушениями, обусловленными дефицитом витамина B₁₂, помимо восполнения его дефицита в зависимости от конкретной патологии нуждаются в ноотропной и метаболической терапии, антиоксидантах (препараты

альфа-липоевой кислоты). Им также назначаются реабилитационные мероприятия (массаж, лечебная физкультура, физиопроцедуры). Описана эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при поражении спинного мозга на фоне фуникулярного миелоза [20].

Заключение

Скорее всего распространенность дефицита витамина B₁₂ в популяции значительно выше, чем принято считать. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни и соответственно доли лиц пожилого и старческого возраста, высокой популярностью различных видов диет и вегетарианства, широким применением препаратов, способных нарушать всасывание и метаболизм витамина B₁₂, и рядом других причин. Клинические проявления дефицита витамина B₁₂ весьма разнообразны и включают в себя широкий спектр нарушений – от классической макроцитарной анемии до выраженных когнитивных и психических расстройств. Из-за отсутствия четких схем диагностики и недоступности в ряде случаев лабораторных исследований дефицит витамина B₁₂ часто остается недиагностированным.

Ранняя диагностика неврологического проявления дефицита витамина B₁₂ и своевременное начало терапии крайне важны, поскольку позволяют сделать процесс неврологического дефицита обратимым.

Таким образом, проблема дефицита B₁₂ требует дальнейшего изучения. Необходимо разработать четкие алгоритмы диагностики и лечения данной патологии. *

Литература

1. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 89. № 2. P. 693–696.
2. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B₁₂ // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009. Т. 2. № 1. С. 185–195.
3. Antony A.C. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 78. № 1. P. 3–6.
4. Дудорова Е.Ю., Дамулин И.В., Хатьков И.Е. Неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витаминов после бариатрических операций // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 117–120.
5. Shen L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease // Nutrients. 2015. Vol. 7. № 9. P. 7197–7208.
6. Liu Q., Li S., Quan H., Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 6. P. e100379.
7. Суночева Н.А., Гришина Д.А., Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закистью азота) – причина B₁₂-дефицитной миелополинейропатии у лиц молодого возраста // Нервно-мышечные болезни. 2016. Т. 6. № 4. С. 37–45.

8. Шугарева Л.М., Соколова Н.А., Емельяненко А.А., Политова Ю.Г. Неврологические особенности В₁₂-дефицитной анемии у детей // Неврологический журнал. 2012. Т. 17. № 1. С. 15–20.
9. Зырина Г.В. О неврологических проявлениях В₁₂-дефицитной анемии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. Т. 8. № 1. С. 17–22.
10. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease // Annu Rev. Nutr. 1992. Vol. 12. P. 59–79.
11. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии // Клиницист. 2015. № 1. С. 18–23.
12. Rietsema W.J. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin // J. Am. Geriatr. Soc. 2014. Vol. 62. № 8. P. 1611–1612.
13. Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R.P. et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke // Int. Psychogeriatr. 2013. Vol. 25. № 3. P. 508–510.
14. Kruman I.I., Kumaravel T.S., Lohani A. et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. № 5. P. 1752–1762.
15. Калашишкова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 3. С. 48–54.
16. Garcia A., Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people // CMAJ. 2004. Vol. 171. № 8. P. 897–904.
17. Abyad A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement // J. Nutr. Health Aging. 2002. Vol. 6. № 4. P. 254–260.
18. Remacha A.F., Souto J.C., Ymila R.T. et al. Enhanced risk of thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 and/or folate deficiency: role of hyperhomocysteinemia // Ann. Hematol. 2002. Vol. 81. № 11. P. 616–621.
19. Bertit P., Ringelstein A., Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency // Neurology. 2004. Vol. 63. № 3. P. 592.
20. Домашенко М.А., Червяков А.В., Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция при фуникулярном миелозе. Клинический разбор Научного центра неврологии РАМН // Нервные болезни. 2014. № 3. С. 43–48.
21. Hammond N., Wang Y., Dimachkie M., Barohn R. Nutritional neuropathies // Neurologic. Clinics. 2013. Vol. 31. № 2. P. 477–489.
22. Valente E., Scott J.M., Ueland P.M. et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly // Clin. Chem. 2011. Vol. 57. № 6. P. 856–863.
23. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
24. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алёхина Р.М. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂ // Клиницист. 2016. Т. 10. № 3. С. 15–25.
25. Marchi G., Busti F., Zidanes A.L. et al. Cobalamin deficiency in the elderly // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2020. Vol. 12. № 1. P. e2020043.
26. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 166. № 4. P. 496–513.
27. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005.
28. Solomon L.R. Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocysteinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects // Clin. Lab. Haematol. 2006. Vol. 28. № 4. P. 275–278.
29. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Витамин В₁₂ в лечении заболеваний нервной системы // РМЖ. 2016. № 7. С. 429–433.

Neurological Manifestations of Vitamin B₁₂ Deficiency

O.Ye. Zinovyeva, PhD, Prof.¹, A.Yu. Yemelyanova², A.I. Kozhev¹, A.A. Olkhovskaya¹, M.D. Nikolayev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Central District Hospital, Ramenskoye

Contact person: Olga Ye. Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

Based on the analysis of domestic and foreign literature, the prevalence in the population and the reasons for the development of vitamin B₁₂ deficiency, pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of the pathology of the nervous system caused by B₁₂ deficiency are considered. The most informative diagnostic methods and treatment regimens for neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency are discussed.

Key words: vitamin B₁₂, deficiency states, funicular myelosis, encephalopathy, dementia, hyperhomocysteinemia, diagnosis, treatment

Нейробион®

Витамины В₁+В₆+В₁₂

Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?

Первый нейротропный комплекс в мире!*



БЕЗ ЛИДОКАИНА!²



- Показан при нейропатической боли²
- Содержит терапевтические дозировки витаминов В₁, В₆ и В₁₂
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон³
- Без лидокаина²

Применяется в 75 странах¹



БОЛЬ В СПИНЕ



НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ



ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

* Первый зарегистрированный в мире лекарственный препарат с комбинацией витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Оригинальная разработка компании Merck на рынке с 1962 года.

1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neirobion-159834275.html>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейробион®: раствор для внутримышечного введения РУ ЛСР-004589/08, таблетки РУ ЛСР-001540 grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 19.07.2017). 3. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neirobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-Steinkopff. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97.

Информация для медицинских работников. Реклама.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис», 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.



Цервикогенная головная боль в условиях удаленной работы

Н.В. Вахнина, к.м.н., Д.О. Туряница

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Вахнина, nvakhnina71@mail.ru

Для цитирования: Вахнина Н.В., Туряница Д.О. Цервикогенная головная боль в условиях удаленной работы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 6. С. 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-6-30-33

В статье обобщены современные данные о причинах развития и методах терапии цервикогенной головной боли. Обсуждается косвенная роль коронавирусной инфекции и периода самоизоляции в формировании цефалгии. Рассматриваются конкретные клинические случаи возникновения цервикогенной головной боли в условиях удаленной работы.

Ключевые слова: цервикогенная головная боль, НПВП, мелоксикам, коронавирусная инфекция, самоизоляция

Распространение коронавирусной инфекции в 2020 г. не могло не отразиться на организации рабочего процесса. Большинство компаний до сих пор продолжают работать в условиях удаленного доступа. При этом отсутствие у многих работников комфортного рабочего места в домашних условиях на фоне увеличения нагрузки и продолжительности рабочего дня привело к росту распространенности болевых синдромов, в частности различных типов головной боли.

С позиции современной цефалгологии головная боль в зависимости от причин, вызвавших ее, подразделяется на первичную и вторичную. К первичной головной боли относятся нозологии, при которых головная боль является главным и нередко единственным проявлением заболевания. Первичной цефалгией считаются головная боль напряженного типа, мигрень, кластерная головная боль, хроническая пароксизмальная гемикрания и др. Под вторичной головной болью понимают состояния, при которых развитие цефалгии является одним

из симптомов в рамках иного заболевания. Вторичная головная боль наблюдается при нарушении оттока спинномозговой жидкости, объемных образованиях, после черепно-мозговой травмы и т.д. Однако наиболее частой причиной развития вторичной головной боли в настоящее время считается цервикогенная головная боль (ЦГБ) [1].

По разным данным, распространенность ЦГБ колеблется от 0,4 до 2,5% в общей популяции и может достигать 20% среди пациентов с хронической головной болью. Средний возраст выявления ЦГБ – 42,9 года. Значительно чаще (1:4) заболеванию подвергаются лица женского пола, у которых нередко наблюдается хронификация [2].

Обычно ЦГБ вызывается патологическим процессом, локализованным в верхней части шеи. Как правило, речь идет о трех верхних сегментах шейного отдела позвоночника. Чаще ЦГБ обусловлена патологией атланта-аксиального, атланта-окципитального, С2/С3 и С3/С4 фасеточных суставов, связок, сухожилий, межпозвонковых дисков. Источником боли в ряде

случаев могут быть субокципитальная, нижняя задняя косая, ременная, трапециевидная, грудно-ключично-сосцевидная мышцы или позвоночные артерии. Болевая импульсация от указанных образований приводит к активации ядра тройничного нерва, формируя тригеминально-цервикальный комплекс. В результате болевой синдром распространяется в роstralном направлении [3].

Доказательством подобной взаимосвязи является то, что при электромиографии выявляется высокая активность в мышцах на стороне головной боли. При этом подобные закономерности не наблюдаются у пациентов с первичной головной болью – мигренью или головной болью напряжения.

В ряде исследований показано достоверное снижение болевого порога у пациентов с ЦГБ в затылочной зоне и на соответствующей боли стороне головы [4]. При обследовании у пациентов с ЦГБ часто выявляется сегментарная гипомобильность в шейном отделе позвоночника. При визуализации также подтверждается гипомобильность на уровне С4–С6 и в области шейно-затылочных сочленений.

Таким образом, сочетание сегментарной дисфункции шейного отдела позвоночника и мышечного спазма служит нейроанатомическим базисом развития ЦГБ [5]. Тем не менее при дифференциальной диагностике ЦГБ и первичных форм головной боли могут возникать трудности, поскольку при мигрени и голов-



ной боли напряжения нередко наблюдается заинтересованность шейных мышц и мышц скальпа. Исходя из этого, Международная научная группа по изучению шейной головной боли в 2000 г. разработала ряд дифференциально-диагностических критериев, в частности:

- возникновение характерной для пациента головной боли в результате движений в шейном отделе позвоночника, поддержания неудобной позы, внешнего воздействия на верхнюю шейную и/или затылочную область;
- ограничение объема движений в шее;
- ипсилатеральная боль неспецифического (нерадикалярного) характера в области шеи, плеча, руки;
- уменьшение боли после диагностической блокады;
- строго односторонний характер головной боли без смены стороны.

Обычно ЦГБ характеризуется средней или высокой интенсивностью, не сопровождается ощущением пульсации, начинается в области шеи. Продолжительность эпизодов боли различна, интенсивность боли колеблется, собственно боль может сохраняться длительно. Иногда во время приступа наблюдаются дополнительные феномены, такие как тошнота, звукобоязнь, светобоязнь, головокружение, ипсилатеральные нарушения зрения, затруднение глотания, ипсилатеральный отек, преимущественно периакулярной области [6].

Согласно Международной классификации головной боли (МКГБ-3) (2013), диагностические критерии ЦГБ включают в себя:

- наличие боли, исходящей из области шеи и ощущаемой в одной или нескольких зонах головы и/или лица;
- клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в области шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые являются достоверной или возможной причиной головной боли;
- причинно-следственную связь головной боли с патологией шей-

ной области, что подтверждается по меньшей мере одним из следующих признаков: источник боли располагается в области шеи; прекращение боли после диагностической блокады структур шеи или нервных образований (при адекватном сравнительном исследовании с плацебо); головная боль прекращается в течение трех месяцев после успешного лечения нарушения или повреждения, вызвавшего болевой синдром [7].

Несмотря на четкость критериев, следует помнить о вторичном вовлечении шейной мускулатуры при других типах головной боли. Не случайно важным аспектом диагностики остается различный паттерн головной боли при ЦГБ и первичной головной боли [5].

При формировании диагноза, учитывающего подобный патогенез болевого синдрома, можно использовать различные варианты кодировки, например М54.2 (цервикокраниалгия) в случае уверенности в данном диагнозе или G44.8 (комплексные головные боли) при наличии более чем одного типа головной боли у конкретного пациента.

Терапия цервикогенной головной боли

Терапия ЦГБ базируется на общих принципах лечения неспецифической боли в спине [8].

В качестве препаратов выбора используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты и комбинированные анальгетики. При хронических формах ЦГБ, а также наличии психоэмоциональных нарушений, вызванных длительным болевым синдромом, в схему лечения могут вводиться лекарственные средства из группы антидепрессантов и антипсихотиков. Активно используются также интервенционные методы лечения (блокады), которые имеют как терапевтическое, так и диагностическое значение. В течение последнего десятилетия широко используется ботулинотерапия, особенно в тяжелых и/или устойчивых к обычному лечению ситуациях [2, 9].

Кроме медикаментозных и интервенционных методов лечения при

ЦГБ применяются немедикаментозные методики (постизометрическая релаксация, мануальная терапия, лечебная гимнастика). Так, по данным исследований, эффективное снижение частоты болевых эпизодов более чем в два раза отмечается на фоне комбинированного лечения в 76% случаев, а при изолированной медикаментозной терапии – только в 35% [10].

Выбор конкретного НПВП для лечения ЦГБ основывается прежде всего на безопасности и переносимости с учетом индивидуальных особенностей пациента, его приверженности терапии [11]. Предпочтение следует отдавать препаратам с меньшей кратностью приема и замедленным высвобождением для достижения более плавной кривой распределения лекарственного вещества в кровотоке. Предпочтительны препараты, более селективные в отношении фермента ЦОГ-2, что уменьшает риск развития побочных эффектов.

Один из наиболее проверенных НПВП – препарат Мовалис® (мелоксикам), преимущественно действующий на ЦОГ-2. На протяжении многих лет препарат успешно используется в клинической практике. Результаты клинических исследований, проведенных в течение последних 20 лет, полностью подтвердили его эффективность и безопасность [12]. Мовалис®, будучи производным эноловой кислоты, имеет длительный период полувыведения, что позволяет использовать его однократно в сутки. Максимальная концентрация препарата в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через пять-шесть часов, средний период полувыведения варьируется от 13 до 25 часов [13].

Частота поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании препарата Мовалис® сравнима с таковой целекоксиба и значительно меньше, чем при лечении эторикоксибом. Пептические язвы отмечались у 1054 (6%) больных, получавших целекоксиб, и 1376 (7,2%), принимавших мелоксикам. Осложненные язвы, сопровождавшиеся перфорацией и/или кровотечением, выявля-



ны у 42 (0,2%) и 67 (0,4%) пациентов соответственно. Результаты, полученные в двух группах терапии, различались незначительно. В то же время риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения цеlexоксифа достоверно выше, чем при использовании мелоксикама [14]. Будучи селективным ингибитором ЦОГ-2, Мовалис® оказывает меньшее негативное воздействие на свертывающую систему крови и не увеличивает время активного кровотечения. Данная особенность позволяет комбинировать НПВП с антиагрегантной терапией (например, низкими дозами ацетилсалициловой кислоты).

Под влиянием неселективных НПВП снижается уровень простагландинов почек, что приводит к уменьшению выведения натрия, удержанию жидкости в организме. Как следствие, увеличивается риск артериальной гипертензии и осложняется ее течение. Кроме того, снижается эффективность антигипертензивной терапии. В ряде случаев, обычно на фоне длительного (более полугодя) приема НПВП, возможно развитие острой почечной недостаточности. Однако минимальный риск подобных осложнений при сравнении как неселективных, так и селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП зафиксирован у препарата Мовалис®.

Таким образом, данные наблюдений свидетельствуют об относительной безопасности препарата Мовалис® у больных с риском сердечно-сосудистых и связанных с ними осложнений, хотя эти пациенты в любом случае нуждаются в тщательном мониторинге на фоне НПВП-терапии [15].

Клинический случай 1

Пациент Ф.Г. 29 лет обратился за медицинской помощью по поводу головной боли лобно-затылочной локализации, с четкой ассоциацией с болью в области шеи, усиливающейся на фоне попыток двигательной активности в ней. Интенсивность боли достигала 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боль носила тянущий характер. Пациент связал развитие данного состояния с длительными

периодами работы за компьютером в неприспособленных условиях (отсутствие стола и кресла компенсировал журнальным столиком и полужелезачим положением на диване). Из-за развития болевого синдрома и отсутствия спонтанного улучшения в течение трех дней обратился к неврологу.

На момент осмотра пациент не имел симптомов повреждения центральной и периферической нервной системы, отсутствовали парезы, нарушения чувствительности и координации. В нейроортопедическом статусе обращали на себя внимание ограничение подвижности и боль в шее, локализованная преимущественно в области трапециевидных и шейно-ключично-сосцевидных мышц с двух сторон. При пальпации указанных точек отмечалась локальная боль, без иррадиации, симптомов натяжения и выпадения. Поддержание позы и ходьба не нарушены, но отмечалось негрубо выраженное вынужденное положение головы с наклоном влево.

На основании поставленного диагноза «цервикокраниалгия скелетно-мышечного генеза с болевым и мышечно-тоническим синдромом (M54.2)» было начато лечение, включавшее в себя инъекции лекарственного препарата Мовалис® (1,5 мл/15 мг внутримышечно однократно) в течение первых трех дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 15 мг однократно в течение семи дней. По окончании курса лечения отмечался выраженный регресс болевого синдрома, в связи с чем было принято решение о присоединении немедикаментозного лечения (мануальная терапия). Еще через пять дней зафиксирован полный регресс как головной боли, так и болевого синдрома в области шеи.

Клинический случай 2

Пациентка К.Д. 24 лет обратилась за медицинской помощью по поводу обострившейся на фоне удаленной работы болевой симптоматики в области шеи. Боль распространяется вдоль правой поверхности головы до надглазничной области, носит тянущий характер, 4–5 баллов

по ВАШ, сопровождается несильным несистемным головокружением и неглубоким низкочастотным шумом в правом ухе, которые усиливаются при поворотах головы. Слух в норме. Кроме того, к концу рабочего дня пациентка отмечала развитие давящей головной боли невысокой интенсивности по типу «обруча». Со слов пациентки, болевая симптоматика возникла постепенно, после продолжительного рабочего дня и множества телефонных звонков (при разговоре пациентка удерживала телефон плечом). Самостоятельно пробовала использовать местные НПВП, но болевого синдрома не уменьшился, в связи с чем обратилась к неврологу.

При первичном осмотре симптомов повреждения центральной и периферической нервной системы, парезов, нарушений чувствительности и координации не выявлено. В нейроортопедическом статусе обращали на себя внимание ограничение подвижности и боль в шейном отделе позвоночника. Отмечались локальная боль и выраженное напряжение при пальпации шейных мышц с правой стороны с провокацией типичного паттерна боли. Симптомы натяжения и выпадения не зафиксировано. Поддержание позы и ходьба не нарушены.

После установления диагноза «комплексные головные боли (цервикокраниалгия и головная боль напряженного типа), обострение (G44.8)» начато лечение, включавшее в себя инъекции препарата Мовалис® (1,5 мл/15 мг внутримышечно однократно). При повторном осмотре отмечался регресс сопутствующих симптомов (головокружение, шум в правом ухе) и уменьшение (на 40–50% от исходного уровня) интенсивности болевого синдрома. Лекарственная терапия препаратом Мовалис® 15 мг/сут однократно перорально была продолжена, к схеме лечения добавлены лечебная физкультура и мануальная терапия. После очередного осмотра спустя семь дней зафиксирован полный регресс болевого синдрома.

Пациенты Ф.Г и К.Д. – активные молодые люди, им не свойствен регулярный прием лекарственных препаратов. Поэтому при выборе



терапии преимущество имел препарат с однократным введением (парентерально и перорально). С учетом необходимости продолжения работы была предпринята ступенчатая терапия: от быстродействующих инъекционных к удобному пероральным лекарственным формам.

Заключение

Изменившиеся в 2020 г. условия труда, снижение двигательной

активности в условиях самоизоляции привели к значительному увеличению случаев возникновения болевых синдромов, в частности головной боли. Возросла распространенность патологии шейного отдела позвоночника и ЦГБ. Несмотря на диагностические трудности ЦГБ, связанные с большим количеством пересечений с иными формами головной боли, лечение такого типа боли требует индивидуального подхо-

да. Терапия должна включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методики. Особое внимание необходимо уделять приверженности пациентов терапии, безопасности и переносимости лекарственных средств. Учитывая потенциальное неблагоприятное воздействие неселективных НПВП на желудочно-кишечный тракт, предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам ЦОГ-2. *

Литература

1. Чечет Е.А., Табеева Г.Р. Цервикогенная головная боль // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 76–81.
2. Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 2. С. 19–26.
3. Богданов Э.И., Хайрутдинова О.С. Цервикогенная головная боль // Практическая медицина. 2018. № 10. С. 21–24.
4. Табеева Г.Р. Цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикогенные головные боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 2. С. 90–96.
5. Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии // РМЖ. 2017. Т. 25. № 24. С. 1785–1788.
6. Sjaastad O., Fredriksen T., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group // Headache. 1998. Vol. 38. № 6. P. 442–4425.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.
8. Сергеев А.В. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных // Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 9. С. 39–46.
9. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для обезболивания: терапевтический анализ) // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 6. С. 65–73.
10. Martelletti P., van Suijlekom H. Cervicogenic headache // CNS Drugs. 2004. Vol. 18. № 12. P. 793–805.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
12. Чичасова Н.В. Общемедицинские аспекты применения мелоксикама (Мовалис®) в клинической практике: эффективность и безопасность // Современная ревматология. 2012. Т. 6. № 4. С. 76–85.
13. Pairet M., van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs // Inflamm. Res. 1998. Vol. 47. Suppl. 2. P. S93–S101.
14. Rodriguez L.A.G., Tolosa L.B. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 2. P. 498–506.
15. Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 40. № 10. P. 1109–1120.

Cervicogenic Headache in Remote Work Conditions

N.V. Vakhnina, PhD, D.O. Turyanitsa

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya V. Vakhnina, nvakhnina71@mail.ru

The article summarizes modern data on the causes of the development and methods of treatment of secondary headaches with an emphasis on cervicogenic headache. The indirect role of coronavirus infection and the period of self-isolation in the formation of cephalalgia is discussed. Specific clinical cases of cervicogenic headache in remote work conditions are considered.

Key words: cervicogenic headache, NSAIDs, meloxicam, coronavirus infection, self-isolation



Искусство управления болью

3 декабря 2020 г. состоялась интерактивная онлайн-конференция «Искусство управления болью», приуроченная к 25-летию появления на российском фармацевтическом рынке препарата Мильгамма. В конференции под председательством д.м.н., заведующего кафедрой нервных болезней института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, исполнительного директора Ассоциации междисциплинарной медицины, руководителя научной программы конгресса Manage Pain Алексея Борисовича ДАНИЛОВА приняли участие ведущие специалисты в области неврологии, фармакологии, нейрохирургии, генетики. На конференции прозвучали доклады ведущих российских экспертов, посвященные современным методам лечения болевого синдрома, механизмам действия и областям применения витаминного нейротропного комплекса Мильгамма. Участники конференции обменялись клиническим и собственным опытом использования Мильгаммы в комплексном лечении при болевом синдроме и неврологических заболеваниях. В ходе мероприятия состоялось заседание дискуссионного клуба, на котором эксперты обсудили ко-анальгетический и репаративный эффекты препарата, аспекты применения Мильгаммы в практической неврологии, проанализировали результаты исследований, подтверждающие безопасность и эффективность препарата.



Профессор, д.м.н.
Э.З. Якупов

Клинический пример применения препарата Мильгамма

Несмотря на достижения в области фармакотерапии, болевой синдром остается основной причиной обращения к врачу. 75% пациентов с болью в нижней части спины не удовлетворены стандартной терапией. Объяснение тому – снижение качества жизни, неадекватное обезболивание, отсутствие достаточного комплаенса, развитие нежелательных побочных эффектов¹.

По словам заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского

государственного медицинского университета, заслуженного врача Республики Татарстан, руководителя нейроклиники и образовательного центра «Ваше здоровье», д.м.н., профессора Эдуарда Закирьяновича ЯКУПОВА, на протяжении 25 лет Мильгамма остается препаратом выбора российских неврологов. Докладчик на клиническом примере рассмотрел применение витаминного комплекса в неврологической практике.

За медицинской помощью обратился мужчина 28 лет. После поднятия тяжести (занимался в спортивном зале, поднимал штангу) внезапно ощутил сильную (до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) боль в шее и левом плече – жгучую, «скручивающую», распространяющуюся по наружной поверхности руки от шеи до кисти. То есть боль имела нейропатический оттенок. Пациент начал самолечение: при-

нимал препарат Найз в течение трех дней, наносил на область шеи крем Финалгон – без должного результата.

Врач поликлиники по месту жительства пациента назначил ему Мовалис, витамины В₁, В₆, В₁₂ № 10, физиотерапию (диадинамотерапию). Болевой синдром купировать не удалось. В частном медицинском центре пациенту рекомендовали Целебрекс, озонотерапию, массаж, иглорефлексотерапию, «блокады в шею». После массажа выраженность болевого синдрома увеличилась. Пациент обратился в стационар. В схему лечения нейропатической боли включили не только антиконвульсанты, но и витаминный комплекс Мильгамма, поскольку у пациента наблюдалось классическое расстройство чувствительности по дерматому с вовлечением корешка. Как известно, Мильгамма

¹ Castrèn M., Lindström V., Branzell J.H., Niemi-Murola L. Prehospital personnel's attitudes to pain management // Scand. J. Pain. 2015. Vol. 8. № 1. P. 17–22.



Онлайн-конференция

эффективна при радикулярной боли, характеризующейся высокой интенсивностью, внезапным началом, стреляющим, пронизывающим характером болевого синдрома. Именно такую боль испытывал пациент.

Среди патоморфологических типов боли выделяют нейропатический и ноцицептивный, но чаще боль носит смешанный характер. Кроме того, в ряде случаев наблюдается дисфункциональная (психогенная) боль, которую в 2019 г. в Валенсии на Европейском конгрессе исследователей боли впервые назвали ноципластической. Определение типа боли позволяет подобрать лекарственные препараты, способные целенаправленно влиять на ее механизмы².

В ряде работ оценивали распространенность нейропатической и ноцицептивной боли в спине. Показано, что ноцицептивная боль встречается намного чаще (66,20%), чем нейропатическая (12,40%)³.

В 2018 г. были опубликованы клинические рекомендации по первичной помощи больным с неспецифической болью в нижней части спины⁴.

Существует несколько подходов к управлению болью. Общие принципы лечения боли в нижней части спины сводятся к следующему: сохранение активного образа жизни и дозированной физической нагрузки, использование когнитивно-поведенческой терапии. Фармакологическая терапия болевого синдрома предусматривает применение средств, воздействующих на его основные патогенетические механизмы. Речь идет о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), миорелаксантах (только при острой

боли), опиоидах. Парацетамол не рекомендован.

Докладчик отметил, что в мире продолжают исследования в области управления болью. Многие из них посвящены вопросам выбора тактики ведения пациентов с болевым синдромом в зависимости от диагностической группы.

В эксперименте на животных изучали нейронный ансамбль миндалевидного тела (амигдалы), кодирующего неприятный характер боли. Подавление этого ноцицептивного ансамбля облегчало болевое аффективно-мотивационное поведение. Напомним, что амигдала – анатомическая область, отвечающая за формирование эмоций и тревоги⁵. Ученым удалось охарактеризовать около 150 нейронов в нижней и задней части амигдалы, которые были активны в те моменты, когда животное ощущало боль. В результате были сконструированы химические переключатели, позволяющие отключить эти нейроны. Таким образом, животные по-прежнему чувствовали боль (отдергивали конечность), но не проявляли отрицательных эмоций. Возможно, результаты этой экспериментальной работы найдут применение в будущем.

При разных типах болевого синдрома в схему лечения вводят НПВП. Между тем использование этих препаратов ассоциируется с риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой системы. Кроме того, НПВП могут вызвать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм. При этом степень риска развития побочных эффектов со стороны указанных органов и систем, об-

условленного приемом НПВП, в разных группах пациентов различна. Безусловно, наиболее высокий риск развития НПВП-ассоциированных осложнений среди пожилых пациентов с коморбидной патологией.

Профессор Э.З. Якупов привел пример пациента 65 лет с болью в спине. В анамнезе 20-летний стаж курения, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет (СД), гастрит. Высокий кардиологический риск требует особого подхода к выбору терапии. Имеющиеся у пациента факторы риска не позволяют использовать НПВП, но можно рассмотреть вопрос о включении в схему комплексной терапии боли в спине ко-анальгетиков, в частности Мильгаммы.

В отечественной неврологической практике при заболеваниях периферической нервной системы и болевых синдромах широко применяют витаминные комплексы и монотерапию витаминами группы В⁶.

Еще в конце XIX в. витамин В₁ был обнаружен нидерландским военным врачом К. Айкманом. Он заметил, что животные, получавшие в пищу нешлифованный рис, не проявляли признаков болезни бери-бери (авитаминоз В₁) в отличие от тех, которым давали рис без шелухи. Дело в том, что в нешлифованных зернах риса содержится вещество, известное сегодня как тиамин, витамин В₁. В начале XX в. венгерский ученый П. Дьердь открыл витамин В₆. В 1939 г. это вещество получило название пиридоксина. Витамин В₁₂ был обнаружен в 1926 г. Р. Минотом и У.П. Мерфи. Ученые установили, что употребле-

² Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патогизиологические механизмы – значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов // РМЖ. 2014. Т. 22. № 32. С. 10–14.

³ Kew Y., Tan C.-Y., Ng C.-J. et al. Prevalence and associations of neuropathic pain in a cohort of multi-ethnic Asian low back pain patients // Rheumatol. Int. 2017. Vol. 37. № 4. P. 633–639.

⁴ Almeida M., Saragiotto B., Richards B., Maher C.G. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines // Med. J. Aust. 2018. Vol. 208. № 6. P. 272–275.

⁵ Corder G., Ahanonu B., Grewe B.F. An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain // Science. 2019. Vol. 363. № 6424. P. 276–281.

⁶ Якупов Э.З. Купирование болевых синдромов. Новый взгляд на старую проблему? // Медицинский совет. 2019. № 12. С. 20–24.



ние большого количества печени восстанавливает эритроциты у пациентов с пернициозной анемией. Официально B_{12} был выделен только в 1948 г. Но исследователи не остановились на достигнутом. Их интересовало, насколько эффективны эти витамины в комплексе.

Профессор Э.З. Якупов отметил, что еще в начале 1990-х гг. его учитель, выдающийся советский и российский ученый Яков Юрьевич Попелянский утверждал, что обезболивающий эффект витаминов группы В (B_1 , B_6 и B_{12}) увеличится, если их объединить в одной лекарственной форме. Спустя несколько лет на отечественном фармацевтическом рынке

появился комплексный витаминный препарат Мильгамма, разработанный компанией «Верваг Фарма» (Worwag Pharma). Компания, основанная в 1971 г. в немецком городе Штутгарте доктором Фритцем Вервагом, специализируется на разработке и производстве рецептурных и безрецептурных лекарственных средств, а также биологически активных добавок. В состав препарата Мильгамма входят активные вещества тиамин, пиридоксин и цианокобаламин.

В 2019 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов, на котором обсуждались вопросы ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине и применения высокодозных нейротропных

комплексов витаминов группы В в качестве ко-анальгетика. На фоне применения Мильгаммы усиливается терапевтическое действие НПВП, уменьшаются курсовые дозы НПВП и повышается безопасность лечения. Мильгамму можно использовать не только при нейропатической боли, связанной с повреждением нерва, но и при ноцицептивной боли, обусловленной стимуляцией болевых рецепторов на фоне травмы тканей.

В настоящее время опубликовано несколько исследований анальгетического эффекта комплекса витаминов группы В⁷. Как показывают результаты исследований, на фоне применения витаминов B_1 , B_6 , B_{12} наблюдаются потенцирование действия НПВП, блокирование действия медиаторов воспаления, ингибирование синтеза простагландинов. При использовании комплекса витаминов группы В замедляется метаболизм НПВП через ингибирование каталитической активности цитохрома C450 3A4⁸.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DOLOR оценивали влияние комбинации витаминов группы В на купирование болевого синдрома у пациентов с острым люмбаго на фоне лечения диклофенаком⁹. Установлено, что при использовании НПВП в комбинации с витаминами группы В (Мильгамма) сокращаются сроки лечения и длительность приема НПВП (рис. 1). Доказано, что в препарате Мильгамма комбинация витаминов группы В обладает четким анальгетическим механизмом действия и не является результатом обычного традиционного физиологического воздействия этих витаминов (рис. 2)¹⁰.

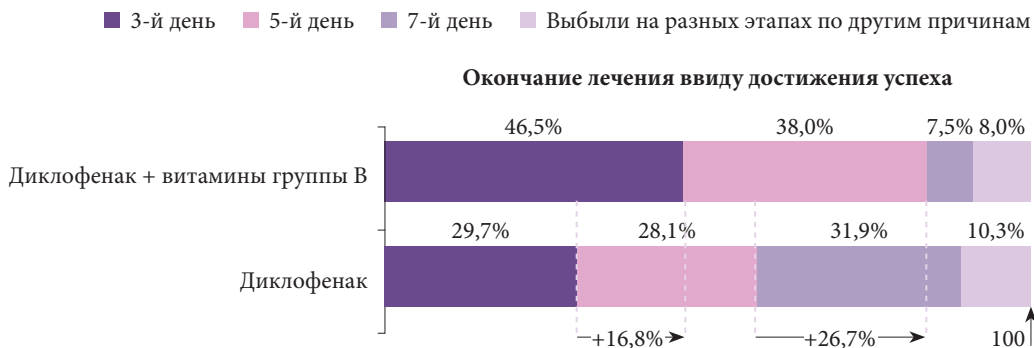


Рис. 1. Сокращение приема НПВП на фоне применения НПВП с ко-анальгетиками

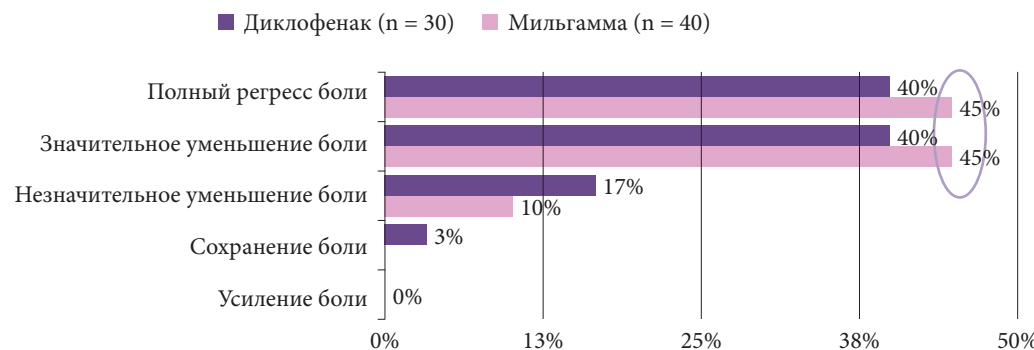


Рис. 2. Анальгетический эффект

⁷ Magaña-Villa M.C., Rocha-González H.I., Fernández del Valle-Laisequilla C. et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study // Drug Res. (Stuttg.). 2013. Vol. 63. № 6. P. 289–292.

⁸ França D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.

⁹ Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 11. P. 2589–2599.

¹⁰ Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // РМЖ. 2008. Т. 16. № 30. С. 35–39.



Онлайн-конференция

Итак, механизмы обезболивающего действия Мильгаммы следующие:

- снижение синтеза медиаторов боли;
- усиление синтеза антиноцицептивных медиаторов в центральной нервной системе (ЦНС);
- модулирование болевых ощущений на уровне ЦНС;
- уменьшение возбудимости нервной системы;
- подавление синтеза медиаторов воспаления;
- замедление метаболизма НПВП¹¹.

Представленные клинические случаи пациентов с нейропатическим и ноцицептивным компонентом боли молодого и зрелого возраста позволяют сделать вывод об эффективности комплексного препарата Мильгамма при болевом синдроме различной этиологии. Данные

реальной клинической практики и результаты исследований свидетельствуют о том, что высокие дозы нейротропных витаминов в составе препарата Мильгамма могут потенцировать обезболивающий эффект как при нейропатической, так и при ноцицептивной боли.

В арсенале врачей имеется пероральный препарат Мильгамма композитум, в состав которого входят витамины В₁ (бенфотиамин) и В₆ (пиридоксин).

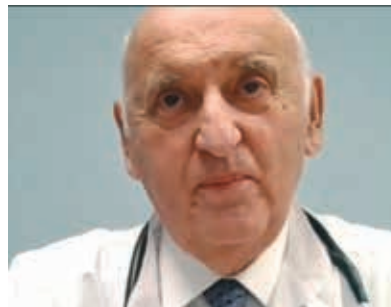
Добавление к десятидневному курсу внутримышечного введения Мильгаммы четырехнедельного курса перорального приема препарата Мильгамма композитум способствует более полной реализации терапевтического потенциала препаратов. Подтверждена эффективность и безопасность препаратов Мильгамма и Миль-

гамма композитум в комбинации с НПВП при пояснично-крестцовой радикулопатии. Применение препарата Мильгамма композитум в комплексной терапии болевого синдрома у неврологических больных способствует восстановлению поврежденных нервов и позволяет закрепить результат предыдущей инъекционной терапии. В заключение профессор Э.З. Якупов подчеркнул, что синергия комбинации (пентасинергия) витаминов группы В (В₁ + В₆ + В₁₂), лидокаина и гексацианоферрата калия в препарате Мильгамма усиливает действие главных антиноцицептивных нейромедиаторов и уменьшает выраженность боли. Этот препарат в течение многих лет занимает достойное место в схеме лечения пациентов с болевым синдромом.

Позади только боль!

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор терапевтической клиники и заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель региональной общественной организации «Амбулаторный врач», д.м.н., профессор Аркадий Львович ВЕРТКИН озвучил два консенсуса: один – по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник, другой – по профилактике и лечению боли в спине в различных профессиональных группах. Основные диагнозы, связанные с болью или болевым синдромом, с которыми обращаются пациенты за амбулаторной помощью, – боль в спине и остеоартроз. При этом пациенты обращаются не только к специалистам – неврологам, ревматологам, хирургам, но и к терапевтам. По данным анкетирования 5926 российских врачей из 61 города, боль

в спине пояснично-крестцовой локализации регистрируется в 54,8% случаев, в шее – в 26,2%, грудном отделе – в 19,3% случаев. Из них 85% – неспецифическая боль в спине. Термин «неспецифическая боль в спине» означает, что серьезная патология, ставшая причиной боли (инфекция, травма, воспаление, опухоль и др.), не выявлена. Неспецифическая боль в спине имеет скелетно-мышечный генез. Как правило, боль в спине связана с механической причиной – результат перегрузочного воздействия на связки, мышцы, межпозвоночные диски и суставы позвоночника. Врач-терапевт при обследовании пациента с болью в спине прежде всего должен исключить или выявить так называемые красные флажки. Только после этого можно приступать к лечению. По словам докладчика, в медицине, как и в повседневной жизни, существуют специальные предупреждающие знаки. Так, практикующие врачи обязаны знать, что красный флажок означает наличие потенциально серьезных условий,



Профессор, д.м.н.
А.Л. Верткин

требующих тщательной оценки и переоценки, изменений в планах лечения. Игнорирование подобных знаков увеличивает вероятность причинения вреда пациенту. Желтый флажок указывает на психологические барьеры на пути к выздоровлению и относится к факторам, повышающим риск развития или увековечения долгосрочной инвалидности и утраты работоспособности. В свою очередь голубой флажок ассоциируется с условиями на рабочем месте и свидетельствует об однообразии, низкой степени контроля, наличии плохих отношений или высоких требований к работе. С черным флажком связаны организационные вопросы, напри-

¹¹ Данилов А.Б., Пилипович А.А., Русая В.В. Хронические дорсопатии // Manage Pain. 2018. № 2. С. 29.



мер выплаты денежной компенсации работникам.

Врачи первичного звена – терапевты, на прием к которым приходят пациенты с болью в спине, должны знать основные красные флажки и при их выявлении направлять пациентов на дополнительное обследование и консультации специалистов. Необходимо помнить, что боль в спине может быть симптомом жизнеугрожающих заболеваний и состояний, таких как системное воспаление, серьезная травма, онкология, психические нарушения, локальный септический процесс, очаговые неврологические нарушения, а также признаком системного заболевания. К сожалению, в реальной практике наиболее распространенным диагнозом, который терапевт устанавливает пациенту с болью в спине на первом визите, является остеохондроз. Но неадекватный диагноз опасен тяжелыми последствиями.

По данным докладчика, у пациентов с остеохондрозом и болью в спине, которые долгое время наблюдались у терапевтов и неврологов, развивались серьезные осложнения, которые прогрессировали и приводили к летальному исходу. Речь идет о таких состояниях, как расслоение аорты, острая хирургическая патология, мочекаменная болезнь, тяжелые гнойные простатиты, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря.

После исключения красных флажков боль в спине можно рассматривать как неспецифическую. Лечение пациентов с неспецифической болью в спине и компрессионной радикулопатией должно быть направлено на регресс болевой симптоматики, восстановление активности пациентов и снижение риска хронизации боли. При неспецифической боли в спине формируется порочный круг, когда мышечный спазм вызывает боль, и наоборот. Только раннее подавление болевой импульсации препятствует формированию болевой памяти.

Как уже отмечалось, широкое применение при боли в спине получили НПВП. Так, 82% терапевтов, 84% ревматологов регулярно назначают пациентам НПВП. В результате более 30 млн человек в мире, прежде всего лица пожилого и старческого возраста (до 40%), употребляют НПВП ежедневно как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства.

Следует учитывать, что на фоне применения НПВП, особенно длительного, развиваются нежелательные эффекты. Большинство пациентов пожилого и старческого возраста страдают коморбидными заболеваниями и принимают другие лекарственные препараты. Это означает, что риск развития НПВП-ассоциированных осложнений у них повышается. В современных рекомендациях сказано, что при выраженной боли (ВАШ > 40 баллов) НПВП назначаются в полной противовоспалительной дозе с учетом факторов

риска. К ним относят желудочно-кишечные кровотечения, открытую язву и эрозии желудочно-кишечного тракта, выраженную сердечную недостаточность, инфаркт, инсульт, воспалительные заболевания кишечника, нефросклероз с низкой скоростью клубочковой фильтрации, аллергию на НПВП и др.

Появление комплексного витаминного препарата Мильгамма расширило рамки медикаментозной терапии при болевом синдроме. Установлено, что витамины группы В могут выступать в качестве ко-анальгетика при лечении пациентов с болью в спине. Витамины группы В потенцируют действие НПВП и обеспечивают собственно анальгезирующий эффект.

В аспекте безопасности терапии болевого синдрома следует отметить одно крайне важное свойство Мильгаммы: на фоне ее применения сокращается длительность приема НПВП⁹.

В российском исследовании эффективности совместного применения диклофенака и Мильгаммы при острой боли в нижней части спины показано, что комбинация НПВП и Мильгаммы может быть использована для купирования боли уже в первые дни лечения (рис. 3 и 4)¹⁰. Кроме того, накопленные отечественными исследователями данные подтверждают наличие выраженной тенденции к более высокой эффективности комбинации «диклофенак + Мильгамма» на старте лечения.

Таким образом, комплекс витаминов группы В (Мильгамма) потенцирует обезболивающий эффект НПВП, вследствие чего длительность приема последних снижается. На фоне применения Мильгаммы уменьшается риск побочных явлений и наблюдается более быстрый и стойкий регресс болевого синдрома¹². Многим пациентам для купирования болевого синдрома не требуются НПВП, им достаточно Мильгаммы.

■ Диклофенак ■ Диклофенак + Мильгамма
Динамика регресса боли в процентном соотношении к интенсивности до лечения, принятой за 100%

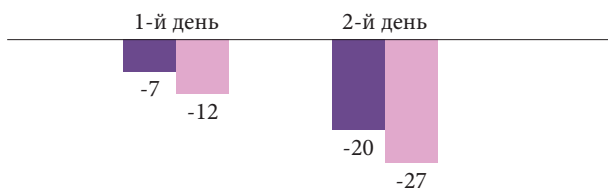


Рис. 3. Эффективность комбинации НПВП и Мильгаммы в быстром купировании боли в первые дни лечения

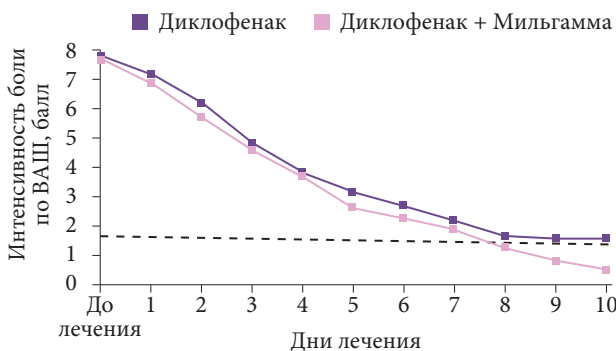


Рис. 4. Динамика интенсивности боли в течение курсового лечения

¹² Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Международный неврологический журнал. 2011. № 5. С. 43.



Сказание не о Золушке, но о потерянной туфельке

Как отметила в начале своего выступления к.м.н., доцент кафедры нервных болезней института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Татьяна Анатольевна ЩЕРБОНОСОВА, препарат Мильгамма на протяжении более 25 лет занимает достойное место в арсенале российских врачей.

Мильгамма – инъекционный препарат, в состав которого входят витамины группы (B₁, B₆, B₁₂) и лидокаин.

Любой препарат, и Мильгамма не исключение, проходит определенный «жизненный» цикл: поиск подходящей молекулы для решения терапевтической задачи, доклинические испытания *in vitro* и *in vivo*, получение патента. После этого начинаются четыре фазы клинических исследований: фаза I – оценка диапазона безопасных доз и выявление побочных эффектов на группе добровольцев; фаза II – анализ эффективности и дополнительной безопасности у пациентов с определенными заболеваниями; фаза III – дополнительные исследования безопасности, эффективности, побочных явлений, сравнение с препаратами-конкурентами; фаза IV – сбор дополнительной информации по указанным критериям после того, как препарат становится доступным по рецепту врача. По сути, в нашей стране уже 25 лет успешно продолжается последняя фаза клинических исследований Мильгаммы. В силу высокого профиля безопасности и эффективности препарат широко востребован пациентами и врачами.

Пандемия COVID-19 заметно повлияла на жизнь и здоровье населения, породив множество «сателлитных» пандемий. В частности, многократно увеличилась распространенность синдрома фибулярных каналов. В период пандемии сотрудники, переведенные

на удаленную работу, лишились возможности активно передвигаться. Неудобное рабочее место, неправильное положение (нога на ногу), малоподвижный образ жизни – факторы, способствующие развитию фибулярного синдрома малоберцового нерва. Общий малоберцовый нерв (*nervus peroneus fibularis*)), начинающийся в зоне головки малоберцовой кости, идущий вдоль длинной малоберцовой мышцы, разделен на две части и имеет поверхностную и глубокую ветвь. Глубокий нерв проходит под длинной малоберцовой мышцей и доходит до общего разгибателя пальцев. Он иннервирует мышцы, отвечающие за разгибание и тыльное сгибание стопы и пальцев, приподнимание наружного края стопы. Симптоматика заболевания напрямую зависит от места и выраженности поражения нерва. При поражении малоберцового нерва основными тестами считаются невозможность разгибания (тыльная флексия) стопы, поворот ее наружу, разгибание пальцев, хождения на пятках. Из клинических паттернов следует отметить шаг петуха – «шаг петуха», при этом суставно-мышечное чувство не нарушено, боль и вегетативно-трофические расстройства отсутствуют, но выражены чувствительные расстройства на наружной поверхности голени и тыльной стороне стопы.

При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) у пациентов с фибулярным синдромом малоберцового нерва выявляют снижение скорости моторного проведения (скорости распространения возбуждения) по малоберцовому нерву, увеличение дистальной латентности. Иногда фиксируются блоки проведения на уровне фибулярного канала (1–3-й степени).

Т.А. Щербоносова поделилась собственным опытом лечения симптомов фибулярного синдрома малоберцового нерва. Во время пандемии коронавирусной инфек-



К.м.н.
Т.А. Щербоносова

ции, когда ограничения по передвижению и пропускной системе в Москве были еще не сняты, Татьяна Анатольевна работала в удаленном режиме. После двухчасовой работы за компьютером в позе «нога на ногу» она попыталась встать, и в этот момент у нее соскочила с левой ноги туфелька. В левой стопе появилась сильная слабость. Повторная попытка пройти небольшое расстояние не увенчалась успехом, стопа не удерживала обувь из-за выраженной слабости. По характеру симптомов можно было предположить поражение малоберцового нерва.

По данным ЭНМГ выявлено снижение скорости распространения возбуждения на участке от головки малоберцовой кости до подколенной ямки, снижение амплитуды в подколенной ямке. Заключение: на момент осмотра зарегистрирован неполный блок проведения на уровне фибулярного канала 1-й степени. Т.А. Щербоносова начала принимать Мильгамму 2,0 мл – десять инъекций, затем Мильгамму композитум в течение двух недель по одной таблетке в день. На второй день терапии Мильгаммой наступило улучшение состояния, на пятый день восстановилась двигательная функция.

Этот пример лишний раз доказывает, что витамины группы В способны восстанавливать функцию нерва.

Витамины группы В выполняют важную роль в клеточном функционировании, действуя как коферменты в широком спектре катаболических и анаболических ферментативных реакций. Их эф-



фекты распространяются на многие аспекты функционирования мозга, включая производство энергии, синтез и репарацию ДНК/РНК, геномное и негеномное метилирование, а также синтез многочисленных нейрохимических веществ и сигнальных молекул. Такая информация представлена в масштабном обзоре английского ученого D.O. Kennedy¹³.

Витамины группы В играют ключевую роль в цикле Кребса. Они служат своеобразным ядром процессов производства энергии, причем особое значение имеет витамин В₁. Когда клетки организма создают собственные копии, что необходимо для роста организма, заживления ран, замещения старых отмирающих клеток, старая клетка копирует 3 млрд так называемых химических букв, формирующих ее ДНК. И уже эта ДНК управляет процессом синтеза новой клетки. Но качество копирования ухудшается в процессе репликации клеток вследствие ошибок при копировании.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ характеризуются уникальными свойствами. Так, В₁ (тиамин) – ключевой игрок в цикле Кребса, его отличает проходимость через гематоэнцефалический барьер, он участвует в пентозофосфатном цикле, углеводном и энергетическом обмене нервной и мышечной тканей. Витамин В₆ (пиридоксин) задействован в синтезе трансмиттеров дофамина, серотонина, мелатонина, норадреналина. Он необходим для синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), поэтому участвует в создании основы ДНК-нуклеотидов, а также в обмене и метаболизме фолиевой кислоты. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) принимает участие в фолатном цикле, реакции трансметилирования, синтезе тимидина (синтез ДНК) и метионина. Как известно, нормальный уровень витамина В₁₂ и фолатов является геностабилизирующим фактором.

Препарат Мильгамма можно назначать пациентам с наследственной нейропатией с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННППС). В условиях пандемии из-за ограничений передвижения у многих пациентов с ННППС наблюдались рецидивы. В ряде случаев наследственная нейропатия характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Вместе с тем имеются формы, фенотипически представленные рецидивирующей мононейропатией с острым или подострым началом – ННППС. Впервые она была описана в 1899 г. И. Россолимо. Современное описание ННППС относится к 1947 г. – «паралич копальщиков клубней». У больных ННППС наследственный характер заболевания подтверждается семейным анамнезом и схожими нейрофизиологическими нарушениями. Морфологические изменения: утолщение миелиновой оболочки («томакулы») – томакулярная нейропатия.

Заболевание дебютирует на втором-третьем десятилетии жизни, характеризуется повышенной чувствительностью периферических нервов к сдавлению, что приводит к повторяющимся эпизодам компрессионной нейропатии. Ген заболевания обнаружен на 17-й хромосоме, в области гена, кодирующего PMP-22. В отличие от наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1-го типа для данного варианта нейропатии характерно не удвоение участка данного гена, а делеция. Частота ННППС у мужчин и женщин примерно одинакова, но, по некоторым данным, у мужчин регистрируется чаще, при этом у них более ранний дебют.

К факторам, способствующим развитию паралича, относят мелкие травмы и эпизоды сдавления нервов. Сдавление нервов может

происходить при работе за письменным столом с опорой на локти, в позе «нога на ногу», стоянии на коленях, корточках (паралич малоберцового нерва), закладывании руки за голову, ношении рюкзаков, чемоданов, выполнении малярных работ, во время сна на надувном матрасе, одном боку и др.

От туннельного синдрома ННППС отличает возникновение пареза после непродолжительного воздействия провоцирующего фактора. В 10% случаев наступает полное выздоровление в течение первых суток, чаще отсроченное восстановление, в 9% отмечается резидуальный неврологический дефицит¹⁴.

Таким образом, клинически подтвержденными показаниями к применению Мильгаммы являются невралгия, неврит, парез лицевого нерва, плексопатия, нейропатия, полинейропатия (алкогольная, диабетическая и др.), ганглионит, ночные мышечные судороги, остеохондроз позвоночника, радикулопатия, мышечно-тонический синдром.

Мильгамма, будучи ко-анальгетиком, оказывает обезболивающее действие. Препарат применяется совместно с НПВП и позволяет уменьшить объем назначения и длительность приема последних, а также эффективно используется в монорежиме, в том числе у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста.

Подводя итог, Т.А. Щербаносова подчеркнула, что благодаря уникальным механизмам действия компонентов анальгетической комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ назначается при различных заболеваниях. Докладчик поблагодарила компанию «Верваг Фарма» за высокий уровень качества лекарственных препаратов и пожелала дальнейших успехов в работе в России.

¹³ Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review // *Nutrients*. 2016. Vol. 8. № 2. P. 68.

¹⁴ Gouider R., LeGuern E., Gugenheim M. et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 11. P. 2018–2023.



Юбилейная история

Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, главный специалист-невролог Минздрава России по Южному федеральному округу, д.м.н., профессор Ольга Викторовна КУРУШИНА представила ретроспективу практического применения препарата Мильгамма в течение последних 20 лет в клинической неврологической практике. Она отметила, что первые публикации, в которых упоминалась Мильгамма, на портале PubMed появились в 1995 г. Сегодня число публикаций достигло 145, а в национальной библиографической базе данных научного цитирования (Российский индекс научного цитирования, РИНЦ) – 1493. Это говорит о том, что российские врачи существенно расширили границы применения препарата Мильгамма.

Первый опыт работы с препаратом Мильгамма связан с лечением диабетической полинейропатии. В РИНЦ размещено 643 публикации на эту тему. Как известно, распространенность диабетической полинейропатии в популяции больных СД достигает 85%. Диабетическая нейропатия – одно из наиболее распространенных осложнений СД и причина высокой смертности и инвалидизации¹⁵. При рассмотрении патогенеза диабетической нейропатии можно увидеть точки приложения, на которые способен воздействовать комплекс витаминов группы В (Мильгамма). Причем назначать лечение необходимо как можно

раньше, пока функциональные изменения не перешли в структурные. Для этого пациенты с СД должны пройти своевременное обследование, дополнительные исследования даже в отсутствие клинической манифестации диабетической нейропатии.

Почему именно Мильгамма применяется при диабетической нейропатии? Дело в том, что регенеративные свойства тиамин, пиридоксина и цианокобаламина основаны на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов и не зависящих от их дефицита.

Бенфотиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А, что усиливает гидролиз эфиров жирных кислот. Одновременное применение тиамин, пиридоксина и кобаламина влияет на стимуляцию аксоплазматической части транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки. Бенфотиамин за счет усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки. Таким образом, комплекс витаминов группы В (Мильгамма) способствует восстановлению периферической нервной системы и реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией.

В процессе использования Мильгаммы рассматривались и другие возможные механизмы ее действия. Еще в начале 2000-х гг. были



Профессор, д.м.н.
О.В. Курушина

опубликованы данные о собственном антиноцицептивном эффекте Мильгаммы¹⁶, ее свойствах потенцировать действие анальгетиков и НПВП¹⁷.

В исследованиях показана активация процессов регенерации, в частности восстановление миелиновых оболочек, на фоне применения Мильгаммы.

С точки зрения невролога особый интерес вызывает ноцицептивное действие Мильгаммы. Комбинация витаминов группы В обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем¹⁸.

Имеется опыт включения Мильгаммы в схему терапии пациентов с алкогольной нейропатией. По данным профессора О.В. Курушиной, в РИНЦ содержится 240 публикаций на эту тему.

Поиск эффективных подходов к лечению алкогольной нейропатии особенно актуален в связи с распространенностью алкоголизма в России – по официальным данным, им страдают 3 млн человек. При этом злоупотребляют алкоголем 12 млн человек.

Тревожит тот факт, что весной 2020 г. в разгар пандемии COVID-19 закупки алкоголя в нашей стране

¹⁵ Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003.

¹⁶ França D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421. № 3. P. 157–164.

¹⁷ Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 266–277.

¹⁸ Reyes-García G., Medina-Santillán R., Terán-Rosales F. et al. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 1999. Vol. 42. № 2. P. 73–77.



возросли на 20–25%. Не исключено, что в обозримом будущем увеличится число пациентов с алкогольным поражением центрально-периферической нервной системы. Несмотря на то что период изоляции, связанный с пандемией коронавируса, закончился, согласно официальным данным, уровень закупки алкоголя на 3% выше обычного.

По данным наблюдений, алкогольная полинейропатия выявляется у 20–30% больных алкоголизмом. При этом нередко на приеме у невролога оказываются пациенты с запущенными стадиями алкогольной полинейропатии, требующими большого объема лекарственной терапии. Именно в таких случаях чрезвычайно востребован препарат Мильгамма, который позволяет скорректировать подход к лечению.

При алкогольной полинейропатии прежде всего поражаются дистальные отделы нижних конечностей. Вегетативно-трофические нарушения предшествуют появлению двигательных и чувствительных расстройств. Алкогольную полинейропатию отличают асимметричность неврологических поражений, высокая чувствительность

нервных стволов к компрессии и ишемии (алкогольно-заспанный неврит), статико-интенционный тремор, наиболее выраженный в пальцах рук.

Следует обратить внимание, что суточные дозы витаминов для больных алкоголизмом очень высокие. Например, суточная доза тиамина составляет 100–500 мг, пиридоксина – 20–100 мг, цианокобаламина – 200–500 мкг. И в данном аспекте комбинация витаминов группы В (Мильгамма) позволяет решать эти проблемы.

Как уже отмечалось, Мильгамма оказывает антиноцицептивный эффект, обусловленный ингибированием синтеза и блокированием действия воспалительных медиаторов. Кроме того, комбинация витаминов группы В обладает анальгезирующим эффектом.

Витамины В₁, В₆ и В₁₂ необходимы в качестве ко-ферментов для синтеза нейромедиаторов. Эти витамины участвуют в синтезе серотонина и других болютоляющих нейромедиаторов, повышают концентрацию серотонина в ЦНС. Серотонин, норэпинефрин и дофамин выполняют модулирующую функцию в борьбе с болевыми ощущения-

ми. Серотонин является ключевым фактором для психоэмоционального состояния человека. Учитывая всю совокупность факторов, можно утверждать, что Мильгамма – препарат выбора для лечения пациентов с алкогольной полинейропатией.

Без сомнения, витамины группы В могут выступать в качестве ко-анальгетика для лечения боли в спине. Публикации о ко-анальгетической активности Мильгаммы и первые результаты исследований комбинации препарата Мильгамма и НПВП начали появляться в базе PubMed в 2009 г. В то же время в РИНЦ насчитывается 955 публикаций, посвященных ко-анальгетическому эффекту Мильгаммы.

Завершая выступление, профессор О.В. Курушина подчеркнула, что препарат Мильгамма можно применять при тревожно-депрессивных расстройствах, астенических проявлениях, нейродегенеративной патологии, а также в целях реабилитации после соматических заболеваний. Мильгамма способствует восстановлению нервных волокон, физической активности, демонстрируя стойкий терапевтический эффект.

Дискуссионный клуб

В рамках конференции состоялось заседание дискуссионного клуба, в котором приняли участие ведущие российские эксперты в области неврологии.

Дискуссию открыл профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации межплементарной медицины, главный редактор журнала *Manage Pain*, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ. Он рассказал о собственном опыте и истории взаимодействия с компанией «Верваг Фарма» и препаратом Мильгамма. Его первая встреча с продукцией компании «Верваг Фарма» состоялась в 1996 г. на выставке здравоохранения на Красной Прес-

не в Москве. Несмотря на сложную экономическую и политическую обстановку 1990-х гг., финансовый кризис 1998 г., компания «Верваг Фарма» осталась на российском рынке. С тех пор компания успешно развивается на территории нашей страны, представляя ассортимент качественных и эффективных препаратов.

Профессор Ан.Б. Данилов остановился на вопросах применения витаминотерапии. Безусловно, синтетические витамины создавались не для лечения боли, а для лечения витаминodefицитных состояний. Витамины группы В применяют при таких состояниях и заболеваниях, как бери-бери, пеллагра, алкоголизм, мальабсорбция, муковисцидоз,

а также для коррекции генетических дефектов метаболизма витаминов (мегалобластная анемия, метилмалоновая ацидурия). Но реальная практика иногда преподносит сюрпризы. Так, по данным исследований, витамины группы В продемонстрировали эффективность при состояниях без дефицита витаминов, таких как болевой синдром, астения, туннельный синдром, полинейропатия, мононейропатия, психоз, алопеция. С 1950-х гг. витамины группы В начали рассматривать как анальгетики. Прошло много лет, но многие врачи до сих пор задают вопрос о целесообразности применения витаминов при болевом синдроме. Тем не менее результаты более чем 150 исследований продемонстрировали клиническое улучшение на фоне применения витаминов группы В у пациентов с бо-



Онлайн-конференция

левым синдромом. Витамины группы В оказались эффективными не только при острой, но и хронической боли¹⁹. Сегодня, спустя 70 лет после упоминания о противоболевом эффекте витаминов В₁, В₆ и В₁₂, на портале PubMed можно легко найти опубликованный в 2019 г. обзор «Витамин В₁₂ как средство для лечения боли». В нем представлены данные об анальгетическом эффекте витамина В₁₂ при диабетической нейропатии, полинейропатии, боли в спине²⁰. Комплекс витаминов группы В эффективен при болевом синдроме, о чем свидетельствует обширная доказательная база. Результаты системных обзоров рандомизированных плацебоконтролируемых исследований комплекса витаминов группы В наглядно демонстрируют его ко-анальгетические свойства, в частности, при переломах нижних конечностей, острой боли в спине и шее, периферической нейропатии, диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии.

Очевидно, что для достижения анальгетического эффекта необходима комбинация витаминов В₁, В₆, В₁₂. Оптимальные дозы:

- тиамина (В₁) – 100–300 мг/сут;
- пиридоксина (В₆) – 100–300 мг/сут;
- цианокобаламина (В₁₂) – 500–2000 мкг/сут.

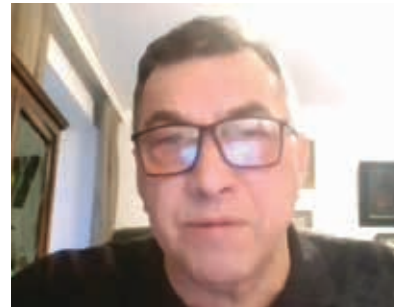
Таким образом, комплекс витаминов группы В применяют не только для терапии дефицитных состояний, но и для купирования острой или хронической мышечно-скелетной боли. Многим пациентам из-за противопоказаний и коморбидности не назначают НПВП. В такой ситуации на помощь приходит Мильгамма – ко-анальгетический препарат с доказанной эффективностью и безопасностью.



Профессор, д.м.н. Ан.Б. Данилов

Профессор Ан.Б. Данилов подчеркнул, что витамины не лечат боль, но в определенных дозах могут повлиять на болевой синдром. Конечно, вопросы механизмов анальгетического действия витаминов группы В интересуют всех, кто занимается терапией боли, фармакологией и фармакотерапией. Каким образом витамины группы В влияют на боль?

Как показали результаты исследований последних лет, витамины группы В ингибируют синтез и/или блокируют действие воспалительных медиаторов, подавляют эктопическую активность в задних рогах спинного мозга, блокируют натриевые каналы на мембранах сенсорных нейронов, действуют на периферии и в ЦНС²¹. Свойства витаминов группы В полностью не изучены, исследования в этой области продолжаются. В прошлом году была опубликована исследовательская работа, в которой показано, что комплекс витаминов группы В уменьшает локальное воспаление при периферическом повреждении. Авторы экспериментально доказали, что лечение комплексом витаминов группы В приводит к снижению экспрессии провоспалительных и повышению экспрессии противовоспалительных цитокинов, способствуя разрешению нейровоспаления. Витамины группы В обладают



Профессор, д.м.н. В.В. Афанасьев

потенциалом для лечения нейровоспаления и нейрогенерации у людей²². Влияние витаминов группы В на механизм нейропатической хронической боли до конца не изучено, но уже можно сделать вывод о перспективности использования витаминов этой группы не только при мышечно-скелетной, но и нейропатической боли. Традиционно для купирования болевого синдрома назначают НПВП. Проведен метаанализ исследований, в которых изучали комбинацию НПВП диклофенака и Мильгаммы. Метаанализ показал, что комбинированная терапия может иметь преимущество перед монотерапией диклофенаком в отношении снижения выраженности острой боли в спине. В состав препарата Мильгамма входит широко известное местно-анестезирующее средство лидокаин, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. В данном аспекте интерес представляет работа профессора А.М. Овечкина, который обнаружил у давно и хорошо известных местных анестетиков новые свойства. Оказывается, они не только блокируют натриевые каналы, но и обладают антитромботическим, противовоспалительным, антибактериальным и нейропротективным эффектом²³.

¹⁹ Dordain G., Aumaitre O., Eschaliere A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature // Acta Neurol. Belg. 1984. Vol. 84. № 1. P. 5–11.

²⁰ Buesing S., Costa M., Schilling J.M., Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain // Pain Physician. 2019. Vol. 22. № 1. P. E45–E52.

²¹ Ших Е.В., Махова А.А., Шумянцева В.В., Демидова О.А. Фармакологическая регуляция активности изоферментов цитохромов P450 3A4 и P450 2C9 витаминами и природными соединениями // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016.

²² Ehmedah A., Nedeljkovic P., Dacic S. et al. Vitamin B complex treatment attenuates local inflammation after peripheral nerve injury // Molecules. 2019. Vol. 24. № 24. P. 4615.

²³ Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. № 3. С. 6–15.



Профессор Ан.Б. Данилов прокомментировал результаты исследования применения витаминов группы В при боли в спине. Пациентов разделили на группы монотерапии диклофенаком, монотерапии Мильгаммой и комбинированной терапии диклофенаком и Мильгаммой¹⁰. Анализ данных показал более высокую эффективность комбинации Мильгаммы и диклофенака по сравнению с таковой монотерапии диклофенаком в купировании болевого синдрома (рис. 5). Неожиданным результатом исследования стало то, что Мильгамма в монорежиме была так же эффективна, как диклофенак. Это еще раз подтверждает выраженный анальгетический эффект Мильгаммы, обусловленный уникальными свойствами компонентов препарата.

Обсуждая уникальные свойства витаминов группы В, нельзя не упомянуть препарат Мильгамма композитум. В его состав входят пиридоксин и жирорастворимый аналог витамина В₁₂, или бенфотиамин, который отсутствует в Мильгамме инъекционной. Бенфотиамин обладает высокой биодоступностью и применяется при лечении ряда заболеваний.

В заключение профессор Ан.Б. Данилов отметил, что, в соответствии с современными данными, витамины группы В способны не только поддерживать здоровый иммунитет, но и потенциально предотвращать или уменьшать симптомы COVID-19.

Витамины группы В модулируют иммунный ответ путем подавле-

ния провоспалительных цитокинов и воспаления. Как следствие, улучшается дыхание, работа желудочно-кишечного тракта, предотвращается гиперкоагуляция, что делает терапию пациентов с коронавирусной инфекцией более эффективной. Безусловно, изучение роли витаминов группы В продолжится. Впереди еще много открытий.

В продолжение темы профессор кафедры неотложной медицины хирургического факультета Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела ангионеврологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, главный токсиколог Ленинградской области, д.м.н. Василий Владимирович АФАНАСЬЕВ отметил, что еще в древности боль лечили в основном воздействием на ЦОГ (циклооксигеназа)-независимые системы. Достаточно вспомнить папирус Эхнатона, в котором рекомендуется лечение маковым молоком, электроуотрерапия, практикуемая в Карфагене и Риме.

Ко-анальгетик обладает собственным анальгезирующим действием. Но, по мнению докладчика, следует говорить не об анальгезирующем действии, а об антиноцицептивном действии. ЦОГ – одна из многих рецепторных систем, участвующих в ноцицепции. К ЦОГ-независимым ко-анальгетикам могут относиться препараты, действующие в тормозных (трофотропных) системах, и аллостерические вещества, усиливающие их действие (ионы, витаминные препараты, озон и др.). ЦОГ-независимые ко-анальгетики могут не оказывать самостоятельного анальгезирующего действия, но в комбинации с НПВП усиливают их противоболевые эффекты. Наконец, ЦОГ-независимые ко-анальгетики прямыми или косвенным путем связаны с реакциями образования эйкозаноидов.

Среди ЦОГ-независимых анальгетиков на первый план выходят

Мильгамма и ее гомологи. Действительно, это не просто витамины группы В. До сих пор среди пациентов и некоторых врачей существуют мифы. Так, многие считают, что прием витаминных препаратов можно заменить, компенсировать фруктами и правильным питанием. Однако Мильгамма – это не просто витамины. Это официальный препарат, изготовленный по особой рецептуре с оптимальным дозированием компонентов. Кроме того, бытует мнение, что тиамин и пиридоксин несовместимы. На сегодняшний день наглядно доказано, что они, наоборот, потенцируют действие друг друга. В Мильгамме помимо высокоаффинных витаминов содержатся стабилизаторы, обеспечивающие совместимость указанных компонентов.

Еще один миф: лидокаин, входящий в состав Мильгаммы, может вызывать аллергические реакции. Это исключено: лидокаин – амид. В отличие от эфиров амиды не вызывают аллергических реакций. Они вызывают только токсические реакции. Но, чтобы вызвать возможные токсические реакции, доза лидокаина в Мильгамме должна быть увеличена в 100 раз.

Последние данные свидетельствуют о том, что Мильгамма характеризуется метаболическим, рецепторным и противовоспалительным действием.

Тиамин (активная форма кокарбоксилазы или тиаминдифосфата) – ко-фактор более 150 ферментативных реакций организма человека, три из которых являются жизнеобеспечивающими: декарбоксилирование пирувата, транскетолазная реакция в цикле Варбурга, декарбоксилирование альфа-кетоглутаровой кислоты.

Пиридоксин – естественный кофермент пиридоксальфосфатной системы, необходимый для синтеза эндогенной ГАМК. Пиридоксин – положительный аллостерический эффектор (модификатор) в серотонинергической системе.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального крове-

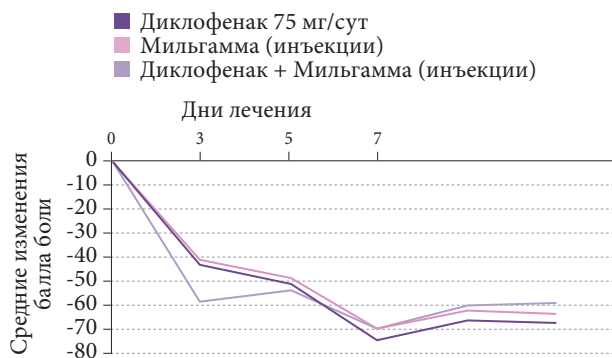


Рис. 5. Динамика болевого синдрома



Онлайн-конференция

творения и созревания эритроцитов. Он также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма, оказывает влияние на процессы в нервной системе (синтез РНК, ДНК) и на липидный состав цереброзидов и фосфолипидов. Ко-ферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток. В последние годы показано, что витамин В₁₂ участвует в химическом синтезе, обуславливающим активность глутамата и увеличение серотонина.

Как отметил профессор В.В. Афанасьев, одновременно с накоплением знаний меняется представление о роли витаминов в активации нейрорепластических процессов. Он перечислил особенности сигналинга Мильгаммы. Сигналинг – цепь молекулярных реакций, которая возникает после взаимодействия лиганда тиамин, пиридоксина, В₁₂ со своими рецепторами. Следствием этого являются:

- проведение нервного импульса;
- обеспечение аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной системы;
- участие в нервно-мышечной передаче;
- регуляция «болевого» активности нерва;
- участие в обменных процессах;
- иммуномодуляция за счет лимфопротективной активности.

Следует подчеркнуть метаболический компонент действия препарата Мильгамма. Метаболотропные эффекты витаминов группы В, прежде всего витамина В₁, проявляются в ключевых реакциях промежуточного обмена веществ.

Мильгамма характеризуется антиноцицептивным механизмом действия. Среди нейротропных эффектов тиамин следует отметить промежуточный энергообмен, обеспечение аксонального транспорта, безопасности тканевого

дыхания. В свою очередь пиридоксин обеспечивает синтез фосфолипидов и сфингомиелина, оказывает антиоксидантное действие, повышает функции эндотелия и нейрональной микрогемодинамики. Таким образом, Мильгамма способствует восстановлению структуры и функции нервных волокон, участвует в защите от повреждения нервной ткани.

Важно, что компоненты Мильгаммы служат ко-факторами скорости связывания НПВП и ЦОГ (ЦОГ-зависимая анальгезия).

Проведены исследования эффектов компонентов Мильгаммы при связывании с ЦОГ-1 целекоксиба. Оказалось, что компоненты Мильгаммы обеспечивают более плотное связывание НПВП со своим рецептором. Именно поэтому дозы НПВП при комбинированном использовании с Мильгаммой можно снижать. На терапевтический эффект это не влияет²⁴.

Как уже упоминалось, компоненты Мильгаммы вызывают активацию сигналинга, вследствие чего снижается выраженность нейропатической боли, улучшается генная регуляция энергетического гомеостаза, синаптической пластичности и – что, может быть, самое главное при болевом синдроме – долгосрочная потенциация нервов.

Профессор акцентировал внимание на характеристике бенфотиамин. Прежде всего бенфотиамин отличают липофильная молекула, высокая биодоступность, отсутствие эффекта «насыщаемости» абсорбции: абсорбция дозозависима. В клинической фармакологии используется фармакокинетический параметр AUC, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение периода наблюдения. Более высокие величины AUC указывают на потенциальную эффективность препарата. У тиамин AUC = 102, тогда как у бенфо-

тиамин AUC = 602,2. Кроме того, в отличие от тиамин бенфотиамин не разрушается тиаминазой кишечника²⁵. Не случайно после инъекционной Мильгаммы пациентам назначают пероральный препарат Мильгамма композитум. Это предотвращает снижение концентрации действующих веществ. Мильгамма композитум предназначена для длительного применения с целью сохранения эффекта инъекционной терапии, направленной на снижение выраженности болевого синдрома, восстановление поврежденных нервов.

Резюмируя сказанное, профессор В.В. Афанасьев выделил два направления клинического применения Мильгаммы. Прежде всего Мильгамма – компонент патогенетической и симптоматической терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения. В неврологии нет ни одной нейропатии, ни одного болевого синдрома, при которых не реализовалось бы антиноцицептивное действие Мильгаммы. Препарат имеет рецепторный и метаболический компонент действия, которым нельзя пренебрегать.

В рамках заседания состоялась оживленная дискуссия по вопросам фармакокинетических и фармакологических особенностей препарата. Эксперты обсудили терапевтические возможности, иммуномодулирующих, противовоспалительных и антиноцицептивных эффектов препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум.

Закрывая дискуссионный клуб, профессор Ан.Б. Данилов поздравил всех участников конференции, компанию «Верваг Фарма» с 25-летием присутствия на российском фармацевтическом рынке нейротропного препарата Мильгамма – ведущего бренда компании «Верваг Фарма». *

²⁴ Deb P.K., Mailavaram R., Chandrasekaran B. et al. Synthesis, adenosine receptor binding and molecular modelling studies of novel thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives // Chem. Biol. Drug Des. 2018. Vol. 91. № 4. P. 962–969.

²⁵ Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 34. № 2. P. 47–50.



Неврология в лицах: от простого к сложному

В рамках XVII Ежегодной междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» состоялся симпозиум, посвященный рассмотрению особенностей ведения пациентов с различными неврологическими нарушениями в условиях пандемии COVID-19. Ведущие специалисты в области неврологии обсудили актуальные проблемы диагностики и лечения коагулопатии, хронической боли в спине и диабетической нейропатии, представили собственные данные об эффективных методах лечения неврологических пациентов в клинической практике.

Коагулопатия и COVID-19: внимание на детали

Открывая симпозиум, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Марина Викторовна ПУТИЛИНА отметила, что современные реалии диктуют необходимость всестороннего рассмотрения ранних и отдаленных неврологических проявлений и осложнений COVID-19.

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, опасна высокой контагиозностью и осложнениями, в частности острой дыхательной недостаточностью и поражением многих органов, прежде всего нервной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Отсутствие вирус-специфической терапии, особенно при тяжелых формах заболевания, обусловлено повышенным риском летального исхода.

В настоящее время коронавирусная инфекция COVID-19 включена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), разработаны методические временные рекомендации по ее лечению. С 2019 г. систематизируется информация, расширяются знания о патогенезе и клиническом течении коронавирусной

инфекции. В связи с этим периодически обновляются рекомендации, корректируется перечень лекарственных препаратов для лечения пациентов с COVID-19.

Согласно недавно опубликованным данным зарубежных исследователей, различают три фазы заражения коронавирусом. В первой фазе вирус проникает в альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа, вызывая первичный иммунный ответ. После вирусной репликации и пролиферации иммунный ответ инициируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами. Вторая фаза, получившая название легочной, характеризуется поражением легких, развитием легочного фиброза. В третьей фазе воспалительные цитокины (интерлейкины (ИЛ) 2, 6, 7, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферон гамма) вызывают цитокиновый шторм и системное воспаление. У больных развиваются полиорганная недостаточность, наблюдается тяжелое течение COVID-19, нередко приводящее к летальному исходу.

Повреждение паренхимы легких возникает в результате воспалительных процессов, вазодилатации, проницаемости эндотелия, рекрутирования лейкоцитов и отека легких. Деструкция эндотелия сосудов легких путем пря-

мого проникновения SARS-CoV-2 и индуцированного воспаления может предрасполагать к образованию микротромбов и инфаркту легких. Однако в ряде случаев развитие вируса затормаживается на первой стадии. Но надо помнить, что практически при любой фазе заражения имеют место нарушения эндотелия и иммунной системы. SARS-CoV-2 напрямую вызывает гибель эндотелиальных клеток через гематоэнцефалический барьер. Плотные контакты в эндотелиальных клетках разрушаются посредством моноцитов, нейтрофилов, ИЛ-1-бета, ФНО-альфа.

На третьей стадии заражения коронавирусной инфекцией отмечаются нарушения в системе свертываемости крови, поражается нервная система. Образовавшиеся микротромбы мигрируют в головной мозг и органы-мишени. У пациентов развиваются лакунарные инсульты, которые можно трактовать как болезнь малых сосудов.

Повышенные уровни плазмينا и плазминогена служат биомаркерами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, поскольку протеаза плазмин способна «разрезать» соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, повышая вирулентность.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции в большей сте-



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

пени склонны к коагулопатии, связанной с COVID-19, чем больные с легким течением. Именно в этой группе пациентов регистрируется большее количество летальных исходов.

Эксперт рассмотрела возможный механизм, связывающий нарушение регуляции воспаления и коагуляции с тромбозом. Провоспалительные цитокины и инфекции эндотелия SARS-CoV-2 способствуют гиперкоагуляции за счет активации прокоагулянтов, таких как тканевой фактор, Р-селектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда. Происходят подавление физиологических антикоагулянтов, таких как тромбомодулин и рецептор эндотелиального протеина, модуляция фибринолиза за счет увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и рекрутирования лейкоцитов. Таким образом, гипоксия и неподвижность у госпитализированных пациентов с COVID-19 являются мощными триггерами тромбоза.

К предикторам тяжелого течения инфекции COVID-19 и развития коагулопатии относятся:

- ✓ одышка, сниженная оксигенация крови ($SpO_2 < 90\%$);
- ✓ лимфопения;
- ✓ гипоальбуминемия;
- ✓ повышенные уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, маркера коагуляции D-димера;
- ✓ повышение уровней маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ), ферритина, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа.

Тяжелые пациенты, обычно в стационарах, нуждаются не только в определении уровней ферритина, ИЛ, но и локусов CD4+ и CD8+¹.

Коагулопатия, связанная с COVID-19, характеризуется легкой тромбоцитопенией, небольшим удлинением протромбинового времени,

высоким уровнем D-димера и повышенными уровнями фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда. Уровни D-димера, продукта распада поперечно-сшитого фибрина, коррелируют с тяжестью заболевания и позволяют прогнозировать риск тромбоза, потребность в искусственной вентилиации легких и смертность.

Тромбоцитопения у пациентов, перенесших COVID-19, может быть вторичной по отношению к прямому взаимодействию тромбоцитов вируса через рецепторы распознавания патогена. Такое взаимодействие приводит к активации тромбоцитов и последующему клиренсу ретикулоэндотелиальной системой.

Механизмы, лежащие в основе длительного тромбофилического состояния после инфицирования COVID-19, неизвестны, но могут быть связаны с диффузной инфекцией эндотелиальных клеток сосудов, повреждением и дисфункцией.

При коронавирусной инфекции поражения центральной и периферической нервной системы могут проявляться неврологическими симптомами различной степени выраженности. Причем подобные симптомы на первом этапе не всегда коррелируют с тяжестью собственно вирусной инфекции.

Докладчик рассмотрела клинический случай. Пациентка М., 40 лет, поступила в стационар с транзиторной глобальной амнезией. Ее госпитализировали по скорой помощи с предварительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Больной проведен скрининг. По данным компьютерной томографии, патологии не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга показала признаки очагового изменения сосудистого генеза, микроангиопатию, последствия хронических микрокровоизлияний в базаль-

ных ядрах с обеих сторон. Согласно результатам анализа крови, тромбофилическое состояние, повышение уровней D-димера, СРБ, фактора 12, протеинов S/C. Анализ на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательный. Диагноз: тромбофилия, артериальная гипертензия 2-й степени.

Пациентке назначили антикоагулянтную терапию, на фоне которой состояние ухудшилось, появились носовые и обильные маточные кровотечения. Больная самостоятельно прекратила прием антикоагулянтов. На амбулаторном приеме через неделю после выписки из стационара пациентке назначили препарат Курантил N 75 мг/сут, рекомендовали сдать повторные анализы на коронавирусную инфекцию. Анализ на COVID-19: наличие антител к SARS-CoV-2 (иммуноглобулин (Ig) G).

На фоне применения Курантила N зафиксировано снижение уровня D-димера. Через месяц терапии уровни D-димера пришли в норму, неврологическая симптоматика регрессировала.

Чем было обусловлено тяжелое неврологическое состояние пациентки? По данным МРТ, у больной имела место микроангиопатия – одно из распространенных неврологических осложнений при COVID-19. Наиболее частыми нарушениями, связанными с тромботической микроангиопатией, являются тромбоцитопеническая пурпура и синдром гемолитической уремии.

Отличить коагулопатию, связанную с COVID-19, от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и тромботической микроангиопатии на ранних стадиях можно по рутинным лабораторным анализам. Среди отличительных лабораторных маркеров коагулопатии, связанной с COVID-19,

¹ Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 55. № 5. P. 2000547.



XVII Ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

прежде всего следует отметить увеличение уровней D-димера, СРБ, изменение антикардиолипидных антител, протеина С².

К патологическим особенностям тромботической микроангиопатии относится образование диссеминированных артериоларных и капиллярных тромбов, состоящих из агрегированных тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и фибрина с отеком соседних сосудистых эндотелиальных клеток. Кровотечение при тромботической микроангиопатии не распространено.

В рассматриваемом клиническом случае у пациентки выявлены множественные очаги сосудистого генеза и отек сосудистых эндотелиальных клеток.

При коронавирусной инфекции клинические проявления, связанные с центральной нервной системой, включают головную боль, головокружение, нарушение сознания, атаксию и судороги, когнитивные нарушения³. Эти симптомы вписываются в концепцию болезни мелких сосудов. Термин «болезнь мелких сосудов» используется для описания ряда синдромов, патогенез которых в значительной степени неясен. Возможно, они связаны с повреждением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул. По данным наблюдений, у детей с COVID-19 встречается синдром Кавасаки – классический некротизирующий системный васкулит с преимущественным поражением средних и мелких артерий. Он проявляется лихорадкой, поражением коронарных и других висцеральных артерий с возможным образованием аневризм, тромбов и разрывов сосудистой стенки. Среди симптомов ковидного тромбоваскулита у взрослых пациентов прежде всего следует

отметить резкую головную боль, не адекватную интоксикации. У полиморбидных пожилых пациентов иногда присоединяется суставная боль, боль в спине. Кроме того, ковидный тромбоваскулит характеризуют такие симптомы, как необычная слабость, появление чрезвычайно ярких снов и видений, потеря ориентации во времени и пространстве, депрессия, суицидальные мысли, резкие перепады настроения и нарушение ритмов жизнедеятельности. Многие пациенты жалуются на нарушения терморегуляции, нередко возникает гипотермия. Нарушается регулирование уровня артериального давления, ритма сердца, зрения и слуха, дыхания, менструального цикла, прохождения пищи по ЖКТ.

По словам профессора М.В. Путиной, всем пациентам с подтвержденной инфекцией COVID-19 или подозрением на нее при развитии судорожного синдрома, угнетении или изменении сознания, появлении новой очаговой неврологической симптоматики показано выполнение МРТ головного мозга в режимах T2-градиент, FLAIR, SWI с контрастированием, при невозможности выполнения МРТ – компьютерная томография головы. В ряде случаев проводят исследования цереброспинальной жидкости методом ПЦР на носительство COVID-19.

Согласно рекомендациям Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH) по выявлению и лечению коагулопатии у больных COVID-19, диагностика коагулопатии включает определение уровня D-димера, протромбинового времени, содержания тромбоцитов и фибриногена. После этого выбирается схема терапии. Эксперты предлагают включать

в исследования клинические испытания противовирусных, противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов для лечения тромбов и микротромбов.

Сегодня рассматривается новое направление терапии COVID-ассоциированного тромбоза – воздействие на внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET). Они состоят из внеклеточных нитей хроматина (нуклеиновых кислот, ДНК), обернутых вокруг гистонов (нуклеосом) и переплетенных с нитями фибрина. NET служат идеальной основой для связывания активированных тромбоцитов, эритроцитов, активации фактора Хагемана и выработки тромбина для производства фибрина. Таргетная терапия, направленная на NET, может сыграть существенную роль в лечении тромботических заболеваний, к которым потенциально относится и COVID-19².

Показано, что дипиридамолом подавляет NETоз, опосредованный протромботическими антифолипидными аутоантителами (aPL-антитела), и смягчает венозный тромбоз мышечной в лаборатории условиях. В свою очередь дипиридамолом подавляет IgG-опосредованное высвобождение NET из нейтрофилов у пациентов с COVID-19 *in vitro*⁴.

Недавно началось рандомизированное клиническое исследование DICER, в котором тестируется дипиридамолом у пациентов с COVID-19. Цель исследования – сравнить эффективность дипиридамола и плацебо в снижении тромбообразования.

В исследовании X. Liu и соавт. (2020) дипиридамолом продемонстрировал преимущество перед хлорохином в дозозависимом подавлении репликации вируса SARS-CoV-2 в клетках *in vitro*⁵.

² Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy // J. Thromb. Thrombolysis. 2020. Vol. 50. № 1. P. 54–67.

³ Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19 // Rev. Neurol. 2020. Vol. 70. № 9. P. 311–322.

⁴ Dugan H.L., Guthmiller J.J., Arevalo P. et al. Preexisting immunity shapes distinct antibody landscapes after influenza virus infection and vaccination in humans // Sci. Transl. Med. 2020. Vol. 12. № 573. P. eabd3601.

⁵ Liu X., Li Z., Liu S. et al. Potential therapeutic effects of dipyrindamole in the severely ill patients with COVID-19 // Acta Pharm. Sin. B. 2020. Vol. 10. № 7. P. 1205–1215.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Механизм действия дипиридамола у пациентов с COVID-19 обусловлен его уникальными свойствами. Дипиридамо́л – ингибитор фосфодиэстеразы, является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона. Дипиридамо́л воздействует на систему D-димера, обладает антикоагулянтным и противовоспалительным эффектами, а также способствует снижению тромбообразования. Установлено, что антиагреганты, в том числе дипиридамо́л, способны замедлять развитие идиопатического легочного фиброза при COVID-19.

По данным библиотеки лекарственных средств FDA, антикоагулянтный препарат дипиридамо́л подавляет репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*, оказывает сильное влияние на интерферон-1, облегчает патологию легких в вирусной модели пневмонии. При анализе 12 пациентов с COVID-19, получавших антикоагулянтную терапию, добавление дипиридамо́ла значительно увеличивало количество тромбоцитов и лимфоцитов. На фоне применения препарата снижался уровень D-димера, повышался уровень гемоглобина, улучшался прогноз, в том числе у тяжелых пациентов. Пациенты принимали дипиридамо́л в дозе 50 мг три раза в день (150 мг/сут) в течение двух недель. Эти данные подтвердили турецкие исследователи, которые заявили, что дипиридамо́л снижает

риск коагулопатии при COVID-19. Анализ наблюдений за 510 пациентами с COVID-19, 369 из которых получали дипиридамо́л в качестве профилактики коагулопатии, показал, что на фоне применения дипиридамо́ла снижался риск развития коагулопатии⁶.

В Мичиганском университете в 2020 г. началось плацебоконтролируемое рандомизированное исследование эффективности дипиридамо́ла у пациентов с COVID-19. Цель исследования – оценить влияние 14-дневной терапии дипиридамо́лом на снижение чрезмерной свертываемости крови у пациентов с COVID-19. Первичная конечная точка исследования – уменьшение уровня D-димера в плазме крови, комбинированная точка – смерть, искусственная вентиляция легких, насыщение кислородом. Завершение исследования планируется в ближайшее время.

Дипиридамо́л (Курантил N) действует как плейотропный многоэффекторный препарат. Он воздействует на эндотелиоциты, ангиомиоциты, тромбоциты, макрофаги, снижает уровень воспаления и оказывает антиоксидантный эффект. Эффекты дипиридамо́ла обусловлены усилением активности эндогенного аденозина, который влияет на гладкую мускулатуру сосудов, препятствует высвобождению норэпинефрина и защищает нейроны в условиях ишемии. Дипиридамо́л оказывает вазорелаксирующее действие, снижает

окислительный стресс, воспаление и улучшает ангиогенез⁷.

Дипиридамо́л входит в протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ. Кроме того, во временных рекомендациях по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в последней редакции дипиридамо́л также рассматривается как средство профилактики коагулопатии.

Особый интерес вызывает противовирусное действие Курантила N, поскольку для иммунотерапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе COVID-19, широко используются индукторы интерферона. Они способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенных интерферонов, на фоне их однократного введения в терапевтических дозах улучшается иммунный ответ. Курантил N повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям как индуктор интерферона. Препараты этой группы включены во временные методические рекомендации «Лекарственная терапия ОРВИ в амбулаторной практике в период пандемии COVID-19». Важно, что в отличие от других иммуномодуляторов Курантил N 25 характеризуется удобной схемой применения: 50 мг один раз в неделю в течение четырех-пяти недель для профилактики ОРВИ. Такая схема лечения особенно удобна для пожилых пациентов, принимающих несколько лекарственных препаратов.

Откуда родом боль? Биомеханические нарушения как фактор хронизации боли в спине

По словам заведующего кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Волгоградского государственного

медицинского университета, члена совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н., профессора Александра Евгеньевича БАРУЛИНА, постко-

видный синдром может сопровождаться разной симптоматикой, в частности болью различной локализации. Эксперт рассмотрел факторы риска хронизации боли, связанные с биомеханическими нарушениями.

На сегодняшний день наиболее актуальной моделью хронической

⁶ Kalayoglu Besisik S., Ozbalak M., Tor Y.B. et al. Dipyridamole added to anticoagulant prophylaxis: decline in poor outcome of clinically severe III COVID-2019 patients. Congress ISTH, 2020. Abstr.

⁷ Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамо́ла в профилактике и лечении вирусных инфекций // Consilium Medicum. 2016. № 12. С. 80–87.



XVII Ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

боли считается биопсихосоциальной. В соответствии с биопсихосоциальной моделью, боль является результатом взаимодействия биологических, психологических и социокультурных факторов.

Биологические факторы инициируют и поддерживают изменения в фасеточных суставах, позвоночнике и позвоночно-двигательном сегменте. Нарушения биомеханики вызывают перегрузку опорно-двигательных сегментов, которая ведет к развитию дегенеративно-дистрофических изменений и болевого синдрома. Докладчик на примере ряда наблюдений наглядно продемонстрировал роль биомеханических нарушений в формировании хронической боли в спине.

При обследовании пациентов оценивают статические показатели, обращая внимание прежде всего на конституциональные особенности. Однако даже у атлетически сложенного человека, регулярно занимающегося спортом, с точки зрения биомеханики можно обнаружить статические изменения, например различия оси регионов по горизонтальным позициям (одно плечо выше другого), явления ротации таза вокруг вертикальной оси, антеверсию таза, смещение центра тяжести.

Без сомнения, биомеханические нарушения опорно-двигательного аппарата в патогенезе боли в спине играют не последнюю роль. Так, патологические изменения в области поясничного отдела, проявляющиеся болевой реакцией, могут быть обусловлены биомеханической перегрузкой. У лиц с плоскостопием подобные изменения нередко носят системный характер, сначала затрагивая коленные суставы, затем крупные суставы, позвоночник. Таким образом, в контексте перегрузки, связанной со статическими и динамическими нарушениями, формируются опорно-двигатель-

ные нарушения с болевым синдромом.

В клинической практике часто встречаются пациенты с жалобами на боль в плече. Перед назначением им лечения необходимо определить структуру формирования биомеханических нарушений, обозначить мышечную группу, вовлеченную в патологический паттерн. Для дополнительного реабилитационного лечения можно рекомендовать кинезиотейпирование, различные аппликации для включения разных мышечных групп, стабилизации плечевого сустава, лимфодренажную технику или методы, направленные на биомеханическую коррекцию. Тело человека можно рассматривать как систему «биотенсегрити». Структура «тенсегрити» – компоненты натяжения и сжатия. Компоненты сжатия стремятся наружу, противодействуя компонентам натяжения, тянущим внутрь. Если оба силовых компонента уравновешены, структура стабильна. Но если систему нарушить, она будет меняться в каскаде реакций, создавая определенные зоны компенсации. Большую роль в этом процессе играет фасция. Сила мышц, сила тяжести и опоры передаются по фасциальным сетям. Фасции максимально подвижны, эластичны и способны восстанавливаться. Фасции превращают или сводят к минимуму локальное напряжение в области мышц и суставов. Эти особенности показывают важность взаимодействия мышечной, фасциальной и костной структур. Сократить отдельно взятую мышцу невозможно, но можно координировать направление. Изменения направления движения делают возможной перестройку всего опорно-двигательного аппарата.

Нельзя не упомянуть и таком заболевании костно-мышечной системы и соединительной ткани, как дорсопатия. Повреждение нервно-

го волокна при дорсопатии может быть обусловлено компрессией, воспалением, отеком, ишемией, демиелинизацией и аксональной дегенерацией. При лечении дорсопатии основной акцент делается на снижении выраженности воспаления и купировании зоны компрессии.

Лечение пациентов с хронической болью, обусловленной биомеханическими нарушениями, представляет сложный многосторонний процесс, включающий воздействие на очаг воспаления, устранение мышечного спазма. При ведении пациентов с болью необходимо помнить, что в основе хронической боли лежат изменения центральной и периферической нервной системы (периферическая и центральная сенситизация). Не исключена и нисходящая дизингибция, то есть недостаточность нисходящего антиноцицептивного влияния. Сказанное означает, что пациенты с хронической болью нуждаются в патогенетической терапии⁸.

Основной составляющей симптоматического и патогенетического лечения боли в спине являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Минимальный курс противовоспалительной терапии для полного купирования боли и воспалительного процесса в очаге поражения должен составлять 10–14 дней.

Декскетопрофена трометамол – действующее вещество препарата Дексалгин, обладающее анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза простагландина на уровне циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ-2. Анальгезирующее действие Дексалгина проявляется через 30 минут после парентерального введения. Препарат выпускается в разных лекарственных формах – раствор

⁸ Данилов А.Б., Данилов Ан.Б. Патогенез и методы лечения боли: обзор литературы // Боль. 2010. № 2. С. 35–39.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

для внутривенных или внутримышечных инъекций, таблетки и гранулы для приготовления раствора. При острой боли назначают Дексалгин внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на пероральную форму.

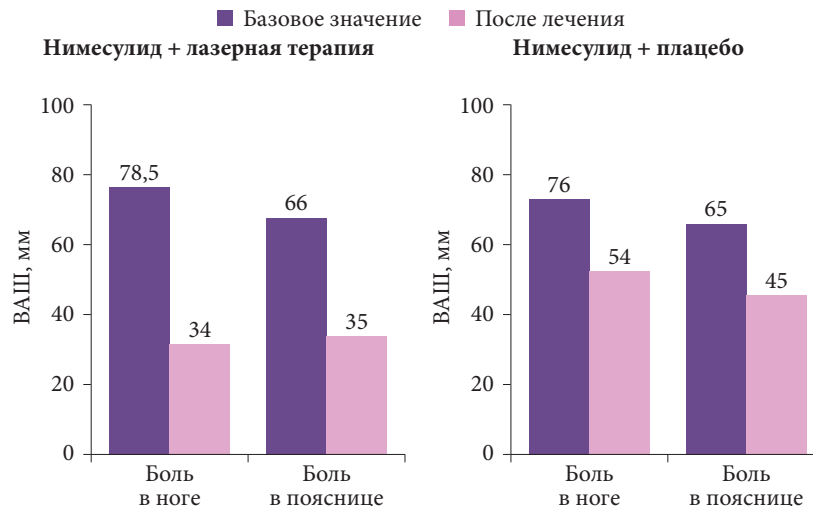
На сегодняшний день в лечении пациентов с болью хорошо зарекомендовал себя Дексалгин в форме гранул для приготовления раствора (один пакетик каждые восемь часов). Его отличает более быстрое всасывание декскетопрофена при приеме внутрь по сравнению с таблетированной формой препарата. Применение препарата Дексалгин в форме гранул для приготовления раствора способствует более быстрому наступлению противовоспалительного и анальгетического эффектов.

Для лечения слабой и умеренной боли также используют препараты с противовоспалительным действием. Продолжительность терапевтического курса зависит от выраженности дегенеративного процесса и воспалительной реакции. При преобладании воспалительного процесса можно применять монотерапию препаратом Нимесил в форме гранул для приготовления суспензии по одному пакетика (100 мг нимесулида) два раза в день в течение 15 дней.

Нимесил (нимесулид) – НПВП с выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием. Нимесил – препарат

Диагностика и лечение диабетической полинейропатии: от простого к сложному

Президент региональной общественной организации «Северо-Западное общество по изучению боли», профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. Дмитрий Анатольевич ИСКРА продолжил



Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Рис. 1. Эффективность Нимесила в уменьшении выраженности болевого синдрома в спине у пациентов с радикулопатией

многофакторного действия, преимущественно ингибирует ЦОГ-2, агрегацию и миграцию нейтрофилов, нейтрализует токсичные свободные радикалы. Кроме того, нимесулид подавляет выработку медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО-альфа), ингибирует синтез металлопротеиназа, синтез и высвобождение субстанции Р. Нимесил эффективно уменьшает болевой синдром в спине у пациентов с радикулопатией, характеризуется выраженным анальгетическим, а также противовоспалительным эффектом, обусловленным активным противовоспалительным компонентом (рис. 1)⁹.

В исследованиях последних лет показано, что нимесулид характеризуется низким риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ: в три раза меньше, чем у мелоксикама, в два раза меньше, чем у эторикоксиба. Таким образом, нимесулид имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими НПВП. Завершая выступление, эксперт подчеркнул, что для восстановления правильной биомеханики у пациентов с хронической болью можно использовать дополнительные ортопедические, коррекционные методы, прежде всего нейродинамические техники для стимуляции и восстановления объема движений.

Опыт последних лет показывает, что СД ухудшает прогноз течения COVID-19. Пациенты с СД и предиабетом чаще умирают от коронавирусной инфекции.

Диабетическая полинейропатия – самое распространенное осложнение СД со стороны периферической нервной системы. Его выявляют у 50% пациентов с манифестной формой СД и 32% пациентов с предиабетом. При этом

⁹ Konstantinovic L.M., Kanjuh Z.M., Milovanovic A.N. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Photomed. Laser Surg. 2010. Vol. 28. № 4. P. 553–560.



XVII Ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

20–30% больных ДПН страдают от нейропатической боли. Автономная полинейропатия является основной причиной смерти больных СД.

Диабетическая нейропатия характеризуется многообразием клинических форм. Нейропатические синдромы диабета классифицируются следующим образом:

- 1) генерализованные симметричные полинейропатии:
 - ✓ ДПН (хроническая сенсомоторная полинейропатия или дистальная симметричная полинейропатия): нейропатия малых волокон; нейропатия крупных волокон;
 - ✓ диабетическая вегетативная нейропатия (автономная полинейропатия);
 - ✓ острая сенсорная полинейропатия;
- 2) фокальные и мультифокальные нейропатии:
 - ✓ очаговая конечностная нейропатия (в том числе туннельные синдромы);
 - ✓ нейропатия черепных нервов;
 - ✓ стволовая радикулонейропатия;
 - ✓ проксимальная моторная нейропатия;
- 3) быстро обратимая лекарственно-индуцированная нейропатия.

В ряде случаев одновременно наблюдается несколько форм нейропатий.

По мнению экспертов международного консенсуса по терапии СД, ДПН – симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия, связанная с метаболическими и микрососудистыми изменениями в результате хронического воздействия гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска. При ДПН выраженность клинической симптоматики часто не коррелирует с тяжестью аксонального поражения.

Следует отметить, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типов факторы риска развития неврологических осложнений абсолютно разные. При СД 1-го типа ведущим фактором риска развития

ДПН является гипергликемия. При СД 2-го типа на первый план выходят ожирение, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипертензия, курение и только потом гипергликемия.

Диагностика диабетических нейропатических синдромов прежде всего включает определение клинического статуса: наличие двух или более признаков, таких как симметричное изменение дистальной чувствительности (болевой, температурной, вибрационной, тактильной), «позитивные» сенсорные симптомы – боль, снижение или отсутствие ахиллова рефлекса. Различают два подтипа ДПН – с поражением больших и малых волокон. Они различаются не только клиническими проявлениями, но и методами инструментальной диагностики. При поражении больших волокон применяют электронейромиографию, при малых – биопсию кожи с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон, корнеальную конфокальную микроскопию, контрактные тепловые вызванные потенциалы, пластырь для функциональной оценки иннервации потовых желез.

С точки зрения диагностики ДПН крайне важно, во-первых, валидизировать симптомы, а во-вторых, выявить их на ранней стадии манифестации заболевания. Для этого существует ряд опросников, в частности Мичиганский опросник скрининга нейропатии (MNSI). Использование валидизированных шкал опросников позволяет оценить выраженность полинейропатии в баллах и верифицировать диагноз.

В ходе дифференциальной диагностики не следует забывать о базовых тестах. Речь прежде всего идет об определении уровня глюкозы или гликированного гемоглобина (при нормальных показателях используется тест толерантности к глюкозе),

содержания витамина В₁₂. Часто дефицит витамина В₁₂ имеет ятрогенный генез, связан с кумулятивными дозами метформина. Параллельно протеиномическая полинейропатия занимает третье место в ряду всех полинейропатий и синдромов. Поэтому проведение электрофореза и иммунофиксация белков сыворотки крови служат важным дифференциально-диагностическим тестом.

Среди автономных нейропатий кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) в большей степени связана с фатальными событиями. В то же время ее трудно выявить при рутинном неврологическом осмотре. Проявления КАН – тахикардия покоя, вариабельность сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, злокачественная аритмия или внезапная смерть. На фоне КАН повышается риск инфаркта, инсульта, смерти.

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) по диагностике КАН указаны симптомы и признаки КАН, которые необходимо оценивать у пациентов с микрососудистыми и нейропатическими осложнениями (нейропатия, нефропатия, ретинопатия) и пациентов, не осведомленных о своей гипогликемии. При наличии симптомов КАН выполняются тесты, исключая другие сопутствующие заболевания или эффекты/взаимодействия лекарственных средств, которые могут имитировать КАН. Золотым стандартом диагностики КАН признаны электрокардиографический мониторинг, постуральные пробы: измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЧСС при глубоком дыхании, в положении стоя, при маневре Вальсальвы. При изменении одного показателя дополнительно оцениваются остальные. Если остальные значения в норме, у пациента диагностируется вероятная или ранняя КАН. Изменения двух показателей позволяют установить окон-

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D, Nowak H, Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, голен до 07.10.2021



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



XVII Ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

чательный или подтвержденный диагноз КАН.

По словам докладчика, ведение пациента с КАН требует комбинированного подхода с участием смежных специалистов – кардиологов, неврологов и эндокринологов.

Базовые принципы лечения ДПН основаны на использовании патогенетической терапии, купировании симптомов, улучшении качества жизни пациентов, предотвращении прогрессирования и лечении осложнений, прежде всего синдрома диабетической стопы. У больных СД важно своевременно диагностировать диабетическую стопу. Периодический осмотр стоп является одним из обязательных правил ведения пациентов с СД и позволяет выявить проблему на ранней стадии. Прежде всего необходимо фиксировать изменения чувствительности стопы с помощью простого теста «на шесть прикосновений». Патогенетическое лечение ДПН предусматривает коррекцию не только уровня глюкозы, но и факторов риска диабетических нейропатий. Это терапия ожире-

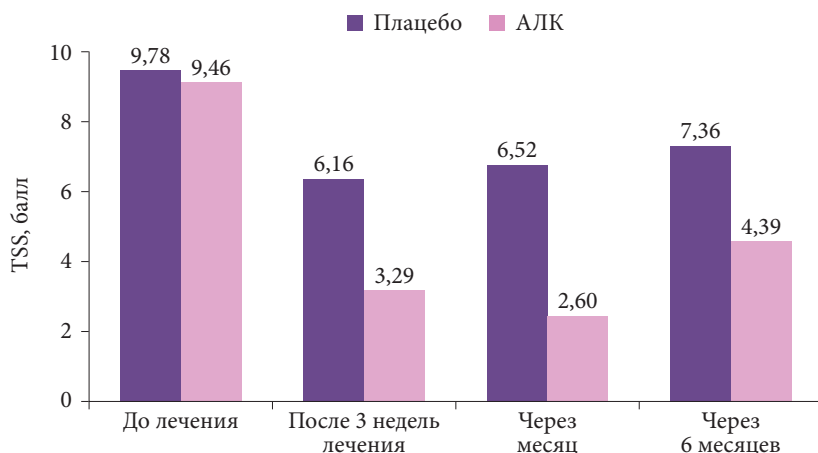
ния, дислипидемии, гипертензии. Диета и физические упражнения способны предотвратить развитие диабетической нейропатии, замедлить ее прогрессирование и восстановить регенерацию нервных волокон.

В настоящее время известны препараты с доказанной клинической эффективностью для лечения заболеваний периферической нервной системы при СД. Среди них – альфа-липоевая кислота (АЛК), бенфотиамин, гамма-линоленовая кислота.

Тиоктовая кислота – антиоксидант прямого и непрямого действия является незаменимым препаратом для патогенетического лечения ДПН. Она считается мощным перехватчиком свободных радикалов, улучшает кровоснабжение нерва, оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие, подавляет активацию ядерного фактора воспаления NF-κB. Эффективность и безопасность применения АЛК при ДПН доказаны в многочисленных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях.

По данным исследования SYDNEY II, внутривенное введение АЛК вызывает достоверное снижение нейропатических симптомов ДПН и неврологической объективной симптоматики¹⁰. В исследовании ALADIN I клиническое улучшение у больных ДПН на фоне АЛК начиналось уже с пятого дня терапии и постепенно нарастало. Доза 600 мг признана оптимальной в аспекте эффективности терапии и минимальной частоты развития побочных эффектов. По мнению исследователей, АЛК необходимо назначать как можно раньше, на доклинической стадии, поскольку она способна предотвратить развитие полинейропатии¹¹. Препараты АЛК применяются и в целях профилактики диабетической стопы.

При внутривенном введении АЛК в дозе 600 мг/сут 14–15 инфузий продолжительность эффекта составляет не менее полугода. При этом АЛК целесообразно применять на протяжении 2–6 месяцев (рис. 2). Берлитион, содержащий молекулу АЛК, обладает плейотропным действием, является антиоксидантом прямого и непрямого действия. По характеру биохимического действия Берлитион близок к витаминам группы В. Препарат вызывает стойкий положительный эффект при купировании нейропатических синдромов. Инфузионная терапия Берлитионом приводит к значительному снижению выраженности позитивных (боль, жжение, парестезии) и негативных (онемение, гипостезия) симптомов ДПН. В ходе исследований установлено, что более длительный внутривенный капельный курс препаратом в дозе 600 мг/сут (до 20 дней) эффективнее короткого курса (10 дней) в снижении выраженности симптомов ДПН¹².



Примечание. TSS – Total Symptom Score (общая шкала неврологических симптомов).

Рис. 2. Продолжительность эффекта трехнедельного курса АЛК

¹⁰ Аметов А.С., Строков И.А., Баринев А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии: Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) Trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 65–73.

¹¹ Корнякова В.В., Конвай В.Д., Степанова И.П. и др. Перспективы применения альфа-липоевой кислоты при оксидативном стрессе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 11-1. С. 63–67.

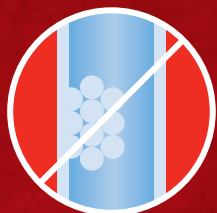
¹² Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.

Курантил® N

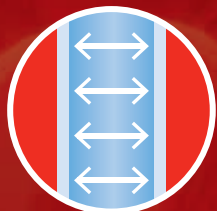
ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант^{1, 2}

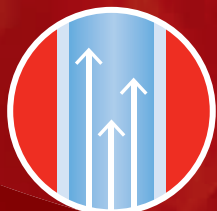
Вазодилатирующее средство^{1, 2}



Предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, образование тромбов^{1, 2}



Обладает сосудорасширяющим эффектом^{1, 2}



Улучшает микроциркуляцию^{1, 2}

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40²

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в виде монотерапии или в сочетании с АСК); профилактика тромбозов после операции по замене сердечного клапана (в дополнение к пероральным антикоагулянтам). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст. Побочное действие: нечасто: тахикардия, снижение АД, чувство жара, головная боль, рвота, диарея, тошнота; головокружение, мышечная боль; редко: аллергические реакции (преходящая кожная сыпь, крапивница); частота неизвестна: тромбоцитопения, усиление проявлений ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, повышение склонности к кровотечениям во время или после хирургических вмешательств, бронхоспазм. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: кофе, чай, препараты кофеина могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола; при одновременном применении антиагрегантное действие дипиридамола, антикоагулянтов и других антиагрегантных препаратов, в т. ч. АСК и клопидогреля может потенцироваться; дипиридамола может усиливать действие гипотензивных препаратов; дипиридамола может вызвать незначительное повышение всасывания дигоксина. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25 (П N013897/01-300321) и Курантил® N 75 (П N013899/01-290321), размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 (П N013897/01-300321).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 (П N013899/01-290321).

RU-Cur-08-2021-V1-print Одобрено 05.2021. Годен до 05.2023

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



XVII Ежегодная междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения»

Интересно, что в ряде исследований продемонстрирована способность АЛК уменьшать выраженность болевого синдрома при ДПН. Берлитион снижает болевой синдром за счет улучшения состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе. АЛК может модулировать Т-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию¹³.

В исследованиях оценивали эффективность АЛК при пероральном приеме¹⁴. Эффективность ступенчатой и пероральной терапии Берлитионом сопоставима, но в первом случае анальгетический эффект наступает на неделю раньше.

Показано, что прием АЛК 300 мг три раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики. Частота ее рецидивов не зависит от предшествующей схемы назначения АЛК, а определяется исходным уровнем гликированного гемоглобина¹⁵.

Как отметил докладчик, во время пандемии коронавируса особую актуальность приобретают исследования эффективности и безопасности препаратов у пациентов с COVID-19. В рандомизированном исследовании эффективности и безопасности АЛК у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 АЛК ассоциировалась со снижением риска смерти от всех причин¹⁶.

Механизмы действия АЛК при коронавирусной инфекции достаточно разнообразны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что АЛК может проявлять противовирусный эффект за счет снижения активации NF-κB и облегчения окислительно-восстановительных реакций. Практические результаты наблюдений свидетельствуют о том, что применение АЛК оправданно у пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при СД 2-го типа.

Среди других причин смерти пациентов с СД особое внимание следует уделять нарушению мозгового кровообращения. При СД возможно развитие не только полинейропатии, но и нарушений центральной нервной системы. Неврологи иногда упускают из виду этот факт. Между тем поражения центральной нервной системы лежат в основе увеличения смертности при COVID-19.

Результаты французского многоцентрового наблюдательного исследования с участием пациентов с СД, госпитализированных с COVID-19, показали, что микро- и макрососудистые осложнения диабета относятся к независимым факторам риска смерти на седьмой день заболевания¹⁷.

Таким образом, для лечения цереброваскулярной болезни следует применять корректоры макро- и микроангиопатии, в частности дипиридамо

(Курантил N). Дипиридамо – непрямым агонист, который ингибирует фосфодиэстеразу, оказывает влияние на распад и накопление аденозина. Дипиридамо относится к препаратам, влияющим на пуринергическую систему (систему кондиционирования).

У пациентов с СД Курантил N уменьшает окислительный стресс, воспаление в эндотелии сосудов, благоприятно влияет на реологические свойства крови, расширяет сосуды, увеличивает образование и биодоступность оксида азота в ткани. Кроме того, доказана эффективность дипиридамола в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в целях профилактики сосудистых осложнений после некардиоэмболического ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Эффективность комбинированной терапии «дипиридамо + ацетилсалициловая кислота» превышает таковую монотерапии ацетилсалициловой кислотой при вторичной профилактике инсульта^{18, 19}.

В заключение профессор Д.А. Искра подчеркнул, что в лечении пациентов с ДПН необходимо использовать препараты с доказанной терапевтической эффективностью, плейотропным действием, особенно при осложнениях со стороны периферической или центральной нервной системы на фоне COVID-19. *

¹³ Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // Neth. J. Med. 2010. Vol. 68. № 4. P. 158–162.

¹⁴ Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.

¹⁵ Храмлиев В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // Сахарный диабет. 2010. Т. 3. № 2. С. 28–32.

¹⁶ Zhong M., Sun A., Xiao T. et al. A Randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066266v1.

¹⁷ Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 8. P. 1500–1515.

¹⁸ Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J. Neurol. Sci. 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.

¹⁹ Halkes P., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



25 лет **МОВАЛИС®**
УСПЕХА В РОССИИ

**Boehringer
Ingelheim**

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

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите – 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.



Мильгамма®



Мильгамма® – ко-анальгетик оригинального немецкого качества для усиления действия НПВП

- Значимо снижает боль с первого дня²
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза³
- Снижает частоту побочных эффектов НПВП²
- В 2 раза больше пациентов полностью избавились от боли²
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ МИЛЬГАММА®

Регистрационный номер: П N012551/02. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. **Состав:** 2 мл раствора содержат: активные вещества: тиамин гидрохлорид 100,0 мг, пиридоксин гидрохлорид 100,0 мг, цианокобаламин 1,0 мг, лидокаина гидрохлорид 20,0 мг; вспомогательные вещества. **Фармакологическое действие:** нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Лидокаин – местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. **Показания к применению:** в качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника; радикулопатия, люмбаго, люмбашия, мышечно-тонические синдромы. **Противопоказания:** период беременности и грудного вскармливания, детский возраст, декомпенсированная сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** инъекции выполняют глубоко внутримышечно. При выраженном болевом синдроме целесообразно начинать с 2,0 мл ежедневно в течение 5-10 дней. В дальнейшем, после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания, переходят на препарат Мильгамма® композитум либо на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель) с возможным продолжением терапии препаратом Мильгамма® композитум. Переход на терапию препаратом Мильгамма® композитум рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции, головокружение, аритмия. См. полную инструкцию по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными веществами:** см. полную инструкцию по медицинскому применению. **Форма выпуска:** по 2 мл в ампуле из коричневого светозащитного стекла, по 5, 10, 25 ампул в пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению!**

1. №1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex Comcon, 3 квартал 2019. 2. В рамках комбинированной терапии. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008; спецвыпуск Болевой синдром:35. 3. Calderon-Ospina C., Nava-Mesa M., Arbelaez Ariza C. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2019;0(0):1-16 <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>. 4. Hayward C.J. et. al. Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone Injections by Using 1% Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Feb;40(2):485-487.

Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство фирмы «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»
117587, РФ, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6. Тел.: +7 (495) 382-85-56, факс +7 (495) 382-28-01

Дистрибьютор в РФ: 000 «Верваг Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3 корп. 4. Тел.: +7 (495) 727-00-70 www.woerwagpharma.ru
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

