

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2013

*неврология и  
психиатрия*

## Актуальное интервью

Профессор Алексей ДАНИЛОВ:  
«Надеемся, что Вейновские чтения  
окажутся полезными и интересными  
для всех участников»

## Клиническая эффективность

Пирибедил в коррекции недементных  
когнитивных нарушений

Преимущества новой формы кетопрофена  
с модифицированным высвобождением

Современная патогенетическая терапия  
неврологических осложнений сахарного  
диабета

Возможности консервативного лечения  
адгезивного капсулита

## Медицинский форум

Нейропротекция в остром периоде  
ишемического инсульта: актуальные  
подходы





# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

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



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

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.  
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-3111210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм  
ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,  
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.  
Дата выпуска рекламы: январь 2013







Уральский федеральный округ  
Полномочный представитель  
Президента России



Правительство  
Свердловской  
области



Законодательное  
собрание  
Свердловской области



# Евразийский конгресс Медицина, фармация и общественное здоровье 2013

с международным участием  
г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 года,  
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

С 21 по 23 мая 2013 года, на границе Европы и Азии, в г. Екатеринбурге состоится

**Евразийский Конгресс с международным участием**  
**«Медицина, фармация и общественное здоровье-2013»**,  
который соберет на дискуссионной площадке специалистов,  
занимающихся вопросами охраны здоровья человека.

**Цель Конгресса** – обсуждение проблем, связанных с научно-практической деятельностью в сфере сохранения и укрепления здоровья общества, организации медицинской помощи, лекарственного обеспечения и совершенствования межведомственного взаимодействия.

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

### I. Актуальные вопросы применения лекарственных средств в:

- акушерстве и гинекологии
- онкологии
- аллергологии
- офтальмологии
- вакцинопрофилактике
- педиатрии и неонатологии
- гастроэнтерологии
- пульмонологии
- дерматовенерологии
- реаниматологии и анестезиологии
- иммунологии
- репродуктологии
- кардиологии
- стоматологии
- косметологии
- терапии
- неврологии и психиатрии
- урологии
- нефрологии
- эндокринологии

### II. Фармация и общественное здоровье:

- Актуальные вопросы законодательства в области надлежащей фармацевтической практики.
- Современные достижения экспериментальной и клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологии.

## Интеграция наук во имя человека

Генеральный спонсор **NUTRICIA**  
A DANONE COMPANY

Спонсор **TEVA**

Информационная поддержка



Оператор форума

Группа компаний «ММ Форум» (ООО «ММ») – организатор  
крупномасштабных мероприятий в сфере здравоохранения на Урале  
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81  
E-mail: med@ymama.ru



ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии  
им. академика Н.Н. Бурденко» РАМН

# «НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИКЕ»

Конференция памяти профессора Георгия Александровича Щекутьева  
11–12 апреля 2013 года

## НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА СЕКЦИОННЫХ ЗАСЕДАНИЙ

- нейрофизиологические методы диагностики в клинической практике;
- нейромониторинг.

В дни работы конференции будет проходить выставка медицинского оборудования.

В ней примут участие отечественные и зарубежные компании и фирмы-производители современной нейрофизиологической аппаратуры для регистрации и анализа ЭЭГ, стимуляционных методов диагностики, интраоперационного мониторинга, УЗДГ.

Приглашаем к участию нейрофизиологов и врачей смежных специальностей: специалистов функциональной диагностики, неврологов, нейрохирургов, реабилитологов и др.

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- Регистрация для участия с докладом – до 1 марта 2013 г.
- Регистрация для участия без доклада – до 1 апреля 2013 г.

С условиями участия в конференции и в выставке также можно ознакомиться на сайте:

[www.nsi.ru/conference/12](http://www.nsi.ru/conference/12)

## АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ

125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, НИИ нейрохирургии им. Бурденко РАМН,  
лаборатория клинической нейрофизиологии

Трошина Елена Михайловна

Тел.: 8-499-972-85-58

e-mail: [neurophys@nsi.ru](mailto:neurophys@nsi.ru)



**Генеральный директор  
издательского дома  
Группы компаний «Медфорум»**  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

**Директор отдела рекламы**  
В. ВОЙЛАКОВ  
(med@webmed.ru)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**  
**Научный редактор выпуска**  
Ал.Б. ДАНИЛОВ

**Неврология**  
В.В. АЛЕКСЕЕВ, А.В. АМЕЛИН,  
О.В. ВОРОБЬЕВА, В.Л. ГОЛУБЕВ,  
А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН,  
С.В. КОТОВ, М.Л. КУКУШКИН,  
М.Ю. МАРТЫНОВ, О.С. ЛЕВИН,  
О.Р. ОРЛОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ,  
А.А. СКОРОМЕЦ, И.А. СТРОКОВ,  
Г.Р. ТАБЕЕВА, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

**Психиатрия**  
А.Е. БОБРОВ,  
Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ,  
Г.И. КОПЕЙКО, В.Н. КРАСНОВ,  
Н.Г. НЕЗНАНОВ, Т.С. МЕЛЬНИКОВА,  
С.Н. МОСОЛОВ, Ю.В. ПОПОВ,  
И.И. СЕРГЕЕВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ,  
А.С. ТИГАНОВ

**РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА**  
**Шеф-редактор** О. ПАРПАРА  
**Выпускающий редактор** А. ЗИМЕНКОВА  
**Журналист** А. ЛОЗОВСКАЯ  
**Корректор** Е. САМОЙЛОВА  
**Дизайнер** Н. НИКАШИН  
**Фотосъемка и распространение**  
Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом**  
**Группы компаний «Медфорум»:**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 20 тыс. экз.

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.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Алексей ДАНИЛОВ:  
«Вейновские чтения объединяют врачей разных специальностей и дают  
возможность обсудить важные междисциплинарные проблемы» 4

## Клиническая эффективность

Ал.Б. ДАНИЛОВ  
Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома 8

А.Н. БОГОЛЕПОВА  
Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции 12

П.Р. КАМЧАТНОВ, Е.А. ТРУБЕЦКАЯ, Х.Я. УМАРОВА  
Поясничная боль – проблемы диагностики  
и повышения эффективности терапии 18

М.Н. ДАДАШЕВА  
Патогенетические предпосылки терапии дегенеративно-дистрофических  
заболеваний 22

## Обзор

А.Б. ДАНИЛОВ, Ю.М. КУРГАНОВА  
Мелатонин – уникальная молекула? 26

## Лекции для врачей

О.С. АНТИПОВА  
Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии 32

О.В. ВОРОБЬЕВА  
Диабетическая невропатия – фокус на поражение тонких волокон  
периферических нервов 38

В.А. ШИРОКОВ, М.С. КУДРЯВЦЕВА  
Болевые синдромы плечевого пояса: диагностика и лечение 46

В.В. ЗАХАРОВ  
Современные подходы к терапии когнитивных нарушений,  
не достигающих выраженности деменции 56

## Медицинский форум

II Национальный конгресс «Кардионеврология»  
Сателлитный симпозиум компании Nусomed: a Takeda Company  
Нерешенные вопросы профилактики и лечения инсульта 62

Литература 74



# Профессор Алексей ДАНИЛОВ: «Вейновские чтения объединяют врачей разных специальностей и дают возможность обсудить важные междисциплинарные проблемы»

*15–16 февраля 2013 г. в Москве в девятый раз пройдет Всероссийская ежегодная конференция, посвященная памяти выдающегося русского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, профессора Александра Моисеевича Вейна. С самого начала Вейновские чтения были нацелены на обсуждение важнейших проблем, находящихся на стыке неврологии, психиатрии, эндокринологии, кардиологии и других областей медицины. Именно поэтому Вейновские чтения привлекают внимание не только неврологов, но и врачей других специальностей, занимающихся различными аспектами «болезней мозга». Подробнее о научной программе конференции – в беседе с одним из организаторов Вейновских чтений, учеником А.М. Вейна, профессором кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Алексеем Борисовичем ДАНИЛОВЫМ.*



**– Вам посчастливилось знать А.М. Вейна, учиться у него и работать под его руководством...**

– Александр Моисеевич Вейн – это удивительный человек, настоящая личность. А.М. Вейн признавался: если бы не выбрал профессию невролога, то стал бы преподавателем литературы в школе. Он был широко и разносторонне образован, хорошо разбирался в литературе и культуре. Кроме того, Александр Моисеевич был блестящим оратором. Умел

говорить ярко, красочно, образно, будь то обсуждение научных вопросов, разбор клинических случаев или дружеская беседа. Сказанное им легко воспринималось и усваивалось надолго.

В современной науке есть новое направление – нейроэстетика. Исследователи с помощью научных методов изучают воздействие произведений искусства, музыки на функциональную активность мозга. Оказывается, если человек видит гармоничный пейзаж

или слышит приятную мелодию, у него активизируются отделы мозга, подавляющие боль, уменьшающие тревогу. Получается, что красота оказывает лечебное воздействие, и этот факт сегодня удалось научно доказать.

По-видимому, эмоциональная и выразительная речь Александра Моисеевича, обогащенная красивыми метафорами и яркими сравнениями, также активировала эстетические и эмоциональные центры мозга у тех, кто





## Актуальное интервью

его слушал. Именно поэтому общение с ним было большим наслаждением, настоящим праздником, который многие помнят до сих пор.

**– Можно ли научиться говорить так, как Александр Моисеевич? Какие правила надо соблюдать, чтобы аудитория слушала заинтересованно и внимательно, а сказанное хорошо запомнилось?**

– Во-первых, не следует утомлять слушателя. Так, докладчиков, которые будут выступать на Вейновских чтениях, мы призываем не затягивать свои выступления. Александр Моисеевич Вейн умел доносить самые важные вещи в лаконичной форме, в этом мы хотим равняться на него. Во-вторых, слушать выступление должно быть интересно: если человеку скучно, мозг перестает воспринимать информацию. Конечно, умение интересно и ясно излагать свои мысли – это индивидуальное мастерство, которое оттачивается годами. Однако существуют специальные техники и приемы нейрообучения, которые помогают донести информацию до слушателя.

Сейчас очень популярно художественно-научное направление, представляющее сплав искусства и науки, – science-art. Разум человека, как и все в природе, биполярно, и искусство помогает людям подключать воображение и фантазию в случаях, когда рационального познания недостаточно. Участникам Вейновских чтений представится возможность увидеть презентацию «Лица и маски: психофизиология моторики лица», выполненную как раз в формате science-art одним из ближайших соратников А.М. Вейна, профессором Валерием Леонидовичем Голубевым (д.м.н., зав. кафедрой нервных болезней ФПФОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Этот доклад – пример того, как можно интересно представить

Результат терапии зависит не только от правильно выбранного лекарства, но еще и от социальных и психологических факторов, которые до недавнего времени недооценивались. Болезнь нельзя рассматривать обособленно, не принимая в расчет профессию пациента, его образ жизни и т.п.

важную и сложную научную информацию.

Практическая медицина – это одновременно и наука, и искусство. Конечно, врач действует в строгом соответствии с протоколами и стандартами лечения, опирается на результаты клинических исследований, апеллирует к своему предшествующему опыту и мнению коллег. Однако во многих случаях, для того чтобы вылечить пациента, этого недостаточно. Например, одно и то же лекарство в одной и той же дозировке, выданное двум пациентам одного пола, имеющим один и тот же диагноз, а также сходным по возрасту и весу, может оказывать весьма эффективным у одного больного и не оказывать никакого воздействия на другого. Это свидетельствует о том, что результат лечения зависит не только от правильно выбранного лекарства, но еще от многих других факторов, которые до недавнего времени недооценивались.

Один из симпозиумов конференции – «Эксперты о психосоциальных аспектах боли» – как раз будет посвящен возможностям повышения эффективности лечения с учетом социальных и психологических факторов. На этом же симпозиуме будет представлен фильм о знаменитом русском художнике Б.М. Кустодиеве, на протяжении многих лет страдавшем от мучительной боли сначала в руке, потом в плече и позвоночнике. Преодолевать боль ему помогало творчество. Более того, самые яркие и радостные его

работы были написаны именно в тот период, когда болезнь доставляла художнику наибольшие страдания. Этот пример подтверждает тот факт, что болезнь нельзя рассматривать обособленно, не принимая в расчет профессию пациента, его образ жизни, копинговые стратегии и др. Именно поэтому для достижения успеха в лечении необходимо максимально использовать все ресурсы больного, в том числе и его творческий потенциал. Особенно это важно для пациентов с хроническими заболеваниями.

**– Каким вопросам в рамках Вейновских чтений будет уделено особое внимание?**

– Одним из главных направлений предстоящей конференции будут пароксизмальные нарушения в неврологии. Еще 30 лет назад А.М. Вейн предположил, что в основе таких различных, на первый взгляд, заболеваний, как эпилепсия, мигрень, тригеминальная невралгия и панические атаки, могут лежать общие патофизиологические механизмы. К сожалению, тогда в распоряжении врачей не было методов, которые бы позволили понять эти механизмы. Сейчас, с появлением позитронно-эмиссионной томографии, мы можем в реальном времени наблюдать процессы, происходящие в мозге пациента во время пароксизмов. Действительно, исследования подтверждают некоторую общность механизмов различных пароксизмальных нарушений и открывают новые воз-

Неврология



Мы надеемся, что непосредственное общение врачей на Вейновских чтениях послужит стимулом к преодолению разобщенности «узких» специалистов и будет способствовать оказанию более квалифицированной и эффективной помощи пациентам.

возможности для их лечения. Так, теперь становится понятным, почему, например, в профилактике мигрени для уменьшения нейропатической боли целесообразно назначение антиконвульсантов – препаратов, разработанных для лечения эпилепсии. Проблеме пароксизмальных нарушений будет посвящено несколько симпозиумов, в которых будут участвовать нейрофизиологи, неврологи и психиатры.

Арсенал врачей недавно пополнился препаратами, содержащими мелатонин. Традиционно мелатонин применялся для нормализации сна и аппетита, но оказалось, что этот гормон задействован и в других важных мозговых процессах. Например, мелатонин участвует в процессах, способствующих подавлению боли, уменьшению тревоги и др. Механизмам действия мелатонина и перспективным возможностям его применения будет посвящена пленарная лекция профессора Андрея Борисовича Данилова.

Еще одно направление в медицине, которое сейчас активно развивается в нашей стране, – это ботулинотерапия (во многом это происходит благодаря активной деятельности президента Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии профессора О.Р. Орловой). Специалист мирового уровня по проблеме головной боли профессор Стивен Зильберштейн прочитает специальную

лекцию по инновационным технологиям в лечении хронической мигрени, а также проведет мастер-класс по использованию препаратов ботулотоксина при этом заболевании. В США ботулинотерапия распространена достаточно широко, в России этим методом пока владеет небольшое количество специалистов.

**– Традиционно большое внимание на Вейновских чтениях уделяется проблеме инсульта...**

– На сегодняшний день борьба с неинфекционными заболеваниями (инсультом, инфарктом, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями) названа Всемирной организацией здравоохранения приоритетным направлением для всех стран мира. Исследования последних лет показывают, что наиболее эффективными в профилактике инфарктов, инсультов и других неинфекционных заболеваний являются нелекарственные здоровьесберегающие и здоровьесодействующие технологии, такие как методики управления стрессом, здоровое питание, физическая активность. Участникам Вейновских чтений будет предоставлена возможность подробнее узнать об этих технологиях. Несколько симпозиумов будет посвящено вопросам ведения пациентов в острой стадии инсульта и на этапе реабилитации. Сейчас появляются новые возможности восстановления нарушенных функций у пациентов, перенесших сердечно-сосудистую катастрофу, в кратчайшие сроки.

**– Вейновские чтения в этом году проходят под эгидой Ассоциации междисциплинарной медицины. Какой круг тем на конференции будет интересен врачам смежных областей медицины?**

– Сегодня прогресс в медицине невозможен без развития «узких» специальностей. Однако, как показывает практика, традиционные подходы к ведению

пациентов (особенно пациентов с хроническими заболеваниями, которым приходится наблюдаться сразу у нескольких специалистов) демонстрируют свою неэффективность. Врачи часто действуют разобщенно, назначают симптоматическое лечение только «своих» синдромов, в результате чего пациент вынужден принимать большое количество лекарств. Все это зачастую приводит к прогрессированию заболеваний. В то же время имеется опыт более эффективного взаимодействия – междисциплинарный, командный подход, когда «узкие» специалисты действуют сообща и оказывают персонализированную, комплексную, более квалифицированную и эффективную помощь своим пациентам.

В рамках Вейновских чтений организовано несколько междисциплинарных симпозиумов, в которых примут участие неврологи, анестезиологи, эндокринологи, кардиологи, психиатры, дерматологи, урологи, андрологи и др. Планируется обсудить вопросы взаимодействия врачей различных специальностей, основываясь на существующей системе организации здравоохранения, а также возможности новых моделей оказания медицинской помощи пациентам. Мы рассчитываем, что непосредственное общение специалистов разных дисциплин в рамках конференции послужит стимулом к преодолению разобщенности «узких» специалистов по вопросам лечения пациентов. Отмечу также, что в конференции принимают участие в основном практикующие врачи, поэтому мы стремимся сочетать доклады и симпозиумы, посвященные теоретическим проблемам, с сообщениями и семинарами по сходной тематике, но имеющими прикладное значение. Именно поэтому надеюсь, что предстоящие Вейновские чтения окажутся интересными и полезными для всех участников! \*



**3 - 4** ИЮНЯ  
2013 г.

Здание Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа  
*ежегодной сессии для руководителей и  
сотрудников региональных  
сосудистых центров и первичных  
сосудистых отделений*

- Основные принципы организации реабилитационных мероприятий у пациентов с церебральным инсультом в условиях сосудистых отделений.
- Подготовка кадров для работы в сосудистых отделениях.
- Диагностика в реабилитации пациентов с церебральным инсультом.
- Эффективность реабилитации.

V Международный конгресс

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

2013

**«МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ  
КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ  
РАССТРОЙСТВ»**

**ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА**

ВЕСТНИК  
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Hi+Med  
ИНФОРМАЦИОННО-МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР

  
MEDIA MEDICA

Поликлиника  
Информационно-методический центр

Анналы  
НЕВРОЛОГИИ

Stroke

Федеральная  
научно-исследовательская лаборатория  
и клинический институт

**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА**

ООО «ДИАЛОГ»  
т/ф (495) 631-73-83

dialog2008@inbox.ru  
tv\_press@inbox.ru  
www.expdialog.ru



ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

# Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома

Д.м.н., проф. Ал.Б. ДАНИЛОВ

*В статье обсуждаются вопросы оптимальной терапии болевого синдрома. Рациональный выбор стратегии лечения обусловлен такими факторами, как тип боли и особенности ее патогенеза. На примере кетопрофена (Кетонал, Кетонал ДУО) рассматривается эффективность и безопасность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевого синдрома. Подчеркивается, что капсулы препарата Кетонал ДУО с модифицированным высвобождением обладают мощным обезболивающим и противовоспалительным действием, что в сочетании с удобством однократного приема позволяет рекомендовать препарат к использованию в терапии широкого круга болевых синдромов.*

**Б**оль является наиболее частым симптомом самых различных заболеваний. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [1]. Боль неоднородна, имеет множество характеристик и возникает вследствие различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе того или иного заболевания. Именно поэтому для успешного лечения болевого синдрома медикаментозная терапия должна

подбираться в соответствии с типом боли и особенностями ее патогенеза.

## **Классификации болевого синдрома**

В медицинской практике различают острую и хроническую боль. Острая боль вызвана повреждением ткани и уменьшается по мере ее заживления, характеризуется внезапным началом, короткой продолжительностью, четкой локализацией и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Острая боль выполняет сигнальную функцию, предупреждая об опасности и обеспечивая мобилизацию защитных сил организма, направленных на устра-

нение повреждающего фактора. Боль называется хронической, если она сохраняется после завершения процесса заживления. До сих пор нет единой точки зрения о временном критерии хронизации боли, то есть неясно, в какой момент времени происходит хронизация. По данным Международной ассоциации по изучению боли, боль считается хронической, если длится не менее 3 месяцев, а в соответствии с критериями DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств) – не менее 6 месяцев. В любом случае хроническая боль не сопровождается признаками, характерными для острой боли, не несет защитной функции и становится причиной страдания пациента. Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. По общепринятой патофизиологической классификации боль подразделяют на ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную. Ноцицептивная боль возникает при раздражении периферических болевых рецепторов – «ноцицепторов», локализованных практически во всех органах и системах (коронарный синдром, плеврит,





панкреатит, язва желудка, почечная колика, суставной синдром, повреждения кожи, связок, мышц и т.д.) вследствие повреждения и/или воспаления мягких тканей. При этом виде боли фактор, вызвавший ее, как правило, очевиден, боль хорошо локализована (ноцицептивная боль обычно локализуется в зоне повреждения). Описывая ноцицептивную боль, пациенты чаще всего пользуются определениями «сжимающая», «ноющая», «пульсирующая», «режущая». В лечении ноцицептивной боли хороший терапевтический эффект можно получить при назначении простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При ликвидации причины (прекращении раздражения «ноцицепторов») ноцицептивная боль проходит [2]. Нейропатическая боль возникает вследствие повреждения различных отделов (периферической и центральной) соматосенсорной нервной системы [2]. Причинами нейропатической боли могут быть повреждения афферентной соматосенсорной системы на любом уровне, начиная от периферических чувствительных нервов и заканчивая корой больших полушарий, а также нарушения в нисходящих антиноцицептивных системах. Такой тип боли имеет место при диабетической полиневропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, постинсультном состоянии, фантомных болях. Общими характеристиками нейропатической боли являются: длительность, персистирующий характер, многообразие сенсорных проявлений (гиперестезия, гиперпатия, аллодиния, выпадение разных видов чувствительности), сочетание с вегетативными расстройствами (гиперемия или снижение кровотока, гипер- или ангидроз в болевой области) и двигательными нарушениями. В лечении нейропатической боли неэффективны стандартные анальгетики и НПВП [3]. Как правило, в большинстве случаев (радикулопатия, туннельный синдром, онкологические заболе-

вания, комплексный регионарный болевой синдром) боль имеет смешанный характер, включая как ноцицептивный, так и нейропатический компоненты [2]. При лечении смешанных болей применяют различные терапевтические подходы. Особенность дисфункциональной боли заключается в том, что при обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить происхождение боли. Среди основных причин, способствующих развитию этого типа боли, можно выделить не органическую патологию, а психологические и социальные факторы. Типичными примерами дисфункциональной боли являются фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенная боль (соматоформные расстройства) [4]. Еще одной характеристикой болевого синдрома, влияющей на выбор анальгетической терапии, является его интенсивность. Общепринято разделение боли на слабую, умеренную и сильную.

### Терапия болевого синдрома

В настоящее время лидирующую позицию в терапии болевого синдрома занимает нестероидные противовоспалительные препараты. Благодаря своему механизму действия НПВП лучшим образом зарекомендовали себя при острой ноцицептивной боли слабой и умеренной интенсивности. Преимущество НПВП заключается в наличии не только обезболивающего, но и противовоспалительного эффекта. Терапевтические эффекты НПВП основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Различают две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Особый интерес представляют новые лекарственные формы НПВП, позволяющие сохранить выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие и одновременно уменьшить степень

Кетонал ДУО содержит оптимальную суточную дозу кетопрофена, обеспечивая более стабильную концентрацию действующего вещества в крови, что позволяет принимать препарат раз в сутки и свести к минимуму раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт.

нежелательного воздействия на желудочно-кишечный тракт [5–7].

### Кетонал ДУО: преимущества новой формы

К новым НПВП относится Кетонал (Lek, Словения), основным действующим веществом которого является кетопрофен. По химической структуре кетопрофен относится к группе производных пропионовой кислоты. Он неселективно ингибирует ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, частично, липооксигеназу. Мощный противовоспалительный и анальгетический эффект кетопрофена связан с тем, что он обладает как периферическим, так и центральным механизмом действия, поэтому применяется даже при выраженном болевом синдроме. В периферических тканях кетопрофен подавляет синтез простагландинов, стабилизирует лизосомальные мембраны, обладает отчетливой антибрадикининовой активностью. Благодаря высокой липофильности молекула кетопрофена проникает через гематоэнцефалический барьер, где реализует свое центральное действие: снижает синтез простагландинов и блокирует рецепторы возбуждающих аминокислот в спинном мозге. Кетонал ДУО представляет собой инновационную форму НПВП. Он отличается как от обычных, так и от пролонгированных форм способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет: белые (около 60%

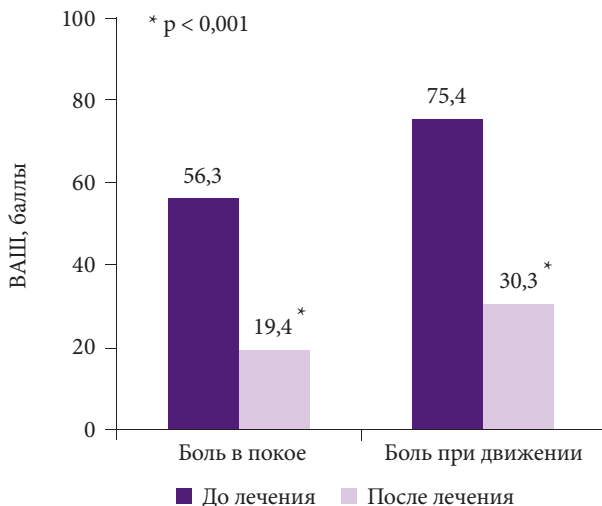


Рис. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до и после лечения препаратом Кетонал ДУО

от общего количества) и желтые, покрытые оболочкой (около 40%). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно – из желтых, что обуславливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата [8]. Одна капсула Кетонала ДУО содержит 150 мг кетопрофена, что не превышает стандартную суточную дозу препарата. Капсулы Кетонал ДУО с модифицированным высвобождением обладают следующими преимуществами:

- содержат оптимальную суточную дозу кетопрофена, позволяющую сократить частоту приема препарата до одного раза в сутки, что удобно в применении;
- обеспечивают более стабильную концентрацию препарата в крови в течение 24-часового интервала;
- сводят к минимуму раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт;
- повышают комплаентность пациентов благодаря однократному суточному приему препарата.

### Кетонал ДУО: доказанная эффективность

В настоящее время накоплен большой опыт применения кетопрофена в различных клинических ситуациях.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном R. Lange, R. Lentz (1995) в параллельных группах у 345 больных, показано преимущество кетопрофена для купирования острой боли перед такими препаратами, как напроксен и ибупрофен [9].

Кетопрофен успешно применяется при синдроме «боль в нижней части спины». В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании H. Zippel, A. Wagenitz (2007) с участием 370 больных кетопрофен в дозе 50 мг 2 раза в день внутримышечно оказался эффективнее диклофенака в дозе 75 мг 2 раза в день внутримышечно. У больных, получавших кетопрофен, отмечено более выраженное снижение боли при хорошей переносимости [10]. Б.Р. Гельфанд и соавт. (2002) проводили сравнение анальгетической эффективности кетопрофена и кеторолака у больных в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что выраженность боли по визуальной аналоговой шкале была достоверно ниже в группе получающих кетопрофен, по сравнению с группой больных, принимавших кеторолак. Нежелательные явления наблюдали у 4% пациентов, принимавших кетопрофен, и у 14%, принимавших кеторолак. У больных, получавших в качестве анальгетической терапии кетопрофен, серьезных нежелательных явлений не отмечали [11].

Кетопрофен широко применяется за рубежом для анальгезии в послеоперационном периоде. В работе F. Aubrun и соавт. (2000) было показано, что назначение кетопрофена приводит к снижению дозы морфина в послеоперационном периоде на 33% [12].

Кетопрофен обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической эффективностью и при лечении ревматических заболеваний. Кетопрофен показывает эффективность, превышающую такую диклофенака, при лучшей переносимости. В исследовании I. Jokhio (1998) при хорошем аналь-

гетическом эффекте у 87% больных, принимавших кетопрофен, хорошая переносимость отмечена у 72%, в то время как среди пациентов, принимавших диклофенак, хорошая переносимость наблюдалась лишь в 50% случаев [13]. A. Calin и соавт. (1977) установили, что кетопрофен в дозе 150–300 мг в сутки в течение 3 месяцев также показал лучшую эффективность и переносимость по сравнению с ибупрофеном в суточной дозе 1200–2400 мг у больных ревматоидным артритом в двойном слепом контролируемом исследовании в параллельных группах [14].

В России в 2012 г. было проведено многоцентровое (включавшее 10 городов РФ) открытое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кетонал ДУО в лечении дорсалгии. Всего в исследовании приняло участие 349 пациентов, которые получали Кетонал ДУО в дозе 150 мг/сут в течение 7 дней. Полученные данные продемонстрировали достоверное снижение уровня боли в спине как в покое, так и в движении (p < 0,001) (рис.). 82,1% пациентов и 79,3% врачей сообщили о полном отсутствии или уменьшении выраженности боли на 40–50% после 7-дневного курса Кетонала ДУО. Была также показана хорошая переносимость препарата Кетонал ДУО: побочные явления были зарегистрированы только в 2,8% случаев и имели легкую степень выраженности. Кроме этого, среди пациентов отмечался высокий уровень приверженности лечению. 95,25% пациентов и 94,25% врачей посчитали однократный прием препарата Кетонал ДУО в сутки максимально удобным.

### Заключение

Таким образом, мощное обезболивающее и противовоспалительное действие препарата Кетонал ДУО, а также доказанная хорошая переносимость в сочетании с удобством однократного приема позволяют рекомендовать препарат к использованию в терапии широкого круга болевых синдромов. \*



# КЕТОНАЛ®

кетопрофен

## УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

- мощный обезболивающий эффект<sup>1</sup>
- высокая скорость действия<sup>\*,2</sup>
- бережное отношение к сердцу, печени и желудку<sup>3-5</sup>
- многообразие форм для лечения любого вида боли<sup>6</sup>



## ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО МНОГООБРАЗИЮ ФОРМ

<p>Эпизодическая острая боль, травмы, сильная степень выраженности</p> <p>100 мг Ампулы</p> <p>150 мг ДУО</p> <p>Рег. номер: П N013942/01 Рег. номер: ПСР-008841/08</p>	<p>сильная боль</p>	<p>Хроническая боль, травмы, сильная степень выраженности</p> <p>100 мг Ампулы</p> <p>150 мг ДУО</p> <p>Рег. номер: П N013942/01 Рег. номер: ПСР-008841/08</p>	
<p>← эпизодическая боль</p>		<p>хроническая боль →</p>	
<p>Эпизодическая острая боль, легкая и средняя степень выраженности</p> <p>100 мг СВЕЧИ</p> <p>100 мг таб</p> <p>50 мг капс</p> <p>Рег. номер: П N013942/05 Рег. номер: П N013942/06 Рег. номер: П N013942/02</p>	<p>слабая боль</p>	<p>Хроническая боль, легкая и средняя степень выраженности</p> <p>150 мг таб</p> <p>150 мг ДУО</p> <p>Рег. номер: ПСР-008841/08 Рег. номер: П N013942/03</p>	

a Novartis company

SANDOZ

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1  
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

ЛИТЕРАТУРА. 1. Шостак Н.А. и др. Применение Кетонала для лечения острого приступа подагры. 2006. Русский медицинский журнал, том 14, № 6: 2-4. 2. Пиковский В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. 2004; Вестник интенсивной терапии; 2: 44-45. 3. Кардиобезопасность: адаптировано по Heikin-Salmivaara A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J. 2006 Jul; 27 (14): 1657-63. 4. Гепатобезопасность: адаптировано по Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Sep. 20. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. (Epub ahead of print). 5. Гастробезопасность: адаптировано по Heikin-Salmivaara A. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population; Scandinavian Journal of Gastroenterology, Jan 2007, Vol. 42, No. 8: 923-3. 6. Инструкция по применению препарата Кетонал (капсулы, таблетки, свечи, в/м и в/в инъекции).

\*От 12 минут после применения внутримышечно, через 20-30 минут после перорального приема (2, 6).

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**



ГБОУ ВПО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
кафедра неврологии,  
нейрохирургии  
и медицинской  
генетики

# Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции

Д.м.н., проф. А.Н. БОГОЛЕПОВА

*В статье обсуждаются этиология, эпидемиология, клинические проявления сосудистой деменции, которая является второй по частоте причиной развития тяжелого когнитивного дефицита. Подчеркивается, что терапия больных с сосудистой деменцией должна быть направлена на предотвращение прогрессирования цереброваскулярного поражения, уменьшение или стабилизацию когнитивного дефицита, обеспечение нейропротекции. Немаловажную роль играет защита от сосудистых факторов риска и назначение препаратов для коррекции нейротрансмиссивных нарушений.*

На сегодняшний день деменция, которой страдают около 5,4% лиц старше 65 лет, является одной из важнейших медико-социальных проблем [1]. В 20–30% случаев деменция развивается в результате цереброваскулярного поражения. Метаанализ результатов европейских исследований показал, что заболеваемость сосудистой деменцией составляет 17,6% [2]. По данным канадских исследователей, на долю сосудистой деменции приходится около 20% всех случаев деменции [3]. Некоторые исследования демонстрируют более высокие цифры заболеваемости сосудистой деменцией (до 30%) [4]. Сосудистая деменция занима-

ет второе место как причина формирования тяжелого когнитивного дефицита, уступая лидерство только болезни Альцгеймера. Частота когнитивного снижения значительно связана с возрастом. Распространенность сосудистой деменции удваивается каждые 5,3 года после 65 лет (при болезни Альцгеймера удвоение отмечается через 4,3 года) [5]. Одним из наиболее значимых факторов, определяющих риск развития сосудистого когнитивного снижения, является перенесенный пациентом инсульт. Метаанализ 30 исследований, опубликованных с 1950 по 2009 г., показал, что частота постинсультной деменции у больных

с первым инсультом колеблется от 7,4% (4,8–10,0%) в популяционных исследованиях до 41,3% (29,6–53,1%) в госпитальных. У 10% больных деменция обнаруживается до первого инсульта, у 10% – развивается сразу после первого инсульта и более чем у трети – после повторного инсульта [6].

Точные данные о заболеваемости и распространенности деменций в РФ отсутствуют, однако предполагается, что частота разных видов деменции в России и других странах сопоставима. По данным Научного центра неврологии РАМН, в России предположительно насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярных заболеваний с исходом в сосудистую деменцию [7]. Специалисты Научного центра психического здоровья РАМН считают, что доля сосудистой деменции в Москве составляет около 33% [8].

Развитие сосудистой деменции может быть относительно острым в случае постинсультной деменции или постепенным при подкорковом сосудистом поражении. В дальнейшем отмечается ступенеобразное прогресси-



вание с формированием плато и внезапными эпизодами ухудшения. Однако при выяснении данных анамнеза только в 20% случаев имеет место ступенеобразное прогрессирование когнитивного дефицита.

Среди основных подтипов сосудистой деменции выделяют мультиинфарктную деменцию, деменцию в результате инфаркта в стратегически важной зоне и подкорковую сосудистую деменцию.

Нейропсихологический статус при сосудистой деменции определяется тяжестью цереброваскулярного повреждения и зонами локализации ишемических очагов. Отличительной особенностью сосудистой деменции является превалирование нарушений исполнительных функций: снижение времени реакций, инициативности, трудность концентрации внимания, нарушения абстрактного мышления, программирования и структурирования выполняемых действий. Могут также отмечаться расстройства социального поведения, снижение беглости речи, наличие вербальных стереотипов и эхололий, персевераторные проявления, нарушения адаптации и социального поведения. Страдает анализ информации, возникают расстройства при выявлении сходств и различий, главного и второстепенного, выполнении обобщений и умозаключений, построении программы, снижается активность. Снижение памяти может быть значимым симптомом или вообще отсутствовать в зависимости от поражения специфических областей мозга, связанных с этой функцией. Сосудистое поражение областей мозга, связанных с хранением или воспроизведением информации, может привести к развитию нарушений памяти, сходных с таковыми при болезни Альцгеймера.

Предполагают, что нарушения исполнительных функций и абстрактного мышления чаще встречаются при корковой сосудистой деменции. Когнитивные расстройства, возникающие при

одиночных инфарктах в стратегически важной зоне, весьма вариабельны, однако среди них распространены нарушения памяти, флуктуации сознания и спутанность, апатия, аспонтанность, персеверации и легкие афатические нарушения. При подкорковой сосудистой деменции отмечаются также нарушения исполнительных функций с замедлением мышления, инактивностью, инертностью, нарушением планирования и контроля. Часто наблюдаются эмоциональная лабильность, депрессии, изменения личности [9]. Однако только нейропсихологические проявления когнитивного дефицита не могут служить основанием для суждения о причинах когнитивного снижения.

Для постановки диагноза сосудистой деменции используются различные диагностические критерии, которые характеризуются двумя основными положениями: наличие когнитивного дефицита при нейропсихологическом тестировании и наличие признаков перенесенного инсульта / признаков цереброваскулярного поражения по данным нейровизуализации при подтверждении этиопатогенетической связи между ними [10].

Первым диагностическим критерием, предназначенным для разграничения сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, послужила ишемическая шкала, предложенная В. Хачинским [11]. При оценке состояния больного по шкале Хачинского учитывается:

- острота развития когнитивного дефицита;
- ступенчатое прогрессирование и флуктуирующее течение заболевания;
- спутанность сознания;
- сохранность личности;
- наличие депрессии и эмоциональной неустойчивости;
- наличие артериальной гипертензии, инсульта в анамнезе и субъективной и объективной очаговой неврологической симптоматики.

Основным направлением терапии когнитивных нарушений у больных сосудистой деменцией является назначение препаратов, направленных на коррекцию нейротрансмиттерных нарушений, — ингибиторов холинэстеразы и мемантина (препарата Акатинол Мемантин).

Оценка свыше 7 баллов предполагает сосудистую причину деменции. Шкала Хачинского широко используется для определения вероятности участия сосудистого компонента в когнитивном снижении, однако она не может служить основанием для постановки диагноза.

Согласно критериям МКБ-10, для постановки диагноза сосудистой деменции необходимо прогрессирующее множественное снижение высших психических функций, начавшееся с изначально высокого уровня. Когнитивный дефицит должен быть гетерогенным (в одних сферах нарушения могут быть выражены значительно, другие могут быть сохранены). Должна иметься очаговая неврологическая симптоматика в виде, по меньшей мере, одного из следующих симптомов: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлекссы, псевдобульбарный паралич. В соответствии с этими критериями выделяются 6 подтипов сосудистой деменции: с острым началом, мультиинфарктная, подкорковая, смешанная корковая и подкорковая, другие и неопределенные формы деменций. Однако цереброваскулярное заболевание должно быть подтверждено методами нейровизуализации. При использовании этих критериев авторами отмечается недооценка роли изменений белого вещества и переоценка значимости инфарктов в генезе





Возможность использования препарата Акатинол Мемантин 20 мг однократно в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи позволяет не только повысить приверженность лечению больных с деменцией, но и получить более значимые клинические результаты.

сосудистой деменции [12]. По данным аутопсий чувствительность этих критериев была невысокой (20%), в то же время их специфичность составляет 94% [13].

Наиболее распространенными являются диагностические критерии NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [14]. Критерии NINDS-AIREN рассматривают сосудистую деменцию как синдром, который может иметь различную этиологию и различные клинические проявления. Эти критерии определяют разные уровни достоверности диагноза (вероятный, возможный, определенный). При их использовании выделяются заболевания, связанные с патологическими изменениями больших и малых сосудов. В проведенных нейрпатологических исследованиях чувствительность этих критериев составила 55%, а специфичность – 84% [13].

Критерии диагноза вероятной сосудистой деменции включают наличие когнитивного снижения с изначально высокого уровня функционирования, начавшееся с расстройств памяти и нарушения двух или более когнитивных функций (ориентация, внимание, речь, зрительно-пространственные функции, исполнительные функции, двигательный контроль, праксис), подкрепленные данными неврологического

и нейропсихологического исследований. Описанный дефицит должен быть достаточно тяжелым и приводить к нарушению активности в повседневной жизни, но не являться следствием непосредственного воздействия самого инсульта. Случаи с нарушениями сознания, делирием, психозами, тяжелой афазией и грубыми сенсомоторными нарушениями, мешающими нейропсихологическому тестированию, исключаются. Исключаются также системные заболевания (например, болезнь Альцгеймера), которые могут приводить к подобным расстройствам памяти и других функций.

Обязательным условием является наличие очаговых неврологических симптомов, таких как гемипарез, асимметрия лица, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, гемианопсия, дизартрия, связанных с инсультом (с или без указания в анамнезе на инсульт). При компьютерной или магнитно-резонансной томографии должны выявляться множественные очаги инфарктов, возникающие в результате окклюзии крупных мозговых артерий, или отдельные инфаркты в стратегически важных зонах (угловая извилина, таламус, базальные ганглии, инфаркты в бассейне передних и задних мозговых артерий), или связанные с поражением мелких сосудов (лакуны в области базальных ганглиев и в белом веществе лобных долей, двусторонние таламические инфаркты, выраженные изменения белого вещества – не менее 25% объема белого вещества) [14]. Причинно-следственная взаимосвязь между деменцией и цереброваскулярной патологией должна подтверждаться началом деменции в пределах 3 месяцев после распознанного инсульта, внезапным ухудшением когнитивных функций или флуктуирующим, ступенчатым прогрессированием когнитивного дефицита.

Диагноз вероятной сосудистой деменции ставится при появлении на ранних стадиях заболева-

ния нарушений ходьбы (ходьба мелкими шажками, апракто-атактическая или паркинсоническая походка) и тазовых расстройств, указании в анамнезе на пошатывание или частые падения, псевдобульбарный паралич, нарушения мочеиспускания, не связанные с урологическими заболеваниями, наличии эмоционально-личностных расстройств, абулии, депрессии, эмоциональной неустойчивости.

Раннее развитие нарушений памяти, прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций, таких как речь, апраксия, агнозия, в отсутствие признаков цереброваскулярного поражения при компьютерной или магнитно-резонансной томографии и очаговых неврологических симптомов свидетельствуют о несосудистом характере деменции.

Возможную сосудистую деменцию следует подозревать у больных с очаговыми неврологическими симптомами и отсутствием соответствующих сосудистых изменений при нейровизуализации или у больных с проявлениями цереброваскулярных заболеваний и незаметным началом заболевания и переменным течением (эпизоды плато или улучшения) когнитивного дефицита.

Диагноз определенной сосудистой деменции может быть поставлен при наличии клинических критериев вероятной сосудистой деменции, гистологическом подтверждении цереброваскулярного поражения по данным биопсии или аутопсии, отсутствии нейрофибрилярных клубков и бляшек сверх ожидаемых по возрасту и отсутствию других клинических или патологических состояний, приводящих к деменции.

Учитывая сосудистую природу заболевания, всем больным целесообразно проводить исследование глазного дна, поскольку состояние сосудов глазного дна отображает состояние сосудов головного мозга. Необходимо исследование реологических



свойств крови, выполнение электрокардиографии, а при наличии соответствующих показаний – эхокардиографии (Эхо-КГ) и холтеровского мониторирования. Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы дает возможность оценить состояние сосудов, наличие стенозов, других патологических изменений.

Большинство исследователей рекомендуют всем больным с деменцией определять уровень витаминов В<sub>12</sub>, фолатов, тиреотропного гормона, кальция, глюкозы, эритроцитов и гемоглобина, функций печени и почек. Целесообразно также выполнение серологических тестов на сифилис, боррелиоз и ВИЧ [15].

Терапия сосудистой деменции должна быть направлена на предотвращение прогрессирования цереброваскулярного поражения, улучшение или стабилизацию когнитивного дефицита, обеспечение нейропротекции. В связи с наличием различных патогенетических механизмов развития когнитивного дефицита лечение должно назначаться индивидуально. Однако всем пациентам не только с сосудистой деменцией, но и с другими деменциями, коморбидными сосудистой патологии, необходима оптимальная коррекция сосудистых факторов риска. Тесная связь сосудистой деменции с заболеваниями сосудов и сердца делает необходимым проведение соответствующего лечения, что позволяет замедлить прогрессирование когнитивного дефицита.

Контроль сосудистых факторов риска включает контроль артериального давления и сердечного ритма, глюкозы крови, холестерина, разрешение актуальных стрессовых ситуаций, соблюдение режима труда и отдыха, достаточный сон, исключение алкоголя и отказ от курения, регулярную физическую активность. Мониторинг артериального давления, веса, глюкозы крови и холестерина особенно важен у пациентов среднего возраста.

Высокий уровень физической и умственной активности, исключение курения и ограничение приема алкоголя играют большую роль в предотвращении развития когнитивного снижения у больных старшего возраста.

Крайне важным аспектом терапии больных является гипотензивная терапия. Коррекция повышенного артериального давления необходима с целью как первичной, так и вторичной профилактики инсультов, а также прогрессирования хронической ишемии головного мозга. В отношении непосредственного воздействия на когнитивный дефицит в исследованиях были получены противоречивые данные. В одних исследованиях (PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study – Исследование защитного эффекта периндоприла в отношении повторного инсульта), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly – Исследование когнитивных функций и прогноза у пожилых лиц)) адекватная гипотензивная терапия приводила к достоверному снижению риска развития деменции, в то время как в других (HYVET-COG (субисследование по оценке когнитивных нарушений исследования HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial – Исследование артериальной гипертензии у очень пожилых больных) – нет. У больных с цереброваскулярными заболеваниями необходимость гипотензивной терапии доказана. Нормализация артериального давления позволяет в значительной степени замедлить развитие лейкоареоза, риск развития поражения белого вещества снижается на 43% (95% ДИ 7–89%) [16].

Для больных, страдающих артериальной гипертензией в течение длительного времени, оптимальным считается поддержание систолического артериального давления в пределах 135–150 мм рт. ст., так как более значимое снижение может привести к снижению церебральной перфузии. Нормализация артериального давления должна

проводиться крайне медленно (в первые месяцы не более чем на 10–15% от исходного уровня). Недопустимо быстрое снижение артериального давления при наличии гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы. Контроль артериального давления должен быть постоянным, нельзя допускать резких перепадов артериального давления и гипотонии.

Кроме того, необходим контроль уровней глюкозы и холестерина. Рекомендуется поддержание уровня холестерина крови ниже 6,5 ммоль/л посредством изменения образа жизни и/или назначения статинов. Это позволяет снизить темпы прогрессирования цереброваскулярных нарушений и, соответственно, когнитивных расстройств. Особое значение имеет содержание липопротеинов низкой плотности, которые являются наиболее атерогенными. Эффективность использования статинов в отношении снижения риска развития инсульта была подтверждена результатами метаанализа 26 исследований, включавших около 95 000 пациентов [17]. Риск развития инсульта уменьшался с 3,4 до 2,7%, что, безусловно, представляется крайне важным для больных с сосудистой деменцией. Однако убедительных данных в отношении влияния статинов на когнитивные нарушения получено не было [18].

Акатинол Мемантин – препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но он также может быть использован и на стадии легкой деменции. Были получены данные, демонстрирующие целесообразность использования препарата у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза.



Снижение риска развития инсульта и предупреждение развития повторных ишемических эпизодов являются важным направлением терапии всех больных с цереброваскулярной патологией. Целесообразно назначение антиагрегантной терапии. Предпочтительно применение монотерапии аспирином (50–325 мг/сут) или комбинации аспирина и дипиридамола или клопидогрела (75 мг/сут). Получены данные, свидетельствующие о том, что комбинация аспирина (50 мг/сут) и дипиридамола в ретардированной форме (200 мг 2 р/сут) более эффективна для уменьшения риска развития повторного инсульта, чем монотерапия аспирином [19, 20]. Больным с высоким риском развития тромбозов и тромбоэмболий при наличии фибрилляции предсердий, клапанных пороков рекомендуется назначение не прямых антикоагулянтов.

Назначение антиагрегантной терапии целесообразно всем больным с сосудистой деменцией для предупреждения прогрессирования цереброваскулярного поражения, хотя однозначного подтверждения ее влияния на когнитивные функции не получено.

*Литература*  
→ С. 74–75

Основным направлением терапии когнитивных нарушений у больных сосудистой деменцией является назначение препаратов, направленных на коррекцию нейротрансмиттерных нарушений, – ингибиторов холинэстеразы и мемантина.

Мемантин (препарат Акатинол Мемантин) является потенциально аллелогичным, неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов). Для мемантина экспериментально был доказан значительный нейропротекторный эффект, обусловленный снижением эксайтотоксичности, токсического действия бета-амилоида, гиперфосфорилирования тау-протеина. Экспериментально было показано, что мемантин обладает антиапоптотическим эффектом, который связан со снижением экспрессии различных каспаз, и участвует в коррекции митохондриальной дисфункции.

Акатинол Мемантин – препарат первого выбора при умеренной и тяжелой деменции, но он также может быть использован и на стадии легкой деменции. В последнее время получены данные, демонстрирующие целесообразность использования Акатинола Мемантина у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза [21].

Эффективность мемантина была продемонстрирована при лечении более 800 больных сосудистой деменцией [22, 23]. Кокрановский метаанализ с наивысшим уровнем доказательности подтвердил эффективность мемантина в отношении когнитивных и поведенческих расстройств при сосудистой деменции [24].

Проведенное на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова исследование продемонстрировало достоверное улучшение когнитивных функций у больных с легкой и умеренной сосудистой деменцией уже через 2 месяца терапии Акатинолом Мемантином. У всех больных отмечалось улучшение

возможности самообслуживания, а через 6 месяцев отмечалось также расширение перечня действий, выполнение которых возможно для больного. Кроме того, было отмечено выраженное сокращение поведенческих расстройств, которое прослеживалось во время всего курса лечения [25].

Фармакоэкономические исследования показали снижение потерь времени, которое затрачивается на уход за больным, на фоне терапии Акатинолом Мемантином по сравнению с группой контроля. Так, использование препарата позволило освободить половину рабочего дня. Проведенный экономический анализ позволил сделать вывод о ресурсосберегающем эффекте лечения Акатинолом Мемантином, что, прежде всего, связано с уменьшением потребности в госпитализации [26].

Совсем недавно зарегистрирована новая форма выпуска Акатинола Мемантина 20 мг. Препарат назначается один раз в сутки в одно и то же время независимо от приема пищи с постепенной титрацией дозы, начиная с 5 мг/сут в течение первой недели, далее в течение 2-й недели – 10 мг/сут, 3-й недели – 15 мг/сут. Выведение препарата происходит двухфазно. Период полувыведения в первой фазе составляет 4–9 часов, во второй фазе – 40–65 часов. Это позволяет заменить двухразовый прием на однократный с минимальным для больного изменением концентрации препарата в плазме. По эффективности в отношении когнитивных расстройств новая форма Акатинола Мемантина сопоставима с традиционной [27]. В то же время частота побочных эффектов препарата значительно ниже и сравнима с частотой побочных эффектов при применении плацебо, что было подтверждено российскими исследованиями [28]. Возможность использовать препарат однократно в сутки позволит не только повысить приверженность лечению больных с деменцией, но и получить более значимые клинические результаты. \*

## NB

### Фармакологические свойства препарата Акатинол Мемантин:

- ✓ оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов;
- ✓ регулирует ионный транспорт;
- ✓ блокирует кальциевые каналы;
- ✓ нормализует мембранный потенциал;
- ✓ улучшает процесс передачи нервного импульса;
- ✓ улучшает когнитивные процессы;
- ✓ повышает повседневную активность.



# АКАТИНОЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ДЕМЕНЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ КОМПЛАЕНТНОСТЬ ТЕРАПИИ



*Н.В. Начать терапию  
со стартовой упаковки 1х/день.  
Продолжить – 20 мг 1х/день.*



ООО "МЕРЦ ФАРМА"  
123242, МОСКВА,  
ПЕР. КАПРАНОВА, Д. 3, СТР. 2  
ТЕЛ.: (495) 660-76-95  
WWW.MERZ.RU  
WWW.MEMINI.RU





ГБОУ ВПО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
кафедра неврологии  
и нейрохирургии

# Поясничная боль – проблемы диагностики и повышения эффективности терапии

Д.м.н., проф. П.Р. КАМЧАТНОВ, Е.А. ТРУБЕЦКАЯ, Х.Я. УМАРОВА

*Боль в области поясницы – исключительно распространенный синдром, ассоциированный со значительными материальными затратами, высокой частотой рецидивов, риском формирования хронической боли.*

*При ведении пациента с поясничной болью необходимо исключить потенциальные причины вторичного характера болевого синдрома, включая травмы, новообразования, локальные инфекционные поражения, соматические заболевания. Хорошим обезболивающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики, применение которых в ряде случаев сопряжено с развитием нежелательных явлений. Одновременное с ними применение препарата Мильгамма – комплекса нейротропных витаминов группы В – обеспечивает повышение противоболевого эффекта, снижение потребности в применении противоболевых препаратов, сокращение сроков лечения и увеличение продолжительности ремиссии.*

**Н**а сегодняшний день болевые синдромы, обусловленные дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника, широко распространены в популяции. Чаще всего боль локализована в нижней части спины (в пояснице), что позволяет рассматривать данный синдром как поясничную боль. Показано, что до 80% всего взрослого населения перенесли различной степени выраженности эпизоды поясничной боли, при этом на протяжении 1 года рецидив боли имел

место у 2/3 пациентов, у 30% из них он носил умеренный, а у 15% – выраженный характер [1].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что наряду с острыми респираторными инфекциями поясничная боль является наиболее частой причиной временной утраты трудоспособности. Ведение больных с суставно-мышечной патологией, в частности с поясничной болью, характеризуется значительными материальными затратами как на стационарную,

так и на амбулаторную помощь [2]. Следует также отметить, что дегенеративные поражения суставов, в том числе суставов позвоночника, тесно ассоциированы с целым рядом разнообразных соматических заболеваний, что повышает расходы на проводимое лечение, причем, как свидетельствуют результаты фармакоэкономических исследований, объемы этих затрат постоянно возрастают [3]. Анализируя распространенность поясничной боли в популяции и связанные с ними материальные затраты, следует учитывать, что значительное число таких больных по ряду причин не обращаются за медицинской помощью. Они пытаются самостоятельно купировать болевой синдром, прибегают к немедической помощи, следуют советам родственников и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции [4]. Зачастую поясничная боль приобретает хронический характер, что существенно затрудняет проведение лечебных мероприятий, требует дополнительных материальных затрат на проведение лечения, иногда приводит к стойкой утрате трудоспособности. Вероятность развития болевого синдрома, длительность течения и степень его выраженности в значительной степе-



ни определяются эмоциональным состоянием больного, в частности, наличием тревожных, депрессивных нарушений, рядом психосоциальных факторов [5]. Некоторые индивидуальные особенности личности пациента – повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, элементы перфекционизма и др. – играют важную роль в формировании, становлении и поддержании болевого скелетно-мышечного синдрома, в частности поясничной боли [6]. Своевременное распознавание этих личностных особенностей, определение их роли в развитии болевого синдрома позволяют выбрать правильную тактику лечения пациента, сократить сроки терапии, снизить вероятность хронизации боли.

Высокая частота поражения поясничного отдела позвоночника обусловлена особенностями его биомеханики – значительным объемом движений, осуществляемых в различных плоскостях, значительными физическими нагрузками, приходящимися на позвонки и диски указанной области. Кроме того, помимо непосредственно дегенеративно-дистрофических изменений в позвонках и межпозвонковых дисках (остеоартроз, спондилез, остеохондроз и их сочетание), формируют поясничную боль также структурно-функциональные изменения сухожильно-связочного аппарата с постепенно развивающейся гипертрофией связок, стойкий мышечный спазм, сопровождающийся выраженными нарушениями биомеханики позвоночника, изменениями осанки и вторичными изменениями опорно-двигательного аппарата. Предрасполагающими к возникновению поясничной боли факторами считаются характер и интенсивность физических нагрузок индивидуума, их регулярность, особенности строения позвоночника (в частности, наличие аномалий развития позвонков и межпозвонковых дисков), инволюционные изменения, со временем развивающиеся в костной и хрящевой тканях [7].

В настоящее время в значительной степени пересмотрены взгляды на роль в развитии поясничной боли остеохондроза позвоночника, длительное время считавшегося основной причиной болевого синдрома [8]. Считается, что сама по себе перестройка хрящевой ткани межпозвонковых дисков и связочного аппарата не является причиной возникновения боли, а представляет собой, по сути, комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с течением времени. Вместе с тем серьезным осложнением такого процесса является выпячивание пульпозного ядра межпозвонкового диска вследствие разрыва волокон окружающего его фиброзного кольца. Далеко не всегда грыжа межпозвонкового диска является причиной возникновения болевого синдрома [9]. Нередко выпячивания даже крупных размеров могут протекать асимптомно. Вместе с тем в ряде случаев имеет место компрессия грыжей спинального корешка, вероятность которой возрастает при крупных размерах грыжи, ее расположении вблизи корешка, других анатомических особенностях, способствующих развитию диск-радикулярного конфликта. Сдавление межпозвонковой грыжей спинального корешка или кровоснабжающих его сосудов (*vasa vasorum*) может привести к серьезным последствиям в виде нарушения трофики нервного ствола – дискогенной радикулопатии.

Наиболее характерным клиническим проявлением поясничной боли является локальный болевой синдром в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными складками. В подавляющем большинстве случаев имеется четкая зависимость между возникновением боли, ее интенсивностью и характером и интенсивностью физической нагрузки. Как правило, болевые ощущения возникают в определенном положении туловища, нарастают при движении (сгибание, ротация), повышенной нагрузке (поднимание и перенос тяжестей), длительном пребывании

в неудобном положении. Вместе с тем у большинства пациентов с поясничной болью имеется положение или положения, в которых интенсивность боли уменьшается или боль прекращается полностью. Наличие корешкового (радикулярного) синдрома характеризуется иррадиацией боли в зону иннервации соответствующих нервных структур. Такого рода боль носит характер нейропатической – болевые ощущения возникают на удалении, вне связи с раздражением ноцицепторов, при этом боль характеризуется своеобразной окраской, носит простреливающий, жгучий, тянущий характер, сопровождается парестезиями, дизестезией, аллодинией в соответствующей области [10]. В формировании корешкового синдрома у пациентов с поясничной болью важную роль играют структурные изменения чувствительного корешка, обусловленные его компрессией грыжей межпозвонкового диска. Нервный ствол подвергается дегенеративным изменениям, выраженность которых при отсутствии адекватной терапии может нарастать в условиях продолжающейся компрессии. Необходимо отметить, что ведение пациента с нейропатическим болевым синдромом требует специфических терапевтических подходов, отличающихся от таковых при купировании боли ноцицептивной.

Главное в диагностике поясничной боли – тщательный сбор анамнеза и изучение клинической картины заболевания. Необходимо иметь в виду, что имеющийся болевой синдром может носить вторичный характер и возникать в результате травматического поражения позвонков, дисков и связочного аппарата, первичных или метастатических поражений позвонков или мозговых оболочек, инфекционных заболеваний (спондилит, эпидурит и пр.). Вероятность травматического поражения возрастает у пациентов с перенесенной в недалеком прошлом травмой спины, остеопорозом, развившимся в результате гормональной пере-

Неврология





стройки организма в период менопаузы или применения некоторых лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Риск инфекционных поражений высок у больных с нарушенным иммунитетом (в частности со СПИДом), при проведении частых внутривенных введений лекарственных препаратов, у больных с хроническими инфекциями. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных симулировать поясничную боль, – заболеваний органов малого таза, почек, мочевыводящих путей.

Наиболее ценными и информативными диагностическими процедурами, позволяющими установить характер и объем поражения межпозвоночных дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, являются магнитно-резонансная и компьютерная томографии. Рентгенография позвоночника, в особенности с проведением функциональных проб, способна предоставить ценную информацию о динамических особенностях состояния позвоночного столба, в частности, выявить спондилолистез – смещение позвонков относительно друг друга. К сожалению, ценность рентгенографического обследования невысока при выявлении грыж межпозвоночных дисков, определении их размеров и локализации, при небольших размерах локальных воспалительных поражений и новообразований позвоночника.

Вместе с тем необходимо отметить, что частое проведение лучевой диагностики нецелесообразно. Показаниями к исследованию являются нарастающий характер болевого синдрома, его изменение с течением времени, наличие неврологического дефицита (корешковый синдром с симптомами нарушения функций нервных корешков), обоснованные подозрения на вторичный характер поясничной боли (онкологические заболевания в анамнезе, клинические или параклинические признаки остеопороза, воспалительного заболевания и пр.).

Основными задачами ведения больного с поясничной болью являются купирование болевого синдрома с целью улучшения способности больного к самообслуживанию, обеспечения возможности пациента переносить привычные профессиональные или повседневные нагрузки, в целом – повышение качества жизни и предупреждение хронизации боли. В этой связи следует рассматривать устранение боли не как самоцель, а представлять ее как возможность повышения качества жизни пациента. Лечение рассматриваемого контингента больных включает комплекс немедикаментозных мероприятий (физиотерапия, рефлексотерапия, мануальная терапия и пр.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм, нормализующих обменные процессы в периферических нервах.

Для устранения поясничной боли традиционно используются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несомненными и доказанными достоинствами этих препаратов являются способность уменьшать продукцию в области поражения алгогенов – биологически активных веществ, стимулирующих и поддерживающих болевую импульсацию из области раздражения, угнетение процессов локального асептического воспаления, блокирование проведения болевых сигналов в вышележащие структуры нервной системы, в частности в задний рог спинного мозга.

Эффективность НПВП и анальгетиков (и простых, и комбинированных) у пациентов с поясничной болью была неоднократно подтверждена как в ходе рандомизированных клинических многоцентровых исследований, так и в проведенных на их основе метаанализах [11]. Благодаря своей достаточной эффективности, препараты указанных групп широко применяются в лечении пациентов с поясничной болью, что отраже-

но в целом ряде международных и региональных (национальных) рекомендаций [12]. Выбор конкретного препарата определяется его эффективностью, которая может варьировать у различных пациентов, индивидуальной переносимостью, характером и выраженностью возникающих вследствие лечения нежелательных побочных эффектов.

Вместе с тем, несмотря на высокую эффективность НПВП, необходимо иметь в виду, что их применение, в особенности систематическое, ассоциировано со значительным повышением риска возникновения целого ряда нежелательных побочных эффектов, в первую очередь гастроинтестинальных (язва желудка или двенадцатиперстной кишки), а также нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (тромбозы, повышение системного артериального давления). Риск развития гастроинтестинальных осложнений увеличивается при наличии факторов риска – пожилой возраст, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, курение, необходимость одновременного применения других НПВП, препаратов ацетилсалициловой кислоты или кортикостероидов [13]. Вероятность тромботических осложнений возрастает при назначении, в первую очередь, селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 типа, в особенности при их длительном приеме, а также у пациентов, в недавнем прошлом перенесших эпизод острой коронарной ишемии [14].

Учитывая возможность развития осложнений в ходе проводимого лечения, требуется осторожность при назначении препаратов данной группы у пациентов с поясничной болью. Больного необходимо информировать о том, что сроки лечения должны ограничиваться периодом устранения болевого синдрома, профилактическое назначение или чрезмерно длительное применение НПВП нецелесообразно. Не следует превышать суточные терапевтические дозы,



эффективность и безопасность которых была подтверждена в результате клинических исследований. Нет убедительных подтверждений эффективности одновременного назначения нескольких препаратов из группы НПВП. Больного следует также предупредить о том, что, вне зависимости от формы введения препарата (энтерально, парентерально, ректально), риск развития нежелательных побочных эффектов сохраняется. Реальным способом снижения риска гастроинтестинальных осложнений является одновременное с НПВП применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы, назначение которых снижает риск развития язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, при сохранении эффективности проводимой противоболевой терапии.

Для повышения эффективности терапии и повышения безопасности применения НПВП предлагаются различные режимы комбинированной терапии. Так, при лечении пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника, в частности с поясничной болью, традиционно широко применяются препараты витаминов группы В. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований было убедительно доказано, что тиамин, пиридоксин, а также цианкобаламин способствуют нормализации нарушенного обмена веществ в нервной ткани, стимулируют восстановительные процессы при ее повреждении, обеспечивают нормализацию проведения нервного импульса [15]. Указанные свойства имеют особенное значение при наличии структурных поражений нервной ткани, которые наблюдаются при дискогенной радикулопатии. Было также подтверждено, что комбинация данных препаратов оказывает собственный противоболевой эффект.

Получены данные о том, что в условиях экспериментального хронического болевого синдрома обезболивающий эффект циа-

нокобаламина сопоставим с таковым у ряда препаратов, применяемых с целью устранения болевого синдрома различного генеза. Наличие собственного противоболевого действия витаминов группы В обеспечивает потенцирование ими противоболевого эффекта ряда лекарственных средств, в частности НПВП. Такие результаты были получены в ходе ряда клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины [16, 17]. Был подтвержден факт снижения потребности в приеме НПВП или дополнительном приеме анальгетиков. В последующих клинических исследованиях было показано, что одновременное с НПВП назначение нейротропного витаминного комплекса Мильгамма позволяет купировать болевой синдром в более короткие сроки, чем при монотерапии противоболевыми препаратами [18]. Комбинированная терапия обеспечивает как снижение суточных доз препарата, так и сокращение длительности их приема. Важным является тот факт, что комбинированная терапия уменьшает риск развития повторных обострений поясничной боли и удлиняет сроки ремиссии [19]. Мильгамма – это лекарственный препарат, в состав которого входят все три нейротропных витамина группы В. Важным отличительным признаком данного лекарственного средства является специальная технология его приготовления, благодаря которой достигается стабильность ингредиентов в растворе, а взаимоннигилирующий эффект отсутствует. Длительный клинический опыт применения Мильгаммы у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы продемонстрировал высокую эффективность препарата, которая в значительной степени обусловлена усилением репаративного потенциала периферической нервной системы, активизацией восстановительных процессов в ней, а также способностью уменьшать интенсивность боле-

Эффективность Мильгаммы у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы обусловлена усилением репаративного потенциала периферической нервной системы, активизацией восстановительных процессов в ней, а также способностью уменьшать интенсивность болевого синдрома.

вого синдрома. Большинство исследователей, изучавших эффективность препарата, отмечают его хорошую переносимость.

Особенность Мильгаммы комpositum заключается в том, что вместо водорастворимого тиамин (витамин В<sub>1</sub>) в состав препарата входит бенфотиамин, который является производным тиамин, обладает всеми его нейротропными свойствами, однако вследствие липофильности молекулы и устойчивости к тиаминазе – ферменту, разрушающему тиамин в просвете кишечника, – легко усваивается и проникает в ткани при пероральном приеме.

В острой стадии заболевания целесообразно назначать Мильгамму по 2 мл внутримышечно ежедневно 1 р/сут на протяжении 10 дней. В последующем для стабилизации метаболизма в поврежденном нервном корешке рекомендуется прием Мильгаммы комpositum по 1 драже 3 р/сут в течение 2–3 недель. Показаниями для пролонгированного курса лечения являются хронический характер болевого синдрома, наличие клинических признаков сдавления спинального корешка. Учитывая тот факт, что препарат не накапливается в организме, курс лечения может быть продлен столь долго, как этого требует состояние больного. Приведенные данные позволяют считать обоснованным применение препарата Мильгамма в комплексной терапии пациентов с поясничной болью. \*

*Литература*  
→ С. 75



ГБУЗ МО  
«МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимир-  
ского», кафедра  
общей врачебной  
практики (семейной  
медицины)

# Патогенетические предпосылки терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний

Д.м.н., проф. М.Н. ДАДАШЕВА

*Комплексная терапия остеоартроза должна быть направлена на уменьшение болевого синдрома, снижение выраженности воспаления, улучшение функции суставов. Эффективной признается комбинация хондропротекторов, нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов медиаторов воспаления.*

Дегенеративно-дистрофические заболевания, по данным мировой литературы, встречаются у 10–12% населения всего мира [1]. Согласно современной классификации МКБ-10, дегенеративные процессы в межпозвоночном диске (остеохондроз) и фасеточных суставах позвоночника, а также хряще крупных и мелких суставов объединены в одну группу заболеваний под общим термином «остеоартроз» (ОА). По данным ВОЗ, остеоартрозом страдают более 4% населения земного шара. Согласно современным представлениям, ОА – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща,

а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. ОА представляет собой нарушение катаболических и анаболических процессов в матриксе хряща [2, 3].

В норме матрикс хряща способен адаптироваться к механической нагрузке благодаря работе трех компонентов гиалинового хряща:

- коллагеновых волокон (в основном II типа), обеспечивающих прочность хряща и сопротивление растяжению;
- протеогликанов, определяющих упругость хряща;
- хондроцитов, отвечающих за соотношение анаболических и катаболических процессов.

При обычной механической нагрузке в суставе происходят следующие изменения. Коллагены поглощают воду в избытке, а про-

теогликаны, напротив, ее теряют. Хондроциты под действием противовоспалительных цитокинов, образующихся при деградации компонентов матрикса и воспалении синовиальной оболочки (синовите), синтезируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают коллаген и протеогликаны. Повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 усиливает синтез простагландинов, что поддерживает развитие воспалительного процесса. Синтетаза оксида азота стимулирует его образование и опосредованно запускает апоптоз хондроцитов. Хондроциты не только подвергаются апоптозу, но и меняют тип вырабатываемого коллагена: вырабатывают короткий коллаген, не образующий фибрилл. Это происходит на фоне естественного возрастного снижения синтеза гиалуроновой кислоты. В организме человека в среднем вырабатывается 15 г гиалуроновой кислоты, однако в возрасте 50 лет ее синтез уменьшается в 2 раза.

Больной с ОА жалуется прежде всего на испытываемую боль и ограничение объема движения, поэтому главной и первостепенной

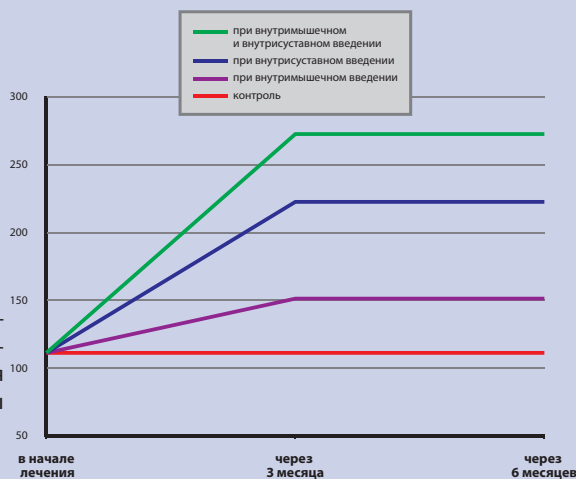


# Новое качество лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника



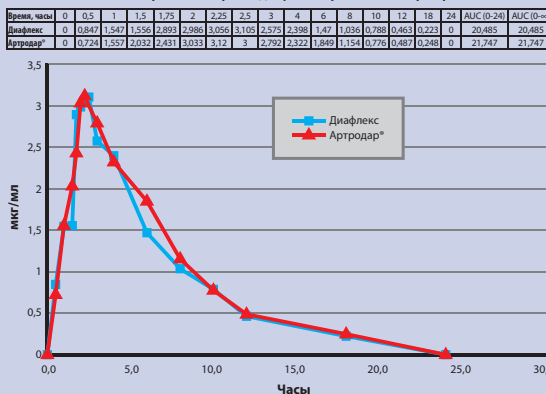
По данным рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости Алфлутопа доказано, что после проведения лечения Алфлутопом уровень гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости достоверно повышался. (Л. Гроппа)

Динамика уровня гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости при лечении Алфлутопом



Препарат Диафлекс биоэквивалентен по активному ингредиенту (на основании анализа по метаболиту – реину) диацереину в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и стандартной методикой. (Исследование проведено в лаборатории Биоэквивалентности – Медицинского и фармацевтического университета Юулиу Хатиджяну – Клуж-Напока, Румыния)

Средняя концентрация реина (мкг/мл) в плазме крови после приема Диафлекса и оригинального препарата



Введение внутримышечной формы мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 часа после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 часами после перорального применения. При этом 90% Стах достигается уже через 30–50 минут после инъекции.

Haskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheum 1996;35(Suppl. 1):29-34.



**ROMPHARM COMPANY**

117639, г. Москва, Варшавское шоссе,  
д. 95, корп. 1, офис 446. Тел./факс +7 (495)787 78 44  
www.rompharma.ru



Алфлутоп, который, по данным независимых агентств, является активно назначаемым хондропротектором, в отличие от других препаратов, обладает не только хондропротективным, анальгетическим и противовоспалительным свойствами, но и гастропротективным эффектом.

задачей лечения является купирование болевого синдрома. Комплексная терапия ОА должна быть направлена на то, чтобы разорвать порочный круг: уменьшить болевой синдром, снизить выраженность воспаления, улучшить функцию суставов.

Ведущей группой лекарственных средств для снятия боли и воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно Российским клиническим рекомендациям по применению НПВП, в первую очередь необходимо оценить степень риска желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и аллергических осложнений [4]. При отсутствии противопоказаний препаратом выбора может быть любой НПВП. Поскольку начальные признаки ОА появляются в возрасте старше 45 лет, когда у человека уже есть в анамнезе различные соматические заболевания, в том числе артериальная гипертензия, гастропатии и другие, то при выборе НПВП отдадут предпочтение умеренно селективным препаратам. Одним из таких НПВП является Мелофлекс Ромфарм (мелоксикам), который производится компанией «Ромфарм Компани» (Румыния) на территории Евросоюза по стандартам GMP. Мелофлекс Ромфарм обладает улучшенным профилем безопасности по сравнению с не-селективными НПВП, относится к хондронейтральным препаратам, не оказывает ингибирующего действия на образование протеогликана и не увеличивает синтез

интерлейкина-1 (ИЛ-1), в отличие от некоторых других НПВП.

Для разрыва патологического каскада при ОА за счет снижения синтеза ИЛ-1 применяют ингибиторы этого медиатора воспаления. Из рекомендованных EULAR (The European League Against Rheumatism – Европейская лига по борьбе с ревматизмом) препаратов можно отметить диацереин, который не только ингибирует гиперпродукцию ИЛ-1, но и уменьшает содержание металлопротеиназ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты. По данным исследователей, наиболее выраженный эффект диацереина отмечен у пациентов со II стадией гонартроза и реактивным синовитом. Часть больных со II рентгенологической стадией ОА через 2 месяца лечения переходят на половинные дозы диацереина, что позволяет сохранить достигнутый положительный эффект и при этом уменьшить стоимость лечения. В отличие от НПВП, диацереин характеризуется выраженным последствием, в среднем до трех месяцев [5]. Для увеличения биодоступности препарата на 25%, а его метаболита реина – на 100% рекомендовано применять диацереин во время еды. «Ромфарм Компани» выпускает диацереин (Диафлекс Ромфарм) в капсулах, что обеспечивает высокую приверженность терапии.

Для увеличения обезболивающего и противовоспалительного эффектов, стимуляции хондроцитов, снижения активности лизосомальных ферментов, увеличения резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, активации анаболических процессов в матриксе хряща и создания предпосылок для формирования устойчивости хряща следует рекомендовать лекарственные средства медленного действия – хондропротекторы (структурно-модифицирующие препараты). В настоящее время имеются монокомпонентные препараты, которые состоят из хонд-

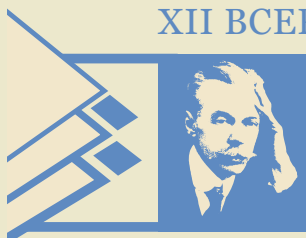
роитина сульфата или глюкозамина, дикомпонентные, содержащие оба активных вещества, и многокомпонентные – Алфлутоп. По данным независимых агентств, Алфлутоп является активно назначаемым хондропротектором. В его состав входят гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, полипептиды, свободные аминокислоты, микроэлементы Na, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Mn. Алфлутоп, в отличие от других препаратов, обладает не только хондропротективным, анальгетическим и противовоспалительным свойствами, но и гастропротективным эффектом [7]. Механизм действия Алфлутопа основан на стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты и торможении синтеза гиалуронидазы.

Гиалуроновая кислота является осью для агрегатов протеогликанов, а также играет роль амортизатора и смазки, уменьшает трение между соприкасающимися структурами сустава, обеспечивает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [8]. Изменение качества и снижение концентрации гиалуроновой кислоты при ОА приводят к ухудшению вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, деструкции коллагеновой сети [9]. В ходе двухлетнего рандомизированного исследования по изучению эффективности и переносимости Алфлутопа, проведенного Л.Г. Гроппа и соавт., было проанализировано содержание гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости у 150 пациентов с ОА при внутримышечном введении Алфлутопа. Было отмечено увеличение содержания гиалуроновой кислоты на 15%, а в группе больных, получавших Алфлутоп внутрисуставно, – на 70%.

Таким образом, лечение остеоартроза имеет большое социальное и экономическое значение, терапия должна быть комплексной, включать нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы интерлейкинов и хондропротекторы. \*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ  
РОССИЙСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА  
МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

При участии  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова



XII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

18TH EMN CONGRESS AND TRAINING COURSE

24 – 27 апреля 2013 года, Санкт-Петербург, отель «Crown Plaza Аэропорт»

## В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- Пленарные и секционные заседания
- 18th emn congress and training course
- Выездная образовательная программа
- Круглые столы
- Мастер-классы
- Пленум правления Ассоциации нейрохирургов России
- Конференция молодых ученых

## ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ:

МОО «Человек  
и его здоровье»  
+7 (812) 380 3155  
+7 (812) 380 3156  
ph@peterlink.ru  
www.congress-ph.ru

## ТЕМАТИКА

- Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника
- Нейрохирургическая патология сосудов мозга и некоторые аспекты цереброваскулярной патологии
- Опухоли головного и спинного мозга
- Нейрохирургия детского возраста
- Эпилепсия
- Функциональная и реконструктивная нейрохирургия
- Нейроанестезиология и нейрореаниматология
- Нейрореабилитация
- Нейропротекция в нейрохирургии

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- Льготная аккредитация - до 1 февраля 2013 г.
- Подача заявок на устное сообщение и публикацию тезисов (статей) - 1 февраля 2013 г.
- Бронирование гостиницы – до 14 марта 2013 г.

**ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



# Мелатонин – уникальная молекула?

Д.м.н., проф. А.Б. ДАНИЛОВ, Ю.М. КУРГАНОВА

*В статье рассматривается широкий спектр эффектов гормона мелатонина, который оказывает выраженное регулирующее влияние на многие физиологические функции организма. Так, мелатонин нормализует физиологический цикл «сон – бодрствование» и может применяться в комплексной терапии инсомнии. Антиоксидантные свойства мелатонина обуславливают возможность его использования при нейродегенеративных заболеваниях. В экспериментальных исследованиях был выявлен выраженный дозозависимый обезболивающий эффект мелатонина. Другие исследования показали, что мелатонин влияет на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Кроме того, мелатонин играет важную роль в регуляции энергетических затрат и массы тела у млекопитающих, а также регулирует репродуктивную функцию путем ингибирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Накапливающиеся данные о клинической эффективности и безопасности синтетического мелатонина при различных патологических состояниях представляют интерес в отношении понимания патогенеза заболеваний, а также с точки зрения появления новых терапевтических возможностей.*

## Введение

Мелатонин широко распространен в природе, он вырабатывается у одноклеточных организмов, растений, грибов и животных [1]. У большинства позвоночных, в том числе у людей, мелатонин синтезируется главным образом в шишковидной железе под влиянием естественного суточного ритма «свет/темнота» через супрахиазмальные ядра. Гормон выделяется, как правило, ночью и играет центральную роль в регулировании сна. Кроме того, мелатонин сигнализирует тканям о «времени

суток» и «времени года», регулируя, таким образом, функции, имеющие суточную и календарную цикличность. Синтез мелатонина происходит не только в эпифизе, но и в других клетках и органах, в том числе в сетчатке глаза, в клетках костного мозга, в тромбоцитах, в желудочно-кишечном тракте, коже и лимфоцитах.

Молекула мелатонина, названная в свое время «фотопериодической молекулой», известна уже довольно давно, однако его свойства исследуются до сих пор. В последние годы, наряду с изучением мелато-

нина как эффективного средства для лечения инсомнии и десинхронозов, накопилось большое количество работ, продемонстрировавших его другие терапевтические возможности. Оказалось, что в дополнение к своим хронометрическим функциям мелатонин является эффективным антиоксидантом, обладает сильным антиапоптозным действием. Обнаружены его цитопротекторные свойства в терапии нейродегенеративных заболеваний. Мелатонин оказывает также иммуностимулирующее и онкостатическое действие. Были продемонстрированы его положительные эффекты при лечении болевых синдромов, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, депрессивных расстройств. Таким образом, мелатонин имеет широкий спектр эффектов с выраженным регулирующим влиянием на многие физиологические функции организма.

## Рецепторы к мелатонину

Поскольку мелатонин с легкостью проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. Некоторые из его эффектов рецепторно опосредованы, другие не зависят от рецепторов [2, 3]. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы – MT1 и MT2 [4]. Они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Эти рецепторы отвечают за хронобио-



логические эффекты и регуляцию циркадного ритма. MT1 и MT2 также представлены в периферических органах и клетках и способствуют, например, в некоторой степени иммунологическим реакциям и вазомоторному контролю. MT1 в большей мере ответственны за вазоконстрикцию, в то время как MT2 в основном вызывают вазодилатацию. Недавно были открыты ядерные рецепторы мелатонина ROR-альфа/RZR-бета. Видимо, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина. Хотя антиоксидантная функция мелатонина частично основана на рецепторном воздействии, некоторые антиоксидантные свойства (например, прямое выведение свободных радикалов) включения рецепторов не требуют.

### Хронобиотический эффект мелатонина

Мелатонин зарекомендовал себя в качестве эндогенного синхронизатора – он способен стабилизировать биологические ритмы. Свойство регулировать функции относительно определенного времени суток и препятствовать колебаниям внутренних «биологических часов» было названо «хронобиотическим» эффектом [5].

В 1985 г. было впервые доказано, что мелатонин в дозировке 2 мг способен ускорять эндогенный циркадный ритм человека и приводить к более раннему появлению сонливости [6]. A.J. Lewy и соавт. обнаружили значительный рост плазменного мелатонина в течение вечера после перорального приема мелатонина четыре дня подряд [7]. Затем во многих исследованиях было подтверждено, что применение экзогенного мелатонина изменяет расписание биологических ритмов человека, влияя на сон, температуру тела, уровень эндогенного мелатонина и кортизола. Было установлено, например, что применение быстро высвобождающегося мелатонина в дозировке 5 мг способствует сдвигению фаз биологических часов человека прибли-

зительно на 1,5 часа назад [8]. В работе S.M. Rajaratnam и соавт. было продемонстрировано, что ежедневное применение 1,5 мг мелатонина способствует фазозависимой нормализации сна без изменения его общей продолжительности [9]. Тем самым было доказано, что мелатонин является скорее регулятором сна, а не снотворным.

Фазосдвигающие функции мелатонина объясняются его воздействием на MT2-рецепторы, присутствующие в супрахиазмальных ядрах. Хронобиотические способности мелатонина обусловлены его прямым влиянием на электрическую и метаболическую активность супрахиазмальных ядер, что было подтверждено *in vitro* и *in vivo* [10].

### Мелатонин при заболеваниях, связанных с нарушением циркадного ритма

Большинство нарушений циркадного ритма связано с посменной работой. В результате такой работы десинхронизируются и нарушаются циркадные ритмы, что влечет за собой ряд патологических процессов в организме человека. У работающих в ночную смену возникают расстройства сна вплоть до его полной потери и хронической усталости, что является основным фактором риска промышленных аварий и травм. Кроме того, у лиц, постоянно работающих в ночную смену, изменяется продукция мелатонина и паттерн сна.

Ряд исследований подтвердил эффективность мелатонина в отношении симптомов, связанных со сменой часовых поясов. Мелатонин был признан эффективным в 11 плацебоконтролируемых исследованиях при таких субъективных симптомах, как сонливость и снижение концентрации внимания [11]. Наиболее тяжелые последствия для здоровья, связанные со сменой часовых поясов, происходят после перелетов с запада на восток, так как это требует перехода «биологических часов» вперед. Мелатонин способен смещать биологические ритмы человека на 1,1–1,4 ч в день, вызывая полную адаптацию к изменению времени

на 7–8 ч после 5 дней приема [12]. В недавнем исследовании с участием 474 пациентов было отмечено 50%-ное снижение субъективных симптомов, связанных со сменой часовых поясов, при приеме 5 мг мелатонина [11]. Таким образом, можно утверждать, что мелатонин может с успехом применяться авиапассажирами, совершающими перелеты, связанные со сменой часовых поясов, для предотвращения и снижения выраженности симптомов, обусловленных нарушением циркадного ритма.

В клинических исследованиях демонстрируется успешное применение мелатонина для лечения синдрома задержки фазы сна. Мелатонин в дозировке 5 мг способствует сокращению времени засыпания и переносу на более раннее время подъема у пациентов с синдромом задержки фазы сна [13].

Известно, что суточная ритmicность нарушается с возрастом. Применение мелатонина в различных дозах (0,5–6,0 мг) оказалось эффективным в отношении улучшения субъективных и объективных параметров сна у пожилых. В этом случае благотворное влияние мелатонина может быть объяснено либо его снотворным или фазосдвигающим эффектом, либо обоими сразу.

### Мелатонин и сон

Временная связь между ночным повышением эндогенного мелатонина и ночным сном у людей побудила многих исследователей предположить, что мелатонин способствует наступлению сна. MT1-рецепторы, присутствующие в супрахиазмальных ядрах, предположительно, являются посредниками этого эффекта.

Применение мелатонина (0,1–0,3 мг) в дневное время, с увеличением уровня циркулирующего мелатонина близко к наблюдающемуся в течение ночи, индуцировало сон у здорового человека [14]. Прием мелатонина (3 мг, *per os*) на срок до 6 месяцев пациентами с бессонницей в качестве дополнения к основной (бензодиазепиновой) терапии способствовал улуч-

Неврология

шению качества сна, удлинению продолжительности сна, сокращению времени засыпания и сокращению числа эпизодов пробуждения у пожилых с бессонницей.

A. Brzezinski и соавт. провели метаанализ 17 различных исследований, включавших 284 пациента, большинство из которых были пожилыми, и сделали вывод об эффективности мелатонина в отношении нормализации качества сна и сокращения времени засыпания [15]. На основании этого метаанализа было предложено применение мелатонина в терапии бессонницы, особенно у пожилых пациентов с дефицитом ночного эндогенного мелатонина.

В российском исследовании изучали действие ежевечернего приема Мелаксена (содержит 3 мг мелатонина) в течение 5 дней на субъективную оценку качества ночного сна у 40 больных первичной инсомнией (возраст 25–75 лет). За неделю до начала исследований все испытуемые прекращали прием любых снотворных и успокоительных препаратов. До и после применения Мелаксена пациенты заполняли анкеты субъективной балльной оценки сна. Было обнаружено достоверное улучшение субъективных показателей сна по группе в целом, причем наиболее выражено – в ускорении засыпания. Безопасность Мелаксена также оказалась очень высокой: пациенты и врачи оценили ее одинаково – в 4,9 балла из 5 возможных. Это свидетельствует, что Мелаксен практически не имеет побочных эффектов и осложнений [16].

Результаты другого российского мультицентрового исследования Мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью свидетельствуют, что прием Мелаксена в дозе 3 мг/сут перед сном приводит к улучшению характеристик ночного сна. В исследовании приняли участие 2062 пациента. Мелаксен назначался в дозе 3 мг за 40 мин до сна в течение 24 дней. Состояние пациентов оценивалось до начала приема препарата,

а также на 14-й и 24-й день лечения. На фоне приема Мелаксена отмечено достоверное увеличение среднего значения по шкале балльной оценки субъективных характеристик сна с  $14,4 \pm 3,0$  до  $22,7 \pm 3,4$  балла на 24-й день лечения. Кроме того, уменьшилось относительное число больных с частыми ночными пробуждениями (с  $70,2$  до  $3,0\%$ ), длительным засыпанием (с  $58,2$  до  $3,1\%$ ), коротким ночным сном (с  $58,9$  до  $4,3\%$ ), плохим качеством утреннего пробуждения (с  $59,7$  до  $3,5\%$ ), множественными и тревожными сновидениями (с  $33,1$  до  $3,0\%$ ) и недовольных качеством своего сна (с  $65,1$  до  $2,8\%$ ) [17].

Следует подчеркнуть, что мелатонин все-таки не является в привычном смысле снотворным препаратом и оказывает положительное влияние на сон только при приеме в вечерние часы (темное время суток) за счет нормализации физиологического цикла «сон – бодрствование». В этом его принципиальное отличие от всех снотворных препаратов, которые действуют на сомногенные структуры мозга и могут вызвать сон при приеме препарата в любое время суток.

### **Мелатонин, окислительный стресс и нейродегенеративные заболевания**

Тот факт, что мелатонин окисляется фотокаталитическими механизмами с вовлечением свободных радикалов, обусловил особый интерес к его антиоксидантным возможностям [15]. По всей видимости, в процессе метаболизма мелатонина в циклический 3-гидрокси-мелатонин, затем в N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин и затем в N1-ацетил-5-метоксикинурамин возможно утилизирование ряда свободных радикалов [18]. Мелатонин также косвенно влияет на повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов и снижение активности прооксидантных ферментов, в частности 5- и 12-липооксигеназы и NO-синтазы. Хотя этиология нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и амиотро-

фический боковой склероз) до сих пор изучена не до конца, уже известны три основных и часто взаимосвязанных процесса, имеющих общие патофизиологические механизмы и приводящих к гибели нейронов [19]. Это такие процессы, как глутамат-эксайтотоксичность, повреждение нерва свободными радикалами и митохондриальная дисфункция. В условиях окислительного стресса мозг особенно уязвим, так как обогащен фосфолипидами и белками, которые являются чрезвычайно чувствительными к окислительному повреждению, и имеет довольно слабую систему антиоксидантной защиты.

Возрастание окислительного стресса в сочетании со снижением нейротрофической защиты являются существенными механизмами патогенеза болезни Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера также связана с митохондриальной дисфункцией. В целом наиболее убедительной является теория о том, что нервная ткань пациентов с болезнью Альцгеймера подвергается воздействию возрастающего окислительного стресса [20]. Таким образом, ослабление или предотвращение окислительного стресса путем управления подходящими антиоксидантами может стать основой для стратегической терапии болезни Альцгеймера. Терапевтическая роль мелатонина в отношении болезни Альцгеймера была продемонстрирована на трансгенных моделях у мышей. Однако на сегодняшний день этот факт должен рассматриваться лишь как теоретическое подтверждение правильности концепции.

Применение мелатонина у пациентов с болезнью Альцгеймера позволило значительно улучшить сон и нормализовать циркадный ритм, что, в свою очередь, замедлило прогрессирование заболевания [21]. Помимо этого, имеются данные, что мелатонин способен влиять на процессы памяти и другие когнитивные функции. Э.Б. Арушанян и соавт. провели исследование, в ходе которого длительный прием низких доз препарата Мелаксен





(около 1 мг) у молодых (в возрасте 19–22 лет) людей способствовал значимому увеличению объема памяти по сравнению с контрольной группой лиц, получавших плацебо [22]. Потенциальная ценность мелатонина в этом отношении заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения.

Окислительный стресс был предложен в качестве одной из основных причин дофаминергической нейрональной гибели при болезни Паркинсона [23]. Мелатонин защищает нервные клетки от нейротоксин-индуцированных повреждений, что было доказано в исследованиях на экспериментальной модели болезни Паркинсона [20].

### Мелатонин и депрессия

В ряде исследований было продемонстрировано изменение уровня мелатонина у пациентов с депрессией. Во многих из этих исследований отмечается низкий уровень мелатонина у пациентов с большим депрессивным расстройством [24]. Фазовые изменения мелатонина являются главной особенностью большинства депрессивных расстройств, а низкий уровень мелатонина был описан как «характерная черта» депрессии.

Лечение больных с большим депрессивным расстройством антидепрессантами показывает, что с улучшением клинического состояния происходит возрастание уровня мелатонина в плазме и увеличение экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина [25]. В российском исследовании Мелаксена в лечении нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью также был продемонстрирован отчетливый антидепрессивный эффект [17].

В целом анализ литературы показывает, что мелатонин играет существенную роль в патогенезе депрессии и, возможно, имеет отношение и к этиологии этого расстройства. Мелатонин можно считать своего рода маркером хронобиологического дефекта при депрессии. Но такой дефект, равно

как и нарушения секреции мелатонина, наблюдается далеко не у всех пациентов.

Можно условно выделить два основных механизма воздействия мелатонина на настроение и поведение человека. Первый – это регуляция сезонных и циркадных ритмов организма, подразумевающая модуляцию активности и возбудимости центральной нервной системы и уровня обмена нейромедиаторов. Второй – ингибирование мелатонином гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях ее гиперактивности. Нарушения в этих механизмах могут стать причиной патологических изменений в эмоциональной и поведенческой сферах.

Несмотря на некоторые неудачи в попытках применения мелатонина как антидепрессанта, воздействие на его секрецию может стать важным механизмом фармакотерапии депрессии. Это подтверждается применением селективных агонистов рецепторов мелатонина и антагониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов. Однако возможность использования препаратов, влияющих на секрецию мелатонина, остается спорной, во многом эффективность препаратов зависит от времени применения [26].

### Анальгетический эффект мелатонина

Экспериментальные и клинические данные последних лет подтверждают, что мелатонин обладает анксиолитическими и анальгетическими свойствами. В экспериментальных исследованиях мелатонин показал выраженный дозозависимый обезболивающий эффект. В клинических исследованиях мелатонин оказался эффективным у пациентов с хронической болью (фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, мигрень). Что лежит в основе анальгетического эффекта мелатонина, пока остается предметом изучения. Предполагаются разнообразные механизмы: через ГАМК-рецепторы [27], бета-эндорфиновые [28], опиоидные мю-рецепторы [29] и NO-аргининовый путь [30]. Анальгетический эффект

мелатонина обособлен и не зависит от других его эффектов, с одной стороны, но, с другой стороны, улучшая сон и тем самым уменьшая тревогу, мелатонин также приводит к снижению выраженности болевого синдрома.

### Мелатонин и медитация

Помимо хорошо изученных основных эффектов мелатонин также способен влиять на психическое состояние, оказывая седативное действие. Два исследования продемонстрировали рост 6-сульфатоксимелатонина в ночных образцах мочи [31] и увеличение ночного уровня мелатонина в плазме [32] у пациентов, практиковавших медитацию. Медитация считается эффективной техникой релаксации. Было высказано предположение, что медитация оказывает свой благотворный эффект за счет увеличения секреции мелатонина [31, 32]. Однако в ряде исследований данная гипотеза, напротив, не подтвердилась.

### Мелатонин и сердечно-сосудистые заболевания

Клинические исследования показывают, что мелатонин влияет на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью не происходило снижения ночной концентрации в сыворотке мелатонина или в моче 6-сульфатоксимелатонина. Введение мелатонина увеличивает тонус блуждающего нерва и уменьшает уровень циркулирующего норадреналина [33].

Мелатонин является эффективным средством снижения артериального давления у гипертоников. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на 14 здоровых мужчинах, было отмечено, что введение 1 мг мелатонина снижает систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление; уровень норадреналина также снизился после приема мелатонина [33]. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании мелато-

Неврология

нин принимался перорально в дозе 2,5 мг в день в течение 3 недель и у пациентов с гипертонической болезнью позволил значительно снизить уровень как систолического, так и диастолического артериального давления [34].

Гипотензивное действие мелатонина обусловлено периферическим или центральным механизмом. Сосудо-расширяющее действие мелатонина поддерживается снижением внутреннего артериального пульсирующего индекса, который отражает состояние сосудистой стенки и сосудистое сопротивление [33]. Фактически вазорегуляторное действие мелатонина является комплексным, поскольку вазодилатация опосредована через MT2-рецепторы, а вазоконстрикция – через MT1-рецепторы. Доказано, что мелатонин ослабляет суточные колебания мозгового кровообращения и уменьшает риск гипоперфузии. Общий эффект мелатонина на артериальное давление может быть центрально опосредован через механизмы контроля вегетативной нервной системы. Было высказано мнение, что нормализация уровня мелатонина – это, возможно, потенциально эффективная стратегия для лечения гипертонической болезни.

#### **Роль мелатонина в обмене веществ и регуляции массы тела**

Мелатонин, как известно, играет важную роль в регуляции энергетических затрат и массы тела у млекопитающих. Доля висцерального жира увеличивается с возрастом, в то время как секреция мелатонина с возрастом уменьшается. Было доказано, что при ежедневном употреблении мелатонина крысами среднего возраста уровень мелатонина в их плазме восстанавливается до уровня в плазме крови молодых особей, а прирост висцерального жира заметно замедляется [35]. В одном из исследований было продемонстрировано, что мелатонин способен предотвратить увеличение жировых отложений, вызванных овариэктомией у крыс [36]. Вероятно, этот эффект мелатонина частично опосредован через MT2-рецепторы в жировой ткани.

У взрослых людей, в отличие от детей и подростков, ожирение не сопровождается значительными изменениями секреции мелатонина. Возможные соотношения ожирения у детей и подростков с уровнем секреции мелатонина были недавно рассмотрены в одном из клинических исследований. Оценивался уровень секреции мелатонина у 50 тучных детей и подростков и у 44 детей и подростков с нормальной массой тела (группа контроля) [37]. Секреция мелатонина определялась путем измерения уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче. Оказалось, что уровень ночного выделения 6-сульфатоксимелатонина был значительно выше у тучных детей. Далее после статистического анализа по половому признаку выяснилось, что увеличение общей и ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина и колебания амплитуды происходят только у мальчиков с лишним весом и в пубертатном возрасте. Таким образом, мальчики с избыточным весом в пубертатном возрасте имеют больший уровень экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина и, следовательно, большую секрецию мелатонина. Вероятно, увеличение массы тела у мальчиков в пубертатном периоде связано с мелатонин-опосредованной задержкой жидкости [37].

#### **Мелатонин и репродуктивная функция**

Имеющиеся данные показывают, что мелатонин регулирует репродуктивную функцию у млекопитающих путем ингибирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе способствует контролю секреции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, что, в свою очередь, регулирует функциональную активность гонад. Мелатонин оказывает свое тормозящее влияние, действуя на G-протеин рецепторов MT1 и MT2 и ядерные рецепторы ROR-альфа и RZR-бета [38].

Известно, что нейроны в преоптической и/или медиобазальной областях гипоталамуса и в гипофизе являются основными точками приложения, через которые мелатонин оказывает свое репродуктивное действие. Мелатониновые микроимплантаты в преоптической и медиобазальной областях гипоталамуса у мышей привели к полной инволюции гонад. В гипофизе представлены MT1- и MT2-рецепторы, здесь мелатонин ингибирует гонадолиберин-индуцированный сигнал и секрецию гонадотропина. Представленность мелатониновых рецепторов в репродуктивных органах и рецепторов к половым гормонам в шишковидной железе позволяет сделать вывод, что мелатонин играет важную роль в регуляции репродуктивной сферы. Считается, что именно под влиянием мелатонина возникает сезонность репродуктивного периода у определенных млекопитающих. Мелатонин может способствовать и умеренным сезонным колебаниям в репродуктивной функции человека. Такая концепция была предложена на основе наблюдений. Оказалось, что в северных широтах у женщин на 10-й день менструального цикла зимой обнаруживается более высокая ночная концентрация мелатонина в плазме, тогда как плазменный уровень лютеинизирующего гормона выше летом [39].

#### **Выводы**

По сравнению с другими сигнальными молекулами, многие из перечисленных свойств мелатонина являются исключительными. Однако применение мелатонина в настоящее время широко не распространено, так как большинство описанных эффектов не было продемонстрировано в клинически значимых исследованиях. Тем не менее накапливающиеся данные о клинической эффективности и безопасности синтетического мелатонина при различных патологических состояниях представляют чрезвычайно интересными как с точки зрения понимания патогенеза заболеваний, так и с точки зрения новых терапевтических возможностей. \*

# ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СУТОЧНОГО РИТМА СОН ◀▶ БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН  
3 мг

**МЕЛАКСЕН®**  
мелатонин

*Одна таблетка в день обеспечит:*

- ▶ **ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН**
- ▶ **ВЫСОКУЮ ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ**





ФГБУ «Московский  
научно-  
исследовательский  
институт  
психиатрии»  
Минздравсоцразвития  
России, отделение  
расстройств  
аффективного  
спектра с группой  
исследования  
депрессий

# Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии

К.м.н. О.С. АНТИПОВА

*В статье систематизированы современные представления о расстройствах адаптации. Обсуждаются клинические формы и типы течения, принципы диагностики и терапии и основные факторы, оказывающие влияние на течение и прогноз расстройств адаптации. Подчеркивается, что терапия расстройств адаптации должна быть поэтапной, комплексной и дифференцированной.*

*В качестве базисного лечебного подхода рассматривается психотерапия, которая в большинстве случаев должна дополняться фармакотерапией. Обсуждаются дифференцированные клинические показания к назначению антидепрессантов и анксиолитиков в рамках комплексной терапии. Особое внимание уделено селективному анксиолитику небензодиазепинового ряда Афобазолу. Представлены особенности и преимущества его клинического применения у больных с расстройствами адаптации.*

## Введение

Актуальность исследований, направленных на совершенствование подходов к диагностике и терапии расстройств адаптации, не вызывает сомнения. Это обусловлено высокой частотой этих расстройств в популяции [1–5], а также их негативными социальными и медицинскими последствиями [6–8]. Кроме того, до настоящего времени остается нерешенным целый ряд методологических вопросов в отношении лечения этих состояний [1]. Частота расстройств адаптации в популяции существенно варьиру-

ет и составляет, по данным разных авторов, от 1 до 21% [1, 2]. Эти расхождения объясняются сложностями диагностики, полиморфным характером данной нозографической категории, использованием различных методов исследования, а также обследованием специфических социальных групп [2, 4–6, 9].

## Расстройства адаптации в современных диагностических классификациях

Само понятие «расстройства адаптации» получило широкое распространение в психиатрии в послед-

ние десятилетия. Эта диагностическая категория была впервые введена в третьей редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders III, DSM-III), однако наиболее подробно разработана в последующих классификациях болезней [10, 11]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) расстройства адаптации отнесены к рубрике расстройств, связанных со стрессом (stress-related disorders) [12]. В DSM-IV они выделены в отдельную рубрику, но описываются как психические расстройства, в патогенезе которых эмоциональный стресс играет важную роль [10, 11, 13]. При этом имеет место определенная путаница в понятиях и терминах: под термином «стресс» подразумевается стрессовое событие, а не универсальная физиологическая реакция – общий адаптационный синдром (по Г. Селье) [3]. Для возникновения и развития расстройства адаптации необходимо наличие эмоционально-стрессового воздействия, причем стрессовая ситуация не должна носить чрезвычайный для данной личности характер, угрожать жизни, физическому и психическому благополучию. Пытаются выделять типовые стрессовые события,



которые могут приводить к нарушению процессов психической адаптации. К ним относят смену жизненного уклада, повышенные физические и эмоциональные нагрузки, разрыв значимых личных отношений, разлуку с близкими, изменение социального статуса и некоторые виды нозогенных реакций у соматических больных [10–13].

Понятно, что обсуждаемый диагностический критерий достаточно условен, поскольку сходные жизненные события имеют для разных людей совершенно разное значение. Именно поэтому не менее значим второй диагностический критерий этой рубрики – индивидуальная предрасположенность к воздействию психогении с доказательством взаимосвязи между действием стрессора и нарушением психической адаптации к нему [10–13].

В существующих диагностических классификациях [12, 13] достаточно много «уязвимых» мест. Практически не обсуждается роль личности в возникновении и особенностях течения расстройств адаптации. Не учитывается опыт преодоления сходных ситуаций в анамнезе, а также сенсibiliзирующая роль повторных стрессовых и психотравмирующих воздействий. Кроме того, упускается из виду влияние дополнительных экзогенных или соматических вредностей, астенизирующих факторов, органически или соматически измененной «почвы».

Основное внимание в диагностических критериях данной рубрики сфокусировано на изолированных клинических аспектах адаптационных расстройств. Указывается наличие эмоциональных и поведенческих нарушений, а также тенденция к фиксации на стрессовой ситуации и к ее драматизации. Важным критерием для диагностики является субъективное переживание индивидуумом неспособности справиться с возникшей ситуацией, изменить ее, принять или приспособиться к ней. При этом нарушение социального функционирования выражено не грубо

и, как правило, проявляется в некотором снижении продуктивности в повседневных делах.

### **Клинические формы и типы течения расстройств адаптации**

Структура клинической картины у разных пациентов может существенно отличаться; по своим психопатологическим проявлениям расстройства адаптации очень вариабельны, что обуславливает сложность диагностики этих состояний [1, 2, 9]. Введено даже понятие «феномен айсберга». Оно означает, что в клинической практике к специалистам-психиатрам обращается лишь незначительная часть пациентов, а большая часть с различными соматическими жалобами, маскирующими расстройством адаптации, наблюдаются у врачей общей практики или вовсе не обращаются за медицинской помощью [14]. Отдельные попытки систематизации расстройств адаптации с построением клинических классификаций и выделением различных вариантов касаются определенных социальных групп: студентов, военнослужащих, мигрантов, одиноких пожилых лиц [2, 4–6, 9].

Типичны варианты, для которых характерно превалирование в клинической картине тревожных или депрессивных симптомов либо их сочетание [1, 2, 9, 12–15]. Описаны клинические формы с преобладанием психовегетативных и астенических расстройств, при которых гипотимия отходит на второй план [1, 4, 9]. Кроме того, в клинической картине могут доминировать гневливые, агрессивные реакции, поведенческие нарушения [1, 9, 12, 13]. Клинико-динамические аспекты расстройств адаптации изучены еще хуже. Согласно существующим диагностическим критериям [10–13], продолжительность расстройств адаптации может колебаться от нескольких месяцев до двух лет. При этом критерий максимальной продолжительности этих состояний – 2 года – достаточно условен. В феноменологическом отношении эта нозографическая категория остается по-

лиморфной и неопределенной. Ее границы размыты и охватывают целый спектр состояний от кратковременных стрессовых реакций до затяжных психогенных расстройств [3, 11, 15].

В этой связи определенным интерес представляют работы Н.А. Шифнер и соавт. [9], в которых описано несколько типов течения расстройств адаптации. Благоприятное течение характеризуется спонтанным или терапевтическим регрессом психопатологической симптоматики и выздоровлением в дальнейшем. При затяжном (протрагированном) типе течения выделяется два варианта: 1) по типу затяжных дезадаптационных реакций (от 6 месяцев до 2 лет); 2) по типу повторяющихся клишированных реакций, возникающих после периода относительной нормализации состояния. При неблагоприятном типе течения происходит углубление психической симптоматики с развитием других психических расстройств: дистимий, депрессивных эпизодов эндогенной или эндореактивной структуры, нозофобических расстройств с формированием ипохондрической направленности личности.

Вообще, сам термин «течение» не всегда применим к этой разнородной и полиморфной нозографической категории. В ряде случаев речь идет не о трансформации расстройств адаптации в более глубокие психические нарушения, а об ошибочной первоначальной диагностике [3, 15]. К примеру, субдепрессивные эпизоды, в развитии которых психогении играют триггерную или патопластическую роль, могут на начальных этапах ошибочно диагностироваться как психогенная депрессивная реакция и, таким образом, относиться к категории «расстройств адаптации» [15]. При этом на ранних этапах провести адекватную дифференциальную диагностику не всегда возможно. Диагноз депрессивного эпизода становится ясен только после длительного динамического наблюдения за пациентом, когда в клинической картине начинает



нарастать тяжесть собственно аффективной симптоматики с эндогенными чертами.

Существуют и другие варианты неблагоприятных исходов расстройств адаптации. Следует упомянуть высокий суицидальный риск, а также развитие парасуицидальных и аутодеструктивных форм поведения [6, 7]. Не менее значимой проблемой является формирование вторичных химических и нехимических аддикций при затяжных вариантах адаптационных расстройств [8].

Одна из форм расстройств адаптации – нозогенные (в том числе ятрогенные) реакции, развивающиеся у больных различными соматическими заболеваниями, – имеет целый ряд негативных медицинских и социальных последствий. Частота встречаемости расстройств адаптации в первичном звене и общей медицинской практике превышает общепопуляционные значения и достигает 48–52% [4]. Расстройства адаптации, коморбидные соматическому заболеванию, значительно усложняют его клиническую картину, затрудняют диагностику и способствуют формированию рефрактерных и интолерантных к стандартной терапии форм. Это приводит к ухудшению прогноза, росту частоты рецидивов и хронизации соматического заболевания. Уровень социальной, семейной и профессиональной дезадаптации данной категории больных довольно высок.

Вообще, вероятность неблагоприятного прогноза расстройства адаптации зависит от многих факторов, влияющих на способность индивидуума адаптироваться к возникшему изменению в жизни или психотравмирующему событию [1, 3, 5, 9, 16]. Имеют значение особенности психотравмирующей ситуации (затяжной характер, индивидуальная значимость), опыт преодоления подобных ситуаций в прошлом, психологические характеристики пациента (характерологические особенности, навыки проблемно-разрешающего поведения, уровень самоконтроля и др.), характер микросоциально-

го окружения (наличие или отсутствие социальной поддержки), астенизирующее влияние (дополнительная нагрузка, интоксикации, коморбидное соматическое заболевание и др.). Важную роль играет своевременная адекватная диагностика и грамотно выстроенная тактика комплексной терапии.

### Терапия расстройств адаптации

Переходя к обсуждению подходов к терапии расстройств адаптации, выделим основные принципы. Лечение таких пациентов должно быть поэтапным, комплексным и дифференцированным в зависимости от преобладающих клинических проявлений [1].

Базовым, патогенетически ориентированным компонентом является психотерапия, поскольку психогении играют ведущую роль в развитии этих расстройств [17]. В первую очередь психотерапевтическая работа направлена на катартическое отреагирование негативных эмоций и повышение степени осознания внутриличностных конфликтов, препятствующих адаптации к сложившейся ситуации. Необходимым этапом работы является изменение отношения пациента к психотравмирующей (стрессовой) ситуации и принятие ее как части жизненного опыта. Важна переоценка собственной роли в психотравмирующей ситуации, принятие на себя определенной доли ответственности с формированием активной позиции в преодолении сложившихся обстоятельств. Во многих случаях происходит реконструкция всей системы отношений личности с изменением иерархии ее ценностно-смысловых ориентаций. В ходе психотерапевтической работы появляется возможность расширения навыков проблемно-разрешающего поведения пациента с дальнейшей реализацией их в жизни, повышается его способность к ассимиляции и регулированию негативных эмоций, вырабатываются новые стратегии поведения в стрессовой ситуации, повышается стрессоустойчивость. Психотерапия может проводиться в индивидуальном, семейном

или групповом формате. Выбор тех или иных методов и подходов всегда индивидуален. В основном используются техники когнитивно-поведенческого и экзистенциально-гуманистического направления. Возможно применение различных вариантов гипнотерапии, арт-терапии, личностно-ориентированной (реконструктивной) и семейной системной психотерапии.

При легко или умеренно выраженных кратковременных стрессовых реакциях может быть достаточно психотерапевтической работы с пациентом, и применение других методов лечения (физиотерапии, психофармакотерапии) нецелесообразно. Вместе с тем опыт клинической работы показывает, что в большинстве случаев необходима комплексная терапия, причем ее объем и продолжительность в первую очередь зависят от преобладающей клинической симптоматики и типа течения адаптационного расстройства.

Подбор фармакотерапии всегда индивидуален и дополняет психотерапевтическую работу. Основным показанием к назначению антидепрессантов является преобладание в клинической картине адаптационного расстройства тревожно-депрессивной или собственно депрессивной симптоматики. Ряд клинических признаков позволяет уточнить показания к назначению антидепрессантов: затяжное течение адаптационного расстройства с депрессивной симптоматикой; углубление депрессивной симптоматики с появлением в клинической картине аутохтонной гипотимии, явлений соматизации аффекта, усилением мотивационно-волевых и аффектогенных когнитивных нарушений.

В международных рекомендациях группы экспертов по вопросам применения современных антидепрессантов [18] указывается, что принципы лечения депрессивных эпизодов и расстройств адаптации во многом сходны. Исследований эффективности лечения расстройств адаптации с применением антидепрессантов





немного [19], но ретроспективные обзоры и клинические наблюдения свидетельствуют об отсутствии различий в терапевтической эффективности при депрессивных расстройствах и расстройствах адаптации. Различия заключаются в более раннем и более интенсивном использовании психотерапии в случае расстройств адаптации. При этом необходимо учитывать, что системные клинические исследования, посвященные анализу терапевтической эффективности сочетания антидепрессантов и психотерапии при расстройствах адаптации, практически отсутствуют.

Имеются указания, что, по сравнению с депрессивными эпизодами, при адаптационных расстройствах с депрессивной симптоматикой допустим более короткий курс антидепрессантов на этапе долечивания в случае стабилизации психосоциальных показателей [18, 19]. Более точных рекомендаций по продолжительности применения антидепрессантов не приводится.

Основным критерием выбора антидепрессанта, учитывая легкую или умеренную степень выраженности аффективной симптоматики, является благоприятный профиль переносимости [18]. Это особенно актуально при наличии сопутствующих соматических заболеваний. Наиболее часто применяют антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин), реже – фитоантидепрессанты (препараты зверобоя) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран).

Не столь однозначен вопрос о применении антидепрессантов в тех случаях, когда в клинической картине адаптационного расстройства преобладает тревожная и/или психовегетативная симптоматика. Назначение этой группы препаратов может быть оправдано, если расстройства адаптации приобретают протрагированный ха-

рактер либо повторяются по типу «клише». Еще одним показанием может служить формирование вторичных нозофобий и усиление ипохондрических наклонностей в структуре личности.

При кратковременных (до 3 месяцев) адаптационных расстройствах, клиническая картина которых в основном определяется легко и/или умеренно выраженной тревожностью, психовегетативной и астенической симптоматикой, вполне достаточно дополнить психотерапию применением анксиолитических средств. При этом целесообразно соблюдать принцип динамического наблюдения за состоянием больного с присоединением антидепрессанта в случае появления или усиления депрессивных проявлений.

Спектр противотревожных средств, применяемых при расстройствах адаптации, очень широк. Однако, несмотря на обширный клинический опыт, на сегодняшний день проведено не так много исследований сравнительной эффективности и безопасности применения анксиолитиков различных групп при расстройствах адаптации [20, 21]. В отдельных клинических исследованиях [17] высказывается мнение о том, что анксиолитики повышают эффективность психотерапевтических вмешательств, но это предположение требует более тщательного научного обоснования.

С целью купирования острой тревоги обычно применяют бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, феназепам, клоназепам, тофизопам, алпразолам, оксазепам). Реже используются комбинированные препараты, содержащие барбитураты (Корвалол, Валокордин, Валосердин и др.). Несомненным достоинством бензодиазепинов является их отчетливый и быстрый положительный эффект при тревоге различной интенсивности. Наиболее выраженное действие относится к вегетативно-соматическим проявлениям тревоги и мышечному напряжению [22].

В то же время продолжительный и во многих случаях неконтро-

Анксиоселективность Афобазола была подтверждена в доклинических испытаниях и выражалась в наличии анксиолитического действия у стресс-неустойчивых животных и отсутствии седативного эффекта у стресс-устойчивых.

лируемый прием барбитуратов и бензодиазепинов уже после одного месяца может привести к формированию физической и психической зависимости [22, 24]. Не менее сложной клинической проблемой является синдром отмены, который развивается в случае резкого прекращения лечения или снижения дозы. Синдром отмены сопровождается выраженным повышением уровня тревоги, нарушением сна и усилением признаков вегетативной лабильности, а в пожилом возрасте – повышением артериального давления и даже генерализованными судорожными припадками [22]. Среди побочных эффектов бензодиазепинов в клиническом отношении наиболее значимы явления поведенческой токсичности, ортостатической гипотензии, миорелаксация, нарушение координации движений и снижение скорости психомоторных реакций. У пожилых людей часто наблюдаются фармакогенные когнитивные нарушения в виде снижения концентрации внимания и краткосрочной памяти [22]. Анксиолитики небензодиазепинового ряда (Афобазол, гидроксизин, этифоксин) также широко используются в комплексной терапии расстройств адаптации, дополняя психотерапевтические вмешательства. Это препараты первого выбора при тревожных состояниях легкой и умеренной тяжести. В клинической практике необходимо учитывать, что при острой и сильно выраженной тревоге небензодиазепиновые анксиолитики могут быть недостаточно эффективны [23]. Как правило, их



В масштабных многоцентровых исследованиях получены убедительные данные об эффективности и безопасности применения Афобазола при легких и умеренно выраженных расстройствах адаптации с тревожной, вегетативной и астенической симптоматикой.

анксиолитический эффект проявляется только при курсовом приеме, вместе с тем он довольно устойчив. Небензодиазепиновые анксиолитики могут применяться до трех месяцев без риска формирования психической и физической зависимости, синдрома отмены [23]. Кроме того, по сравнению с бензодиазепинами они имеют более благоприятный профиль переносимости [23].

Оригинальный небензодиазепиновый анксиолитик Афобазол (производное 2-меркаптобензимидазола) разрабатывался в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова Российской академии медицинских наук (РАМН) более 15 лет. Основным механизмом действия Афобазола связан с восстановлением возникающего при стрессе снижения аффинитета гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-бензодиазепин-рецепторного комплекса [23]. Анксиоселективность Афобазола была подтверждена в доклинических испытаниях и выражалась в наличии анксиолитического действия у стресс-неустойчивых животных и отсутствии седативного эффекта у стресс-устойчивых.

Афобазол не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов и поэтому не имеет побочных эффектов, обусловленных тормозным ГАМК-ергическим действием (миорелаксации, выраженной седации, когнитивных нарушений и поведенческой токсичности) [23]. Особенностью препарата является сочетание противотревожного

действия с умеренным активирующим эффектом, а также наличие вегетостабилизирующих свойств [23]. Длительное применение препарата не сопровождается развитием привыкания, зависимости, а также синдрома отмены после прекращения приема [20, 23].

При работе с умеренно выраженными состояниями тревоги необходимо учитывать, что анксиолитический эффект Афобазола проявляется к концу первой недели терапии, а в полной мере обычно раскрывается к концу третьей. Имеются отдельные клинические наблюдения о целесообразности сочетания краткосрочных (7–14 дней) курсов бензодиазепинов с одновременным более длительным применением (6–12 недель) Афобазола. Это позволяет достичь быстрого анксиолитического эффекта и избежать негативных последствий длительного приема бензодиазепинов. Таким образом, возможно проводить продолжительные курсы анксиолитической терапии без риска для пациентов, что особенно актуально при наличии сопутствующих соматических заболеваний. Диапазон доз Афобазола составляет 30–60 мг/сут.

Эффективность Афобазола в отношении купирования тревожной симптоматики при различных расстройствах аффективного спектра подтверждена в масштабных многоцентровых исследованиях [24, 25]. В этих работах получены убедительные данные об эффективности и безопасности применения этого препарата при легких и умеренно выраженных расстройствах адаптации с тревожной, вегетативной и астенической симптоматикой. Отмечено сохранение терапевтического эффекта препарата после завершения терапии (при наблюдении за пациентами в течение 1–2 недель).

В систематическом обзоре, посвященном применению Афобазола в психиатрической и общесоматической практике, С.В. Иванов выделяет некоторые виды адаптационных расстройств как показание к назначению Афобазола в качестве препарата первого вы-

бора [23]. Вполне оправдано применение препарата в комплексной терапии тревожных состояний у соматических больных, учитывая его благоприятный профиль переносимости и отсутствие взаимодействий с основными классами препаратов, применяющихся при распространенных соматических заболеваниях [20, 21]. Из побочных эффектов препарата отмечаются только аллергические реакции и легкая головная боль.

В клинических исследованиях, выполненных А.Б. Смулевичем и соавт. [20], продемонстрировано, что при расстройствах адаптации Афобазол не менее эффективен, чем диазепам и оксазепам, в отношении купирования легко и умеренно выраженной тревоги. А.В. Васильева и соавт. [17] рассматривают особенности проведения психотерапевтической работы с пациентами, страдающими расстройствами адаптации, и анализируют возможности комплексного лечения с использованием Афобазола. Исследователи пришли к выводу о том, что особенности фармакологического действия Афобазола позволяют начинать психотерапевтическое лечение сразу же после назначения препарата, применять его при различных (групповой и индивидуальной) формах психотерапии, без опасений формирования зависимости и привыкания, а также продолжать прием после завершения активной фазы психотерапевтического лечения.

## Заключение

Вопросы терапии и диагностики такой полиморфной в клиническом отношении группы, как расстройства адаптации, конечно, требуют дальнейшего совершенствования. Необходимы системные клинические исследования, направленные на разработку эффективных и безопасных стратегий терапии. Учитывая возможность неблагоприятного течения этих расстройств, их своевременная и адекватная терапия является залогом предупреждения развития более тяжелых психических нарушений. \*

# ОКОЛО **70%** ПАЦИЕНТОВ, ОБРАЩАЮЩИХСЯ К ВРАЧУ, ИСПЫТЫВАЮТ **СИМПТОМЫ ТРЕВОГИ,** КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА ТЕЧЕНИЕ ИХ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ\*



\* 1. Давыдов А.Т. и соавт. РМЖ. 2008, том 16, 5. С. 266-270

## АФОБАЗОЛ®

## ТЕРАПЕВТ ТРЕВОГИ

Реклама

РУ № ЛС-000851



### ИННОВАЦИОННАЯ МОЛЕКУЛА

- новый класс – производное бензимидазола

### УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- активизирует естественный механизм анксиолизиса через систему сигма-рецепторов

### ОПТИМАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ

- без седации, без зависимости, без привыкания
- совместим с большинством препаратов для терапии основного заболевания



ОАО «Фармстандарт»,  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Информация предназначена для медицинских специалистов  
[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru), [www.afobazol.ru](http://www.afobazol.ru)





ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России,  
кафедра нервных  
болезней ФППОВ

# Диабетическая невропатия – фокус на поражение тонких волокон периферических нервов

Д.м.н., проф. О.В. ВОРОБЬЕВА

*В статье рассматриваются особенности диагностики и лечения диабетической автономной невропатии в зависимости от характера повреждения периферических соматических нервных волокон. Обсуждаются возможности современной патогенетической терапии диабетической автономной невропатии с высоким уровнем безопасности.*

Диабетическая невропатия может длительное время протекать без клинических проявлений или выражаться комбинацией различных симптомов. По меньшей мере в 50% случаев невропатия при сахарном диабете характеризуется диффузным или локальным повреждением периферических соматических нервных волокон. Определение типа диабетического поражения позволяет дать прогноз заболевания и обеспечивает наиболее адекватное ведение пациента. Именно поэтому для клинициста чрезвычайно важно четко систематизировать и классифицировать многообразные поражения нервной системы при сахарном диабете. Диабетические невропатии классифицируются в зависимости от распространенности невропатических симптомов (диффузные и фокальные формы невропатий),

типа ведущих клинических симптомов (сенсомоторные или вегетативные невропатии) и ведущего патогенетического фактора (метаболические или васкулярные невропатии) (табл. 1). Возможны смешанные формы. Диабетические невропатии различаются по клинической картине и патогенезу.

Диффузные хронические невропатии, которые развиваются преимущественно в результате метаболических нарушений, встречаются при сахарном диабете значительно чаще, чем фокальные формы. Выделяют два клинических типа диффузных невропатий, которые отличаются по клинической картине и прогнозу заболевания (табл. 2):

- 1) обусловленные повреждением толстых (миелинизированных) волокон;
- 2) обусловленные повреждением тонких (слабо миелинизированных

и немиелинизированных) волокон.

Дистальная симметричная сенсомоторная невропатия с поражением толстых волокон обычно развивается спустя несколько лет от начала основного заболевания. Эта форма развивается медленно (хронически), первые симптомы (онемение, парестезии, болевые ощущения) появляются в нижних конечностях, иногда унилатерально. С поражением миелинизированных (толстых) волокон связано нарушение глубокой и вибрационной чувствительности, снижение или выпадение сухожильных рефлексов. При прогрессировании невропатии развивается мышечная слабость, арефлексия, сенситивная атаксия. Важно отметить, что моторные симптомы появляются позже, чем сенсорные, в том числе болевые, ощущения, и остаются умеренно выраженными (мягкий парез) даже на отдаленных стадиях болезни. Первым симптомом пареза часто бывает слабость в мышцах-разгибателях стопы или большого пальца, что клинически проявляется спотыканием на ровном месте. Кроме того, могут наблюдаться такие необычные симптомы, как тремор (свидетельствует об активности патологического процесса, воз-



Таблица 1. Классификация диабетических невропатий

Принцип классификации	Вид невропатий
Распространенность невропатических симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диффузные (симметричные, хронические) невропатии. Ведущий патогенетический фактор – метаболический</li> <li>Фокальные и мультифокальные (острые, подострые) невропатии. Ведущий патогенетический фактор – васкулярный</li> </ul>
Превалирующие клинические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дистальная сенсорная или сенсомоторная (с поражением тонких волокон или толстых волокон)</li> <li>Мононевропатии (краниальные / на конечностях)</li> <li>Проксимальная асимметричная диабетическая невропатия (диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикулопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия)</li> <li>Трункальная невропатия</li> </ul>

Таблица 2. Субтипы дистальной диффузной невропатии

Повреждение	Клиническая картина	Прогноз
Толстые волокна	<ul style="list-style-type: none"> <li>Глубинные боли (А-сигма волокон)</li> <li>Слабость</li> <li>Выпадение рефлексов</li> <li>Онемение</li> <li>Сенситивная атаксия</li> <li>Нарушение вибрационной чувствительности</li> <li>Снижение скоростей проведения возбуждения по нерву</li> </ul>	Увеличение риска падений, переломов
Тонкие волокна	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поверхностные боли (С-тип волокон)</li> <li>Жжение</li> <li>Ощущение прохождения тока</li> <li>Аллодиния</li> <li>Нарушение температурной чувствительности</li> <li>Вегетативная дисфункция</li> <li>Электрофизиологическое молчание</li> </ul>	Увеличение риска смерти

действующего на периферическую нервную систему) и крампи (пароксизмы болезненных сведений мышечных групп). Электрофизиологическое исследование скорости проведения по нервам позволяет подтвердить невропатию и выявить субклиническое поражение миелинизированных волокон. Наибольшее повреждающее действие сахарный диабет оказывает на тонкие (слабо миелинизированные (С и А дельта) и немиелинизированные) волокна, которые обеспечивают вегетативную иннервацию, температурную и болевую чувствительность. Эти волокна поражаются первыми, на ранних этапах развития сахарного диабета и даже еще до ранних клинических проявлений диабета [1]. Клинически поражение тонких волокон может манифестировать симптомами вегетативной недостаточности в сочетании

со жгучей, стреляющей болью, гипералгезией, парестезиями, снижением болевой и температурной чувствительности, ульцерацией стоп и снижением висцеральной болевой чувствительности. Именно со снижением висцеральной болевой чувствительности связаны безболевые инфаркты у больных сахарным диабетом. Диагностику полиневропатии, ассоциированной с поражением только тонких волокон, затрудняет отсутствие привычных для полиневропатии неврологических знаков. У пациентов сохранены сухожильные рефлексы, имеется достаточная мышечная сила, не страдает глубокая и вибрационная чувствительность, электрофизиологические показатели также остаются в норме. Единственным очаговым неврологическим знаком могут быть зрачковые нарушения (синдром Аргайла

Робертсона). Неудивительно, что ранее у этих пациентов ошибочно диагностировали невротические нарушения, истерию или симуляцию. Только с появлением современных специальных методов исследования стало возможным установить истинную природу этого расстройства. Невропатия тонких волокон может проявляться только соматической (вегетативной) невропатией, или соматические симптомы могут перекрываться симптомами «болевой невропатии». В последнем случае болевая симптоматика может служить маркером для выявления поражения вегетативных волокон. Больные обычно жалуются на болевые дизестезии (покалывание, пощипывание, ползание мурашек, жгучие и/или режущие, стреляющие боли), локализованные первоначально в стопах, но со временем распространяющиеся

Неврология



на голени, кисти. Болевые ощущения в стопах провоцируются приемом теплого душа (температурная аллодиния), ходьбой, обуванием, надеванием носков (механическая аллодиния). Сверлящие, жгучие боли часто персистируют в ночное время, серьезно нарушая сон. Из-за аллодинии (восприятие нормального афферентного стимула как болевого) обычное прикосновение одеяла к стопам для больного становится мучительным. У большинства пациентов развивается синдром беспокойных ног. Обычно позитивные сенсорные симптомы (спонтанные боли, гипералгезия, гиперпатия, аллодиния) доминируют и могут скрывать негативные симптомы (температурная и болевая гипостезия), что затрудняет диагностику. Непонятные для пациента болевые симптомы часто являются причиной ошибочной диагностики заболеваний суставов в инициальном периоде заболевания. Диабетическая автономная невропатия часто сочетается с другими типами невропатий (чаще всего болевой невропатией), но может развиваться изолированно, предшествуя другим осложнениям са-

харного диабета. Диабетическая автономная невропатия манифестирует дисфункцией одной или более органических систем (кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, мочеполовой, судомоторной или окулярной). Для диабетической автономной невропатии характерно диффузное повреждение симпатических и парасимпатических волокон. Поскольку вагальный нерв – наиболее протяженная часть вегетативной системы, он повреждается у пациентов с диабетом в первую очередь уже на ранних этапах заболевания. Диабетическая автономная невропатия может поражать любую систему организма (табл. 3).

Наиболее часто (приблизительно у 20% больных) страдает кардиоваскулярная система, последствием чего может быть «денервированное сердце». Основными осложнениями «денервированного сердца» являются: безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к «внезапной смерти», снижение толерантности к физическим нагрузкам. От 25 до 50% пациентов умирают через 5–10 лет после диагностики кардиальной вегетативной невропатии.

В результате нарушения симпатического и парасимпатического контроля над работой сердца пациенты с автономной невропатией имеют фиксированный пульс, ассоциированный с тахикардией покоя. Более серьезным симптомом является нарушение поддержания артериального давления во время стояния, в результате чего возникает ортостатическая гипотензия и тахикардия во время стояния. Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического давления более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического давления более чем на 10 мм рт. ст. во время стояния или нахождения в вертикальной позиции на поворотном столе, при этом снижение давления сопровождается симптомами церебральной гипоперфузии. Это главный симптом, который является причиной инвалидизации пациентов с вегетативной недостаточностью. Клиницисты часто оставляют без внимания ортостатические изменения артериального давления. Как правило, пациенты с ортостатической гипотензией жалуются на ощущение пустоты в голове, головокружение, предобморочное состояние, обмороки. Эти симптомы обычно возникают в ответ на быстрый переход из положения лежа/сидя в положение стоя, при физическом усилии или приеме пищи. В то же время некоторые пациенты предъявляют жалобы, которые клиницисту трудно квалифицировать как гипотензивные, – например, общая слабость, ощущение усталости, умственная заторможенность, затуманивание зрения, головная боль, боль в шее, ортостатическое диспноэ, боль в грудной клетке. Такие симптомы, как боль по задней поверхности шеи, стенокардическая боль, ортостатическое диспноэ, обусловлены процессами ишемии за пределами головного мозга (неадекватная перфузия легких, сердечной мышцы, ишемия мышц шеи). Нарушения сознания могут быть различной степени выраженности – от липотимий до глубоких обмороков.

Таблица 3. Системные нарушения при диабетической автономной невропатии

Нарушения	Клинические проявления
Кардиоваскулярные	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Тахикардия покоя</li> <li>■ Интолерантность к физической нагрузке</li> <li>■ Ортостатическая гипотензия</li> <li>■ Асимптомная ишемия миокарда</li> </ul>
Гастроинтестинальные	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Нарушения моторики пищевода</li> <li>■ Гастропарезы</li> <li>■ Запоры</li> <li>■ Диарея</li> </ul>
Урогенитальные	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Нейрогенный мочевого пузыря (диабетическая цистопатия)</li> <li>■ Эректильная дисфункция</li> <li>■ Ретроградная эякуляция</li> <li>■ Сексуальные дисфункции у женщин (сухость влагалища и др.)</li> </ul>
Судомоторные	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ангидроз</li> <li>■ Непереносимость жары</li> <li>■ Сухая кожа</li> </ul>
Зрачковые	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Нарушение моторики зрачка (недостаточное расширение зрачка в темноте)</li> <li>■ Синдром Аргайла Робертсона</li> </ul>





Характерными отличиями синкоп являются гипо- или ангидроз («сухие обмороки»), а также отсутствие вагальной реакции – замедления пульса. Ортостатическая гипотензия усугубляется дегидратацией, физическими усилиями, повышением окружающей температуры, алкоголем, приемом пищи, некоторыми лекарственными препаратами (трициклические антидепрессанты, гипотензивные средства, антагонисты альфа-адренорецепторов и др.).

Поражение гастроинтестинальной системы проявляется многообразными неспецифическими симптомами, по большей мере обусловленными вагальной дисфункцией (гастропарез). Гастропарезы обычно протекают клинически асимптомно, но в дальнейшем их тяжесть нарастает, и гастропарез начинает серьезно беспокоить больных. Гастропарез проявляется ощущением

быстрой насыщаемости, анорексией, тошнотой, рвотой, эпигастральным дискомфортом, вздутием живота. Эпизоды тошноты и рвоты могут длиться днями или даже месяцами или протекать циклично. Ассоциированное с диабетической автономной невропатией снижение моторики толстого кишечника клинически проявляется диареей, перемежающейся с запорами. Причиной диареи является интестинальный стаз, приводящий к чрезмерному росту кишечных бактерий, поэтому для лечения диареи, обусловленной диабетической автономной невропатией, используют прокинетиические препараты и тетрациклиновые антибиотики. Наиболее частым симптомом со стороны урогенитальной системы является сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диареи, особенно в ночное время, эректильной дисфункцией.

Периферическая судомоторная невропатия в первую очередь поражает нижние конечности, в результате чего кожа становится сухой, трескается, что способствует проникновению инфекции.

Таблица 4. Симптоматическое лечение диабетической автономной невропатии

Проявления автономной невропатии	Рекомендации
Болевой синдром	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Габапентиноиды</li> <li>■ Дулоксетин</li> <li>■ Трамадол (вторая очередь выбора)</li> </ul>
Ортостатическая гипотензия	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Высокое положение головы во время ночного сна</li> <li>■ Прием пищи небольшими порциями</li> <li>■ Ношение эластичных гольф</li> <li>■ Исключить прием алкоголя</li> <li>■ Избегать жары</li> </ul>
Гастропарез	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Метоклопрамид, домперидон за 30–60 мин до приема пищи и на ночь</li> <li>■ Эритромицин</li> <li>■ Сульпирид</li> </ul>
Диарея	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Метронидазол</li> <li>■ Клонидин</li> </ul>
Эректильная дисфункция	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Силденафил за час до сексуальной активности</li> </ul>

Нарушение симпатической регуляции сосудов в результате вазодилатации приводит к артериовенозному шунтированию.

Следует обратить внимание, что симптоматическое лечение невропатии тонких волокон, направленное на коррекцию болевого синдрома и отдельных симптомов (табл. 4), оказывая воздействие на некоторые клинические проявления невропатии, не влияет на механизмы развития диабетической невропатии.

Важно диагностировать диабетическую автономную невропатию до развития необратимых изменений. Клинические симптомы обычно возникают спустя несколько лет после начала диабета, но субклинические вегетативные нарушения можно идентифицировать уже в течение первого года после постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа» и через два года после выявления сахарного диабета 1 типа [2]. Наиболее простой, неинвазивной, высокочувствительной и воспроизводимой методикой ранней диагностики диабетической автономной невропатии является тестирование кардиоваскулярных рефлексов. Оно включает оценку частоты сердечных сокращений

в покое (патологическое значение более 100 уд/мин), оценку вариабельности сердечного ритма (лежа, при глубоком дыхании и в ортопробе), оценку подъема артериального давления в ответ на проведение пробы Вальсальвы, оценку частоты сердечных сокращений и систолического давления через 2 мин после перехода из горизонтального в вертикальное положение, оценку диастолического давления на изометрическое усилие и расчет нормированного QT-интервала. Патологические результаты двух или более тестов подтверждают диагноз «диабетическая автономная невропатия». Пациентам с сахарным диабетом 1 типа рекомендуется проводить тестирование через 5 лет после установления диагноза сахарного диабета и затем ежегодно, пациентам с сахарным диабетом 2 типа тестирование должно проводиться сразу после установления диагноза и затем ежегодно. Альтернативными методами диагностики диабетической автономной невропатии могут служить частотные показатели кардиоинтервалографии и 24-часовой мониторинг вариабельности сердечного ритма. Последний метод является более

Неврология



В отличие от обычных таблетированных форм, специальная пероральная форма тиоктовой кислоты — форма быстрого высвобождения (Тиоктацид® БВ) — создает терапевтически эффективный уровень тиоктовой кислоты в плазме крови, что предупреждает повреждение нерва при диабетической невропатии.

чувствительным, чем стандартные кардиальные тесты, и позволяет верифицировать вегетативные нарушения на очень ранних стадиях болезни.

В повреждении вегетативного волокна участвуют сложные мультифакторные механизмы: метаболические, сосудистые, аутоиммунные и нейрогормональные (приводят к дефициту фактора роста). Повышение уровня глюкозы имеет несколько значимых последствий. Во-первых, активируется полиоловый путь окисления глюкозы, способствующий накоплению сорбитола и истощению запасов миоинозитола, что способствует снижению активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Во-вторых, отмечается нарушение функции микрокапилляров эндоневрия и их гипоксия вследствие инактивации оксида азота. В-третьих, накапливаются конечные продукты усиленного гликозилирования, которые, связываясь со специфическими рецепторами нейрона, вызывают окислительный стресс.

Еще одно важное звено в патогенезе диабетических невропатий — это активация протеинкиназы С. Последние исследования показали, что активация протеинкиназы С приводит к увеличению количества определенной популяции калиевых каналов, которые имеют очень важное значение в восприятии боли. Нарушение гомеостаза кальция также играет существенную роль в патогенезе диабетической невропатии.

Роль окислительного стресса как патогенетического звена диабетической невропатии изучена лучше всего. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, как уже отмечалось ранее, индуцирует запрограммированную смерть клеток, что способствует дегенерации тонких волокон. В то же время развитие автономной невропатии уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе свидетельствует, что диабет может повреждать тонкие волокна, по-видимому, за счет замедления роста эпидермальных нервных волокон.

Адекватный контроль гликемии является решающим фактором в профилактике и замедлении прогрессирования диабетической автономной невропатии, но не устраняет ее проявления. К сожалению, интенсивное лечение инсулином может привести к функциональным вегетативным нарушениям, которые сходны с симптомами диабетической автономной невропатии. Именно поэтому следует очень аккуратно снижать уровень гликемии, не допуская эпизодов гипогликемии. Неадекватный гликемический контроль может быть также последствием диабетической автономной невропатии (гастропарезы, которые остаются нераспознанными). Лечение гастроинтестинальных симптомов способствует улучшению гликемического контроля. Сбалансированное питание, отказ от алкоголя и табакокурения могут замедлить прогрессирование диабетической автономной невропатии.

Многообещающими являются доказательства эффективности антиоксидантов в профилактике и лечении диабетической автономной невропатии. Первое место среди антиоксидантов, используемых для патогенетической терапии диабетической автономной невропатии, сегодня занимает естественный липофильный антиоксидант — тиоктовая кислота.

Раннее выявление вегетативных нарушений со стороны кардиальной системы требует незамедлительного назначения патогенетической терапии, что также может

замедлить течение диабетической автономной невропатии или даже восстановить нарушенные функции, если лечение начато на ранних этапах заболевания [3].

Прием альфа-липовой кислоты увеличивает уровень глутатиона, который понижен у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с общей популяцией. Напомним, что глутатион — это один из важнейших эндогенных антиоксидантов. Вместе с липовой кислотой он играет основную роль в окислительно-восстановительных реакциях. Альфа-липовая кислота также способна поглощать свободные липидные радикалы в периферической нервной ткани, таким образом препятствуя образованию активных форм кислорода. Повышенный уровень глюкозы является причиной накопления конечных продуктов гликозилирования. Аутооксидативное гликозилирование считается одной из основных причин повышения содержания активных форм кислорода и снижения активности антиоксидантных систем. Более того, повышение уровня фруктозы, образующееся за счет активации полиолового пути, приводит к образованию предшественников конечных продуктов повышенного гликозилирования.

Уникальность альфа-липовой кислоты как антиоксиданта заключается в следующих свойствах: 1) способность напрямую элиминировать свободные радикалы; 2) способность к регенерации эндогенных антиоксидантов, таких как глутатион, витамины Е и С; 3) способность редуцировать продукцию свободных радикалов.

В некоторых исследованиях показано, что витамин Е улучшает вегетативный кардиобаланс у пациентов с диабетической автономной невропатией [4], но в то же время может нивелировать эффект статинов, поэтому дополнительное использование витамина Е не всегда оправдано у отдельных категорий пациентов.

У альфа-липовой кислоты есть еще один важный дополнительный эффект: она стимулирует об-

# Тиоктацид® БВ (Быстрого высвобождения)

Тиоктовая кислота  
Тав. 600 mg № 30  
Тав. 600 mg № 60  
Тав. 600 mg № 100

# Тиоктацид® 600 Т

Тиоктовая кислота  
Аmp. 24 ml 600 mg № 5



## Не все препараты ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ОДИНАКОВЫ

Тиоктацид® является оригинальным препаратом тиоктовой кислоты с доказанной эффективностью в отношении ДПН

Только Тиоктацид® 600 Т и Тиоктацид® БВ доказали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективность в лечении ДПН

- Уменьшение симптомов невропатии
- Снижение невропатического дефицита, что уменьшает риск развития диабетических язв и синдрома диабетической стопы

Только Тиоктацид® БВ создает терапевтически эффективный уровень тиоктовой кислоты в плазме крови каждого пациента, что предупреждает повреждение нерва при ДПН

ООО «МЕДА Фармасьютикалс Швейцария ГмбХ»: 109028, г. Москва, Серебрянская наб., БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 2 этаж, + 7(495)748-51-93, 7(495)660-53-03  
[www.itb-thioctacid.ru](http://www.itb-thioctacid.ru), [www.medapharma.ru](http://www.medapharma.ru)

**МЕДА**

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
За более подробной информацией обратитесь к инструкции по применению





Оригинальный препарат Тиоктацид® 600 Т для внутривенных инфузий содержит тиоктовую кислоту в виде трометамоловой соли, что обуславливает преимущества препарата: гипоаллергенность, безболезненность инъекций и отсутствие опасности развития тромбозов.

разование фактора роста нервной ткани и способствует регенерации нервных волокон. Данный механизм особенно важен, поскольку поражение тонких волокон в значительной степени обусловлено недостатком фактора роста нервной ткани.

Основополагающие исследования клинической эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты у больных с диабетическими невропатиями (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, NATAN II, ORPIL и др.) были проведены с использованием оригинального препарата тиоктовой кислоты – Тиоктацид® 600 Т для внутривенных инфузий и Тиоктацид® БВ в форме таблеток быстрого высвобождения (БВ) (производство «Меда фармасьютикалс Швейцария ГМБХ»). Тиоктацид® 600 Т для внутривенных инфузий является трометамоловой солью тиоктовой кислоты, что в сравнении с обычными препаратами – дженериками тиоктовой кислоты на основе этилендиаминовой соли обеспечивает оригинальному препарату выраженные преимущества: гипоаллергенность, безболезненность инфузий и отсутствие опасности развития тромбозов [5].

Проблема обычных таблетированных форм альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты заключается в высокой индивидуальной вариабельности абсорбции. При пероральном приеме таблетированной формы альфа-липоевой кислоты внутри- и межиндиви-

дуальные различия по уровню в плазме крови могут быть существенными. Эта вариабельность абсорбции не опасна для здоровья пациентов, однако ведет к тому, что терапевтически эффективный уровень в плазме крови достигается не у всех пациентов.

Из-за «критической» биодоступности ранее таблетированная тиоктовая кислота применялась только после предварительного курса инфузий, поскольку значительное количество пациентов не отвечали на терапию только таблетированной формой. Появление таблетированной тиоктовой кислоты быстрого высвобождения (Тиоктацид® БВ) расширило возможности терапии диабетической полиневропатии. Только специальная пероральная форма тиоктовой кислоты – форма быстрого высвобождения – создает терапевтически эффективный уровень тиоктовой кислоты в плазме крови каждого пациента, что предупреждает повреждение нерва при диабетической невропатии.

В 2004 г. были опубликованы данные метаанализа, базирующегося на четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), в которых изучалась эффективность препарата Тиоктацид® 600 Т. Метаанализ охватил свыше 1000 больных и убедительно показал, что уже после 3 недель в/в введения трометамоловой соли тиоктовой кислоты (Тиоктацид® 600 Т) в дозе 600 мг положительный эффект наблюдается более чем у 50% больных [6]. Причем улучшение наблюдалось как в отношении позитивных сенсорных симптомов, так и в отношении негативных симптомов. Это весьма обнадеживающие находки, поскольку наличие негативных симптомов является главным фактором риска развития язв стопы. Более того, позитивный эффект лечения сохраняется на протяжении шести месяцев [7].

В исследовании DEKAN проводилась оценка эффективности 4-месячного курса тиоктовой кис-

лоты в отношении диабетической автономной невропатии [8]. Было показано улучшение показателей вариабельности сердечного ритма в группе активного препарата по сравнению с плацебо. Таким образом, получены доказательства преимущества длительного курса оральных форм тиоктовой кислоты быстрого высвобождения для лечения диабетической сенсорной невропатии (600–1800 мг/сут).

Длительное время доказательная база эффективности альфа-липоевой кислоты соотносилась с инфузионной формой, в результате чего оптимальными считались схемы лечения, включающие инфузии. Проведенное несколько лет назад рандомизированное плацебоконтролируемое исследование SYDNEY II таблетированной тиоктовой кислоты быстрого высвобождения (Тиоктацид® БВ) показало возможности изолированного использования таблетированных форм тиоктовой кислоты быстрого высвобождения [9]. Ежедневная таблетированная доза тиоктовой кислоты быстрого высвобождения 600 мг была признана оптимальной по соотношению безопасности/эффективности, но эффект быстрее развивался при использовании тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут. Авторами был сделан вывод о сопоставимом эффекте 3-недельного курса инфузий трометамоловой соли тиоктовой кислоты и 5-недельного курса таблетированной формы тиоктовой кислоты быстрого высвобождения. Согласно полученным данным, в условиях, когда невозможно проведение внутривенных инфузий, альтернативным назначением следует рассматривать прием таблеток тиоктовой кислоты быстрого высвобождения (препарат Тиоктацид® БВ) внутрь.

Таким образом, на сегодняшний день необходимость проведения патогенетической терапии диабетической полиневропатии антиоксидантами не вызывает сомнений и является «золотым стандартом» лечения. \*



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
Кафедра нервных болезней лечебного факультета

**Научно-практическая конференция и специализированная выставка**

# «БОЛЬ В СПИНЕ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА»

**11 июня 2013 года**

*Цель конференции – объединить опыт врачей разных специальностей, для того чтобы обосновать и развить мультидисциплинарные подходы в лечении боли в спине.*

*К участию в конференции приглашаются врачи общей практики, терапевты, неврологи, анестезиологи, нейрохирурги, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, гинекологи, урологи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, а также другие специалисты, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением боли в спине.*



## **В рамках конференции будут рассмотрены следующие темы:**

- Острая и хроническая боль в спине.
- Патофизиологические механизмы боли в спине.
- Организация медицинской помощи пациентам с болью в спине.
- Мультидисциплинарные программы лечения боли в спине.
- Боль в спине в практике терапевта, невролога, ревматолога, ортопеда.
- Роль методов психологической коррекции в лечении хронической боли в спине.
- Лечебная физкультура и физическая активность при болях в спине.
- Нелекарственные методы лечения боли в спине.
- Нейрохирургические подходы к лечению боли в спине.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Сопредседатель организационного комитета конференции**  
профессор Владимир Анатольевич Парфенов  
**Ответственный секретарь оргкомитета конференции**  
доцент Максим Валерьевич Чурюканов:  
тел.: +7-903-686-18-15,  
факс: 8-499-248-65-38,  
e-mail: mchurukanov@gmail.com

**Организация участия в специализированной выставке:**  
Тамара Александровна Егорова:  
тел.: +7-906-069-66-29,  
тел./факс: 8-499-248-50-16, 8-495-609-14-00, доб. 30-58,  
факс: 8-495-609-14-00, доб. 30-59,  
e-mail: ta.egorova@mma.ru

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ**

Научно-исследовательский  
центр, конференц-зал № 2,  
ауд. 265  
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

**Подробнее  
о конференции на сайте:**  
<http://www.mma.ru>



<sup>1</sup> ГБОУ ВПО  
«Уральская  
государственная  
медицинская  
академия»

Минздравсоцразвития  
России, кафедра  
нервных болезней

<sup>2</sup> ФБУН

«Екатеринбургский  
медицинский научный  
центр профилактики  
и охраны  
здоровья рабочих  
промпредприятий»

# Болевые синдромы плечевого пояса: диагностика и лечение

Д.м.н., проф. В.А. ШИРОКОВ<sup>1,2</sup>, М.С. КУДРЯВЦЕВА<sup>2</sup>

*В статье рассмотрены этиология, патоморфология и клинические проявления периартикулярных поражений плечевого сустава. Трудности диагностики обусловлены многообразием этиологических факторов и различными механизмами поражения. Именно поэтому большое внимание авторы уделяют вопросам дифференциальной диагностики болевых синдромов плеча. Лечение при адгезивном капсулите направлено на уменьшение болевого синдрома и улучшение функциональных показателей, что в совокупности приводит к повышению качества жизни пациента. Авторы анализируют эффективность комбинированной терапии на примере комплексного лечения нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Собственное исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость периартикулярных инъекций бетаметазона в триггерные зоны с последующим пероральным приемом эторикоксиба (препарат Аркоксия) у пациентов с адгезивным капсулитом.*

Различные формы поражения плечелопаточной области встречаются в практике неврологов, ортопедов, ревматологов и врачей других специальностей. Клинический полиморфизм обусловлен многообразием этиологических факторов и различными механизмами поражения. В 1872 г. для синдрома, характеризующегося скованностью и хронической болью в области плечевого сустава из-за поражения периартикулярных

тканей, S. Duplay предложил термин *periarthritis humeroscapularis* (плечелопаточный периартрит). Этот диагноз прочно вошел в клиническую практику, повсеместно используется и в настоящее время, несмотря на то что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) на смену ему пришел диагноз «адгезивный капсулит» (также «замороженное плечо» (англ. *frozen shoulder*)).

Если во времена S. Duplay данный синдром ассоциировался с «замороженным плечом», то в последующем он стал собирательным для обозначения всех периартикулярных поражений плечевой области (рис. 1). Периартикулярные поражения плечевого сустава активно изучались врачами различных специальностей: неврологами, хирургами, ревматологами, которые приносили в видение проблемы специфические для каждой из этих специальностей представления, предлагали классификации и терминологию этой группы заболеваний. В результате накопилось огромное количество работ, посвященных плечелопаточному периартриту, однако осталось неясным, изучали авторы одно или разные заболевания. Это привело к невозможности сопоставления результатов исследований, в частности, в отношении распространенности заболевания и оценки эффективности различных методов лечения [1, 2]. Появление в последние годы новых клинических дефиниций, таких как повреждение суставной губы, синдром столкновения и др., несомненно, связано с развитием возможностей лучевой диагностики. Таким образом, гетерогенность клинических форм плечелопаточного периартрита обуславливает несостоятельность их объединения в одно заболевание





и не позволяет детализировать клинические особенности и проводить адекватные диагностические и лечебные мероприятия. Нельзя не согласиться с Л. Фергюссон, что «синдром “замороженного плеча” – это не до конца разгаданное заболевание и вызов клиническим навыкам любого врача» [3].

### Этиология

Высокая распространенность болевых синдромов плечевого пояса обусловлена не только инволютивными дегенеративными изменениями в околосуставных тканях плечевого сустава, но и значительной нагрузкой в повседневной жизни, особенно в неблагоприятных бытовых и профессиональных условиях. Существуют различные точки зрения на причины возникновения стойкого болевого синдрома и ограничения подвижности в плечевом суставе. С одной стороны, «застывшее плечо» рассматривается как последствие любого патологического процесса с вынужденной иммобилизацией плечевого пояса, не закончившегося выздоровлением, с другой стороны, данный синдром может развиваться в отсутствие конкретного повреждения или провоцирующего события. В этой связи правомерно говорить об идиопатическом, первичном капсулите и вторичном, возникшем после различных травматических эпизодов (падение на плечо или с опорой на руку, сопровождающееся надрывом связок, сухожилий и др.).

На развитие синдрома «замороженного плеча» оказывают влияние висцеральные заболевания, при которых боль носит отраженный характер. При этом боль может быть вызвана заболеваниями, локализованными в других частях тела, и принята за поражение плеча или окружающих его тканей. Вызывать боль, отдающую в плечо, могут различные сердечные заболевания (ишемическая болезнь сердца, миокардиодистрофия), поражения плевры, диафрагмальная грыжа, поддиафрагмальные заболевания (холецистопатия, желчнокаменная болезнь и др.). В данном случае раздражение нижней части диафрагмы



Рис. 1. Плечелопаточный синдром – диагноз, собирательный для обозначения периартикулярных поражений плечевой области

по диафрагмальному нерву направляется в среднешейные сегменты и может обуславливать рефлекторную боль и повышение мышечного тонуса в области дельтовидной мышцы, иннервация которой связана с этими же сегментами.

В исследование проблемы отраженной боли в области плеча определен вклад внесли гинекологи. Так, в 1915 г. М.Н. Лапинский описал синдром (впоследствии названный его именем): отраженная боль вегетативно-висцерального типа в области сердца, лопатки при аднексите. Возможным объяснением данного феномена является то, что яичник в период эмбрионального развития закладывается на уровне шеи и, спускаясь в малый таз, сохраняет висцеральную иннервацию от шейного сегмента. Я.М. Павлонский (1930) обратил внимание на остро развившийся болевой синдром в области плечевого сустава, возникший при прервавшейся внематочной беременности. Следует отметить, что не только травматические повреждения непосредственно в области плечевого пояса, но и «травмы на отдалении» (например, перелом луча в «типичном

месте») могут являться факторами риска развития тугоподвижности и болевого синдрома в области плеча. Отдельной проблемой является постинсультная периартропатия, развившаяся на стороне гемипареза, при которой контрактура сочетается с выраженным болевым синдромом. Такие источники боли могут создать большие трудности при распознавании и истолковании симптомов, выявляемых при осмотре плечевого сустава.

До настоящего времени сохраняется укоренившееся мнение о ведущей роли шейного остеохондроза в развитии болевых синдромов плеча. Проблема неоднозначна. С одной стороны, несомненно, нарушение нейротрофической функции вследствие ирритативных или компрессионных невралгических поражений спинномозговых (корешков C5, C6) и периферических нервов (надлопаточного, подмышечного и др.) может способствовать формированию в области плеча *locus minoris resistentiae* и предрасполагать к формированию тендинозов, капсулита и других дегенеративно-дистрофических заболеваний плечевого пояса. С другой стороны, нельзя не

Неврология



Рис. 2. Изменения капсулы при адгезивном капсулите

учитывать значение патологической рефлекторной ирритации как от дегенеративно измененных структур позвоночно-двигательного сегмента (межпозвоночных суставов, дисков, связок), так и от внутренних органов, в частности, от желчного пузыря, легких, влияющей на развитие локального гипертонуса и болевого синдрома в области плечевого сустава.

По мнению Дж. Трэвелл (1989), причиной синдрома «замороженного плеча» может быть миофасциальная дисфункция подлопаточной мышцы, связанная с формированием в ней триггерных зон [4]. Сторонники миофасциальной теории полагают, что развивается дисфункция (укорочение) и других мышц, а не только подлопаточной, вследствие чего изменяется положение плеча в суставной впадине и лопатки по отношению к грудной клетке. Клинически у больного с синдромом «замороженного плеча» возникает ряд суставных дисфункций, но наиболее важным является положение лопатки. При капсулите лопатка часто фиксирована вблизи подмышечной ямки и приподнята, и поэтому суставная впадина, с которой сочленяется плечевая кость, находится в неправильном положении. Лопатка и плечо, как правило, двигаются единым блоком, и при попытке движения плечо как бы наталкивается на болезненную «крышу», или барьер, слишком низкий для нормального объема движений. Плечевая кость, подтягиваясь кверху, снижает вмес-

тимность капсулы и вызывает явление сокращенной капсулы, плотно охватывающей головку плечевой кости. Данная концепция подтверждается успешными результатами лечения при воздействии на триггерные зоны как подлопаточной, так и соседних с ней мышц [5]. Существующие прямо противоположные мнения авторитетных специалистов, утверждающих, с одной стороны, что «застывшее плечо» проявляет себя только в тех случаях, когда рука, опущенная и прижатая к туловищу, фиксирована чем-либо; а с другой стороны, что плечевой сустав, функционирующий ежедневно с полным размахом движений, не «застывает», – носят дискуссионный характер, поскольку известны случаи, когда адгезивный капсулит развивался у высококвалифицированных спортсменов и у рабочих, в силу их основной деятельности связанных с физическим перенапряжением плечевого пояса. Разнообразие и полярность различных причин еще раз подтверждают неоднозначность как причинно-следственных связей, так и подходов к диагностике заболеланий плечевого пояса.

### Патоморфология

В настоящее время адгезивный капсулит описывается как капсулярный фиброзит с характерными утолщениями, сокращением и слипанием синовиальной оболочки [6–8]. Полость нижнего заворота (дубликатура) плечелопаточного сустава при «застывшем плече» облитерирована (рис. 2), поверхности синовиальной оболочки капсулы в области дубликатуры сращены между собой и спаяны с головкой. Спайки стенок дубликатуры ограничивают отведение руки в плечевом суставе.

Подтверждением воспалительного характера процесса являются полученные данные о том, что нормальный сустав при внутрисуставной инъекции вмещает 25–30 мл жидкости, а капсула «замороженного» сустава вмещает лишь 5–10 мл [3]. Следует отметить, что описанные Р. Вирховым и его последователями дегенеративные изменения

подтверждаются современными данными. При исследовании биоптатов, взятых из участков мышц-ротаторов (вращающей манжеты) плеча, околосуставной сумки, клювовидно-плечевой связки, было обнаружено большое количество фибробластов и миобластов и плотная фиброзная ткань, характерная для фибриноидного набухания. Воспалительные клетки отсутствовали, а ткань не отличалась от таковой при контрактуре Дюпюитрена [7, 9].

### Клиника адгезивного капсулита

Характерными признаками адгезивного капсулита являются боль, нарушающая ночной сон, и ограничение активной и пассивной подвижности в плечевом суставе. Заболевание протекает в определенных временных интервалах, имеющих типичную клиническую картину.

*I стадия:* «болевая». Это самая болезненная стадия, которая длится 2–4 месяца. Начинается постепенно болями в суставе. Со временем боль усиливается, особенно ночью, больной не может спать на пораженной стороне. Нарушение ночного сна из-за болей – характерный признак первой фазы «замороженного плеча». В течение первых двух месяцев происходит постепенное ограничение подвижности, причем не одновременно во всех направлениях, а последовательно, одно движение за другим. Сначала ограничивается наружная ротация, в меньшей мере – отведение, и в дальнейшем происходит ограничение внутренней ротации, поэтому боль причиняет неудобства при привычных бытовых действиях: причесывании, переключении передач в автомобиле, бритье, снятии одежды и др. Через 3–4 месяца после начала заболевания подвижность сустава полностью ограничивается, пациент страдает сильными болями, трудно поддающимися терапии. Иногда к сильным болям присоединяется отек, тугоподвижность в лучезапястном суставе и кисти. Это состояние, известное под названием синдрома «плечо – кисть», в настоящее время рассматривается



как «комплексный региональный болевой синдром».

Как правило, в конце этой стадии, когда развивается ограничение движений в плечевом суставе во всех направлениях и из-за боли нарушается сон, больные обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей: неврологам, хирургам, ревматологам и др. Очень часто лечение назначается непоследовательно, бессистемно, в результате чего нарушаются механизмы саногенеза. Постепенно у пациентов формируется неуверенность в выздоровлении, что способствует не только хронизации болевого синдрома, но и невротизации пациента.

Среди психосоциальных факторов, которые могут способствовать хронизации болевого синдрома, можно выделить:

- недовольство работой;
- неопределенность рабочих требований;
- слабая поддержка в работе;
- высокие психические нагрузки;
- психологический дистресс;
- иммиграционный статус;
- получение материальной выгоды от заболевания (рентные отношения): связь с условиями труда (профессиональное заболевание), определение инвалидности и др.

*II стадия: стадия ограничений движений («окоченения»).* Стадия характеризуется постепенным уменьшением болей в суставе, и через 5–6 месяцев от начала заболевания боль в покое практически не беспокоит и возникает лишь при попытке двигать рукой. В конце 7-го и в начале 8-го месяца постепенно начинает возобновляться подвижность сустава.

*III стадия: стадия «оттаивания».* В этот период постепенно восстанавливается подвижность в плечевом суставе, и к 11–12-му месяцу объем движений нормализуется, хотя иногда восстанавливается не полностью.

Продолжительность каждой фазы, по данным различных авторов, различается, и весь цикл заболевания может продолжаться от одного года до трех лет. Вероятно, продол-

жительность каждой фазы заболевания зависит как от адекватной и правильно выбранной лечебной тактики, так и от наличия различной сопутствующей патологии. Уменьшение боли и восстановление полного объема движений отмечаются у 80–85% больных.

### **Дифференциальная диагностика болевых синдромов плеча**

После сбора жалоб и изучения анамнеза заболевания обследование пациентов с болью в плечевом суставе должно включать:

- осмотр кожи и мягких тканей плеча;
- пальпацию мышц, связок и их мест прикрепления к костным выступам;
- определение уровня активных и пассивных движений;
- проведение резистивных тестов (противодействие выполняемым движениям пациента в плечевом суставе);
- обследование шейного отдела позвоночника;
- при необходимости – обследование других систем и органов.

При осмотре и сборе анамнеза следует обращать внимание на то, что боль в плече может быть вызвана серьезными причинами:

- опухолями (7% костных метастазов приходятся на проксимальный отдел плеча);
- воспалительными артропатиями (ревматоидный артрит, подагрическая и псориатическая артропатия, полимиалгия у пациентов старше 60 лет);
- заболеваниями внутренних органов, раздражающими медиастинальную плевру, перикард или диафрагму;
- переломом/нестабильностью (анамнестическое совпадение травмы и внезапной боли);
- остеомиелитом лопатки;
- септическим артритом в редких случаях (меньше чем 0,01%).

Длительный характер боли без нарушения функции сустава и при наличии отрицательных результатов лучевой диагностики может свидетельствовать о рефлекторном цервикобрахиалгическом синдроме («шейно-плечевой синдром» по

МКБ-10) или об отраженной боли вследствие висцеральных нарушений патологии: сердечных заболеваний (ишемия, нарушения питания миокарда), болезнях желчного пузыря, легких и гинекологических заболеваниях. В этом случае необходимо дополнительное исследование шейного отдела позвоночника или соответствующее обследование для уточнения характера заболеваний внутренних органов (рис. 3).

Другими болевыми синдромами, частую скрывающимися под маской адгезивного капсулита, являются дистрофические изменения манжетки ротаторов плеча (синдром сдавления ротаторов плеча), ключично-акромиальный артроз. Ограничением движений и болью сопровождаются надрывы сухожилий отдельных мышц (двуглавой, надостной) – тендинозы, повреждение связок (например, ключично-акромиальной). В ряде случаев могут поражаться подакромиальная, поддельтовидная слизистые сумки. Последствия повреждений периферических нервов (особенно надлопаточного и подмышечного), плечевого сплетения с формированием болевого синдрома и ограничения движений также ошибочно могут расцениваться как капсулит. Кроме этого, боль может носить психогенный характер.

Если при адгезивном капсулите отмечается ограничение активных и пассивных движений, то при повреждении сухожилий, формирующих «вращающую манжету», страдают только активные движения (в основе заболевания – надрыв сухожилий в месте прикрепления к костным выступам). Существенную помощь в диагностике данного синдрома оказывают резистивные тесты, позволяющие протестировать функцию отдельной мышцы. Так, болезненность в области передней поверхности плеча при противодействии отведению свидетельствует о поражении надостной мышцы, при внутренней ротации – подлопаточной и при наружной – подостной и малой круглой мышц.

При мышечной слабости, нарушении чувствительности и (или) сни-

Неврология



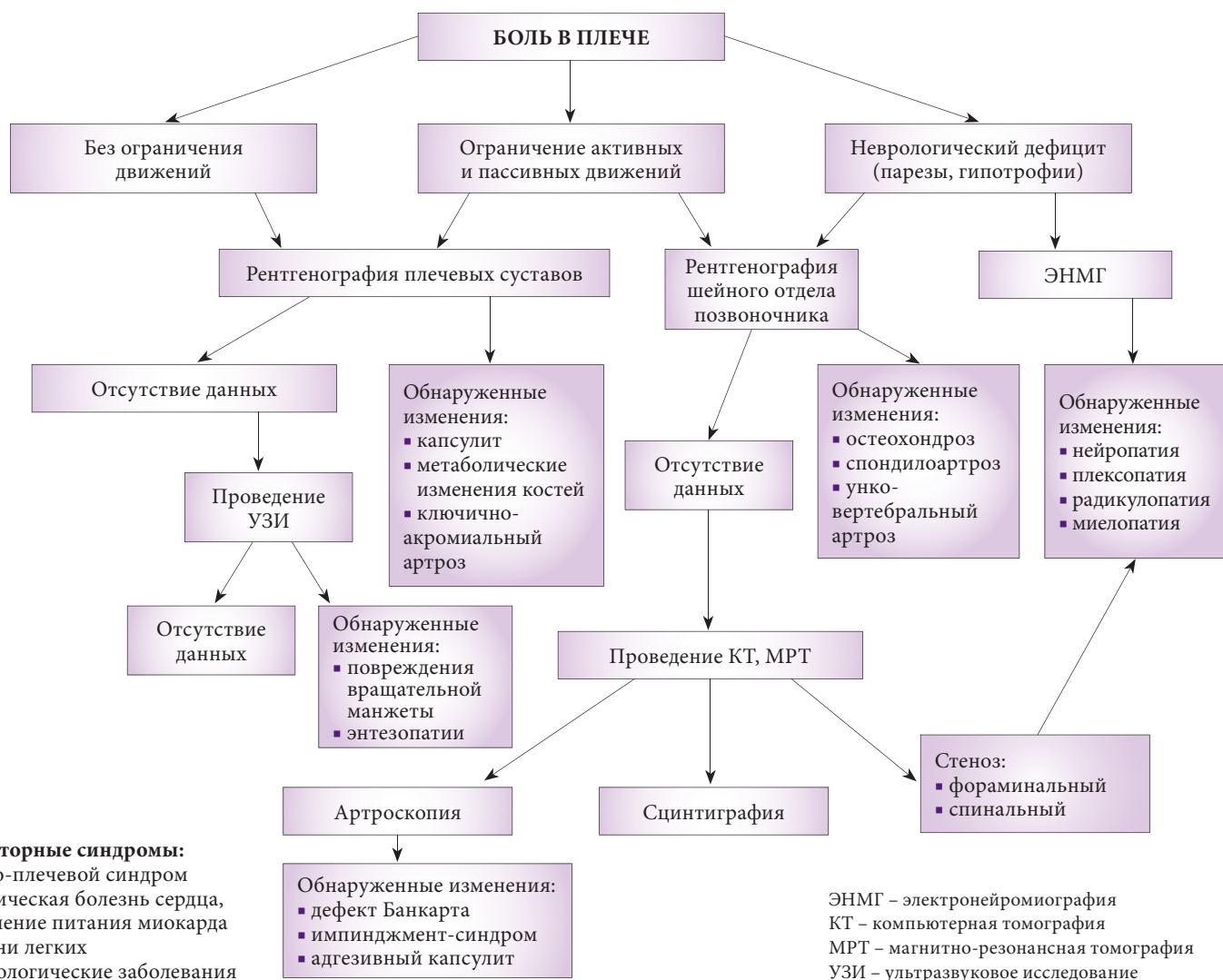


Рис. 3. Диагностический алгоритм болевого синдрома плеча

жении рефлексов, что свидетельствует о «неврологических дефицитах», необходимо установить место повреждения (корешок, проксимальная или дистальная часть плечевого сплетения, нерв). Иногда может иметь место компрессия нерва на нескольких уровнях (множественное сдавление). В таких случаях незаменимы нейрофизиологические методы исследования, которые позволяют детализировать не только уровень, но и характер повреждения. Выявление пареза при мышечном тестировании в проксимальной группе мышц плеча (дельтовидная, подостная, двуглавая) может свидетельствовать о поражении проксимального отдела плечевого сплетения. Если же выявляется парез мышц предплечья и кисти, следует предполагать поражение нижнешейных спинномозговых нервов или дистального отдела плечевого сплетения (пучков). В клинической практике, особенно при застарелых повреждениях плечевого сустава, могут возникнуть сложности при дифференциальной диагностике повреждения вращающей манжеты и поражения надлопаточного нерва. В таких случаях незаменимо значение электронейромиографического исследования, которое позволяет детализировать не только уровень, но и характер повреждения.

Рентгенографический метод полезен для выявления артроза ключично-акромиального сочленения, метаболических заболеваний костей. При этом некоторые рентгенологические изменения могут оказаться сопутствующими находками, не являющимися причиной боли (например, инфаркт кости, кальцинаты). Для уточнения характера других изменений может потребоваться проведение ряда более информативных методов обследования: компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии и др. Ультразвуковое сканирование позволяет определить повреждение сухожилий вращающей манжеты

Ультразвуковое сканирование позволяет определить повреждение сухожилий вращающей манжеты



плеча, состояние суставной губы, кальцинаты. Однако возможности метода ограничены при небольших надрывах сухожильно-капсульных структур (тендинозах).

Метод артроскопии может быть полезен не только для диагностики, но и для лечения при повреждениях переднего (дефект Банкарта) или заднего (повреждение Хилл – Сакса) отделов суставной губы, синдроме «столкновения», адгезивном капсулите.

Постоянный характер боли, сохранение ее в ночное время, выявленные при осмотре сустава припухлость, покраснение, расширенные подкожные вены и местное повышение температуры могут свидетельствовать об онкологических заболеваниях. Среди доброкачественных новообразований встречаются экзостозная хондродисплазия, остеобластокластома, костные кисты. Среди злокачественных новообразований плечевого пояса диагностируются хондросаркома и саркома Юинга. Патогномоничным признаком опухолевого процесса верхней доли легкого является синдром Панкоста, при котором в патологический процесс вовлекаются плечевое сплетение и симпатические волокна верхнего шейного ганглия, что обуславливает появление синдрома Горнера и слабость и гипотрофию мышц плечевого пояса и руки. Для уточнения размеров и степени распространения опухолей используется компьютерная или магнитно-резонансная томография, а для уточнения характера опухолевого процесса выполняется биопсия костных структур плечевого сустава (лопатки, ключицы или плечевой кости).

Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) может свидетельствовать об остеомиелитическом процессе, в том числе сложной для диагностики локализации. В этом случае необходимо повторное обследование методами компьютерной или магнитно-резонансной томографии спустя 3 или 6 месяцев.

Повышение СОЭ у пожилых людей может указывать на возможность ревматической полимиалгии.

Данное заболевание в 2–3 раза чаще развивается у женщин, чем у мужчин, и провоцируется стрессовыми ситуациями, переохлаждением. Описаны случаи возникновения ревматической полимиалгии вследствие вакцинации от гриппа. Помимо характерного признака заболевания – резкого и стойкого ускорения СОЭ до 50–70 мм/ч и выше – выявляются и другие лабораторные признаки воспаления: С-реактивный белок, высокий уровень фибриногена, повышаются концентрации белков острой фазы, а также уровня сиаловых кислот, серомукоида. Может снижаться содержание гемоглобина эритроцитов в крови.

Следует помнить, что при жалобах на боль в плечевом суставе и отсутствии существенных отклонений при обследовании возможна симуляция со стороны пациента с какой-либо целью.

Таким образом, адгезивный капсулит – это заболевание с неизвестной этиологией, характеризующееся постепенным развитием болевого синдрома, ограничением активных и пассивных движений во всех направлениях и спонтанным частичным или полным восстановлением движений и прекращением болевых ощущений. В клинической практике термин «адгезивный капсулит» следует использовать для обозначения первичного идиопатического состояния, а термин «вторичный адгезивный капсулит» может применяться в случаях с предшествующими другими, чаще травматическими, патологическими состояниями.

### Лечение

Как и при других заболеваниях скелетно-мышечной системы, для лечения больных с заболеваниями плечевого пояса предложено большое количество разнообразных консервативных и оперативных методов. В большинстве случаев повреждение периартикулярных структур плечевого пояса связано с микронадрывами волокон мышц, связок, сухожилий, что сопровождается высвобождением альгогенов, включая простагландины,

кинины, серотонин, ацетилхолин и гистамин, а также ионы  $H^+$  и  $K^+$ . Эти вещества сенсibiliзируют болевые рецепторы по отношению как к эндогенным альгогенным субстанциям, так и к экзогенным воздействиям. Незначительное раздражение при этом воспринимается как боль. Данный механизм определяет ноцицептивный характер боли, который имеет место при всех травматических повреждениях периартикулярных структур плечевого пояса: повреждении вращающей манжеты плеча, синдроме «столкновения», тендинитах и т.д.

Нейропатическая боль возникает в результате нарушенного взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем вследствие их поражения или нарушения функций на различных уровнях нервной системы, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий. К нейропатическим формам болевого синдрома относится комплексный регионарный болевой синдром (локальные боли с отеком, трофическими расстройствами и остеопорозом), постинсультная периартропатия, поражения корешков, стволов, пучков и периферических нервов. К смешанным вариантам (сочетание нейропатического и ноцицептивного механизмов) можно отнести шейные спондилогенные радикулопатии, компрессионные нейропатии и др.

При хронизации боль приобретает психогенный характер. При этом повреждение тканей может отсутствовать и источником боли является кора головного мозга, а страдание пациента обусловлено депрессией, истерией и связано с реакцией больного на окружающую среду. Боль в таких случаях может возникать во время определенной работы, в то время как в другой ситуации даже сходная физическая нагрузка не вызывает никаких болезненных ощущений. Подобная боль может продолжаться годами. Лечение должно проводиться не с целью купирования боли, а с целью устранения депрессивного состояния, конверсионного синдрома или негативного взгляда в отноше-



нии разных факторов, например в отношении работы пациента. Назначение антидепрессантов показано в случаях хронизации боли, когда течение болевого синдрома продолжается свыше 12 недель.

Основной задачей терапии является уменьшение болевого синдрома и улучшение функциональных показателей: мышечной силы и объема движений в плечевом суставе, что обуславливает улучшение качества жизни. Несомненно, наиболее широко употребляемыми средствами являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основным механизмом противовоспалительного и анальгетического действия НПВП является подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и биосинтеза простагландинов. Появление препаратов с избирательной селективностью в отношении ЦОГ-2 обусловлено развитием побочных реакций из-за подавления физиологического фермента – ЦОГ-1. Хотя на популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью и токсичностью, клинический опыт свидетельствует о существенных различиях в ответе на препараты этой группы у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один препарат значительно более эффективно подавляет боль и воспаление или, напротив, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины этого явления до конца не ясны. Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и независимых от блокады ЦОГ механизмов действия.

В настоящее время наибольшей селективностью в отношении ЦОГ-2 обладает эторикоксиб (препарат Аркоксиа). Препарат эффективен при лечении спондилоартрита, подагрического артрита и при других болевых синдромах скелетно-мышечной системы. Нужно отметить следующие свойства этого препарата: быстрое и полное всасывание после перорального приема (время достижения пиковой кон-

центрации в плазме крови составляет около 1 часа, а биодоступность равна практически 100%). Период полувыведения (приблизительно 20–26 ч) позволяет применять препарат один раз в сутки. Эти фармакокинетические свойства эторикоксиба обеспечивают быстрое и длительное обезболивающее действие во многих клинических ситуациях. Целесообразность применения эторикоксиба доказана в ряде контролируемых клинических исследований при ревматоидных заболеваниях и заболеваниях костно-мышечной системы, в том числе при хронической боли в нижней части спины, анкилозирующем спондилите, остеоартрозе и ревматоидном артрите. Препарат эффективен у пациентов, нуждающихся в обезболивании после стоматологических операций, при дисменорее, приступах подагры, а также для пред- и послеоперационной анальгезии. Ряд клинических ситуаций предполагает длительный прием НПВП, а следовательно, препарат должен обладать минимальным риском развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Эторикоксиб, являясь наиболее селективным в отношении ЦОГ-2 препаратом, может использоваться у пациентов, нуждающихся в длительном приеме противовоспалительных средств. Максимальная продолжительность приема в рамках исследований (программа MEDAL (Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term programme – Многонациональная программа долгосрочного применения эторикоксиба и диклофенака при артрите)) составила 3,5 года. Таким образом, достоинством препарата, отличающим его от аналогов, является не только быстрота наступления эффекта (в течение получаса) при пероральном применении и продолжительное сохранение анальгезирующего действия, но и доказанная безопасность при длительном приеме.

Глюкокортикостероиды (ГКС) давно и успешно используются в лечении болевых синдромов плечевого пояса. Высокая эффективность

использования кортизона при периартрите была показана в первые годы применения ГКС [10], позже аналогичные данные были получены при использовании преднизолона при «замороженном плече» [11]. Широко распространены локальные инъекции глюкокортикостероидов [12–16]. В настоящее время в лечении болевых синдромов плечевого пояса используются различные техники локальной терапии (известные отечественным врачам как блокады). Широко используется внутрисуставное и периартикулярное введение препаратов, включая введение в субакромиальное пространство плечевого сустава. Отмечается, что при проведении блокад врачами различных специальностей: хирургами, ревматологами, врачами общей практики – имеются отличия в используемых дозах стероидов и анестетиков, местах введения препаратов, что затрудняет анализ эффективности [17]. Наиболее часто используемая техника – введение препарата в субакромиальное пространство (субакромиальная блокада). Получены данные о том, что субакромиальные кортикостероидные инъекции при повреждении вращающей манжеты плеча и внутрисуставные – при адгезивном капсулите могут быть более предпочтительными и более эффективными, чем другие методы лечения [18].

Одним из самых распространенных фторсодержащих ГКС-препаратов, используемых как для внутрисуставного, так и для периартикулярного введения, является бетаметазон (препарат Дипроспан). Бетаметазон выпускается в ампулах по 1,0 мл и представляет собой суспензию 5 мг бетаметазона дипропионата в истинном растворе 2 мг бетаметазона натрия фосфата. Бетаметазона натрия фосфат хорошо растворяется и быстро всасывается и, как следствие, оказывает быстрый лечебный эффект. Бетаметазона дипропионат медленно резорбируется из внутрисуставной жидкости. Введение препарата практически безболезненно благодаря тому, что суспензия состоит из особо мелких



# СИЛА ДВИЖЕНИЯ

## БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ<sup>1,2</sup>

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта<sup>1,2,a</sup>

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



## ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ<sup>2</sup>

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг <sup>b</sup>

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

<sup>b</sup> Препарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток<sup>2</sup>.

## 1 РАЗ В СУТКИ

# Аркоксия®

(эторикокиб, MSD)

<sup>a</sup> В рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n=75), 120 мг (n=76), 180 мг (n=74) и 240 мг (n=76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n=48) или плацебо (n=49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

### Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикокиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикокиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикокиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикокибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст., при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром, повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», Швейцария

### Литература:

1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004;26(5):667-679.
2. С изменениями из Friesen RW. Bioorg Med Chem Lett. 1998; 8(19):2777-2782; Riendeau D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558-566; Agrawal NGB, et al. J Clin Pharmacol. 2003;43(3):268-276.



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.  
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.  
MUSC-1015771-0049, 08.2012

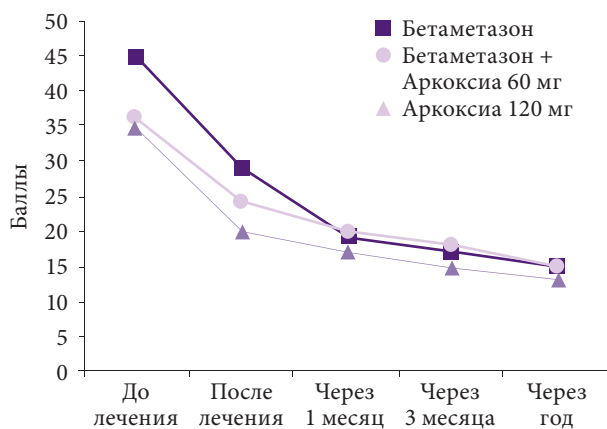


Рис. 4. Оценка эффективности лечения адгезивного капсулита эторикоксибом и бетаметазоном (по шкале Oxford Shoulder Questionnaire)

гладких кристаллов. К тому же в терапевтических дозах дипроспан не имеет минералокортикостероидной активности. Выгодным отличием этого препарата является также менее выраженное, чем у триамцинолона, местное дистрофическое действие, что позволяет осуществлять введение данного препарата периартикулярно. При введении бетаметазон может использоваться самостоятельно или в сочетании с 2%-ным лидокаином.

Мы разделяем мнение С.Т. Tsai и соавт. (2009) об отсутствии преимуществ внутрисуставного инъекционного введения препаратов над периартикулярным способом введения [19]. Подтверждением этого является опыт успешного (более чем 15-летнего) лечения введением бетаметазона в триггерные зоны при различных болевых синдромах шейно-плечевой области. Наиболее часто триггерные зоны локализуются в надостной (в проекции надостной ямки лопатки) и подостной мышцах, а также в месте прикрепления короткой головки двухглавой мышцы (верхушка клювовидного отростка). Именно в эти пальпаторно определяемые болезненные зоны осуществляется введение 1 мл препарата на глубину 1,5–2 см. При адгезивном капсулите проводится 3-кратное введение препарата с интервалом в 6–7 дней с чередованием зон. Например, 1-я инъекция осуществляется в область передней поверхности плеча,

2-я инъекция – в зону надостной ямки лопатки. Периартикулярное введение дипроспана в триггерные зоны является высокоэффективным методом лечения при различных болевых синдромах: тендинитах, бурситах плечевого сустава, повреждении вращающей манжеты плеча, импинджмент-синдроме. В ходе рандомизированного сравнительного исследования с четырьмя параллельными группами нами пролечено 94 пациента в возрасте 46 до 71 года (средний возраст 59 лет) с диагнозом «адгезивный капсулит с выраженным болевым синдромом» (оценка 6–10 баллов по визуально-аналоговой шкале, ВАШ), нарушением функции верхней конечности, длительностью заболевания от 3 до 12 месяцев [20]. Больным первой группы (n = 27) бетаметазон 1,0 мл вводился периартикулярно в триггерные зоны трижды с интервалом 6–7 дней. Во второй группе (n = 24) бетаметазон вводился в триггерные зоны дважды, затем пациенты получали эторикоксиб в течение 14 дней в дозе 60 мг (1 таб.) в сутки. Третья (n = 22) и четвертая группы (n = 21) получали эторикоксиб 60 мг/сут и 120 мг/сут соответственно в течение 21 дня. Всем больным, кроме клинического обследования, было проведено тестирование до лечения, через 1 и 6 месяцев после лечения с использованием специфических опросников для оценки эффективности лечения больных с повреждениями и заболеваниями плечевого сустава: ВАШ, Простой тест (Simple Shoulder Test, SST), Оксфордский опросник (Oxford Shoulder Questionnaire), Шкала Свансона (Swanson Shoulder Score), Рейтинговый опросник (Shoulder Rating Questionnaire), альгезиометрия.

Уменьшение болевого синдрома и нормализация ночного сна отмечались в 62,9% случаев (17/27) в 1-й группе, 66,6% (16/24) во 2-й группе после первой инъекции бетаметазона. Если нормализация сна из-за прекращения боли наступает в первую ночь после блокады 1,0 мл бетаметазона, то при приеме 120 мг/сут эторикоксиба это

происходит чаще после 2-го дня приема. Стойкое уменьшение болевого синдрома и улучшение объема движений через 6 месяцев отмечались в группе с последовательным двукратным введением 1,0 мл бетаметазона и приемом эторикоксиба 60 мг/сут в течение 14 дней (рис. 4). При назначении бетаметазона у 3 из 51 пациентов (5,8%) отмечалась проходящая гиперемия лица, у 2 из 51 (3,9%) – гипергликемия, в 5 из 51 случаев (9,8%) – проходящее повышение артериального давления.

Таким образом, периартикулярные инъекции 1,0 мл бетаметазона в триггерные зоны с последующим пероральным приемом препарата эторикоксиб 60 мг/сут сопоставимы по анальгезирующему эффекту с приемом 120 мг/сут эторикоксиба в течение 3 недель. Но более выраженный анальгетический эффект и улучшение объема движений через 6 месяцев были получены в группе с последовательным 2-кратным периартикулярным введением бетаметазона (с интервалом 6–7 дней) и приемом эторикоксиба 60 мг/сут в течение 14 дней [20]. После уменьшения выраженности болевого синдрома с целью улучшения движений больные могут быть направлены на восстановительное лечение: мануальную терапию, кинезиотерапию.

Для реализации этой цели используется весь арсенал мануальной терапии, включая мягкотканые техники, постизометрическую релаксацию, мобилизацию, манипуляции (деблокирование шейных или грудных позвоночно-двигательных сегментов и др.). Кинезиотерапия применяется в комплексе с другими методами медицинской реабилитации. Основу механотерапии составляют дозированные ритмически повторяемые физические упражнения на специальных аппаратах и приборах с целью восстановления подвижности в суставах (аппараты маятникового типа), облегчения движений и укрепления мышц (аппараты блокового типа), повышения общей работоспособности (тренажеры). \*



# IV Балтийский конгресс по детской неврологии

Под эгидой Европейской ассоциации  
по детской неврологии (ICNA)

**3–4 июня 2013 г.**

**Санкт-Петербург, гостиница «Санкт-Петербург»**



## **ОРГАНИЗАТОРЫ:**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- International Child Neurology Association (ICNA)
- ГОУ СПбГПМУ Минздрава России
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт детских инфекций
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева
- Научно-исследовательский нейрохирургический институт имени А.Л. Поленова
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- МОО «Человек и его здоровье»

## **НАУЧНАЯ ПРОГРАММА:**

- Пароксизмальные расстройства сознания у детей (эпилептические и неэпилептические)
- Синдром дефицита внимания и гиперактивности, неврозоподобные, астенические состояния, вегето-сосудистая дистония, когнитивные расстройства
- Инфекционные поражения нервной системы и их последствия у детей
- Неонатальная неврология, последствия и реабилитация перинатальных поражений ЦНС у детей
- Наследственные, дегенеративные, демиелинизирующие и нервно-мышечные заболевания у детей и подростков
- Сосудистые заболевания головного и спинного мозга у детей и подростков
- Болезни периферической нервной системы у детей
- Гидроцефалия (диагностика, консервативное и хирургическое лечение)
- Черепно-мозговая травма (острый и отдаленный периоды)
- Научные и практические вопросы организации медицинской и социальной помощи детям с болезнями нервной системы

**К участию в конгрессе приглашены ведущие зарубежные специалисты ICNA,  
ведущие детские неврологи России и СНГ.**

**В рамках конгресса проводится выставка продукции ведущих компаний,  
производящих препараты данного направления и оборудование,  
осуществляется продажа медицинской литературы**



**Технический комитет:**

МОО «Человек и его здоровье»

Тел./факс +7 (812) 380-3155; +7 (812) 380-3156

Email: [ph@peterlink.ru](mailto:ph@peterlink.ru)  
[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)





ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России,  
кафедра нервных  
болезней лечебного  
факультета

# Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции

Д.м.н., проф. В.В. ЗАХАРОВ

*В статье анализируются причины недементных когнитивных нарушений, а также методы медикаментозной и немедикаментозной их коррекции. В большинстве случаев первичных дегенеративных и сосудистых недементных когнитивных нарушений можно наблюдать положительную динамику симптомов на фоне вазотропной, нейрометаболической и нейротрансмиттерной терапии. Отмечается, что пирибедил (Проноран) в целом ряде широкомасштабных исследований показал благоприятное влияние на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в пожилом возрасте, что позволяет рекомендовать его использование у данной категории больных.*

**К**огнитивным функциям относятся наиболее сложные функции головного мозга, позволяющие адекватно воспринимать, сохранять, преобразовывать и передавать информацию. Снижение когнитивных функций представляет собой почти обязательное осложнение самых различных заболеваний, поражающих головной мозг. Особенно часто когнитивные расстройства развиваются в пожилом возрасте, однако старение не является неизбежной причиной возникновения когнитивных нарушений. Когнитивные расстройства представляют собой полиэтиологи-

ческий синдром, который может развиваться в рамках различных неврологических, психиатрических, соматических, эндокринных и иных заболеваний, экзогенных интоксикаций и др. Очевидно, что лечение когнитивных расстройств должно быть, в первую очередь, направлено на их причину. Однако в отношении большинства нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга возможности этиотропной терапии весьма ограничены, особенно на стадии деменции. В настоящее время большое внимание уделяется патогенетической и симптоматической терапии. Различают

подходы к лечению выраженных (дементных) и менее выраженных (легких и умеренных, недементных) когнитивных нарушений. Именно поэтому с практической точки зрения важно корректно оценивать тяжесть выявляемых когнитивных расстройств [1]. К недементным (легким и умеренным) когнитивным нарушениям относится когнитивное снижение, выходящее за пределы возрастной нормы, но не ограничивающее независимости пациента в повседневной жизни (рис. 1).

## Распространенность и причины недементных когнитивных нарушений

По данным сплошных популяционных исследований, 10–20% лиц старше 65 лет имеют когнитивные расстройства, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [2, 3]. Еще выше распространенность недементных когнитивных расстройств среди неврологических пациентов. Так, по результатам исследования «Прометей», у 44% амбулаторных неврологических пациентов пожилого и старческого возраста выявляются легкие или умеренные когнитивные расстройства [4].



Сложность нозологической диагностики недементных когнитивных расстройств обусловлена мягкостью нарушений и, следовательно, стертой клинической картины. Нередко определенный нозологический диагноз можно установить лишь в процессе динамического наблюдения за пациентом. Зарубежными авторами высказывается мнение о том, что в структуре умеренных когнитивных нарушений, как и в структуре деменции, наибольший удельный вес занимает болезнь Альцгеймера [5]. Однако по результатам анализа базы данных лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, самой частой причиной как легких, так и умеренных когнитивных расстройств в российской популяции являются цереброваскулярные заболевания – инсульт и хронические формы недостаточности мозгового кровообращения [6]. Впрочем, к этим данным следует относиться с осторожностью, так как клинически крайне трудно заподозрить нейродегенеративный процесс в отсутствие деменции.

Так называемые вторичные когнитивные нарушения, не связанные с первичным церебральным заболеванием, встречаются относительно редко и включают:

- дисметаболические нарушения: гипотиреоз, дефицит витаминов группы В ( $B_1$ ,  $B_{12}$ ), печеночную, почечную, дыхательную недостаточность, экзогенные интоксикации (алкоголь, наркотические вещества, ятрогенные интоксикации, металлы);
- опухоли мозга, нормотензивную гидроцефалию, хроническую внутричерепную гипертензию, хроническую субдуральную гематому;
- психогенные нарушения: расстройства тревожно-депрессивного круга, диссоциативные, соматоформные расстройства, психозы;
- инфекционные поражения головного мозга: нейросифилис, ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию, прогрессирующие энцефалиты.

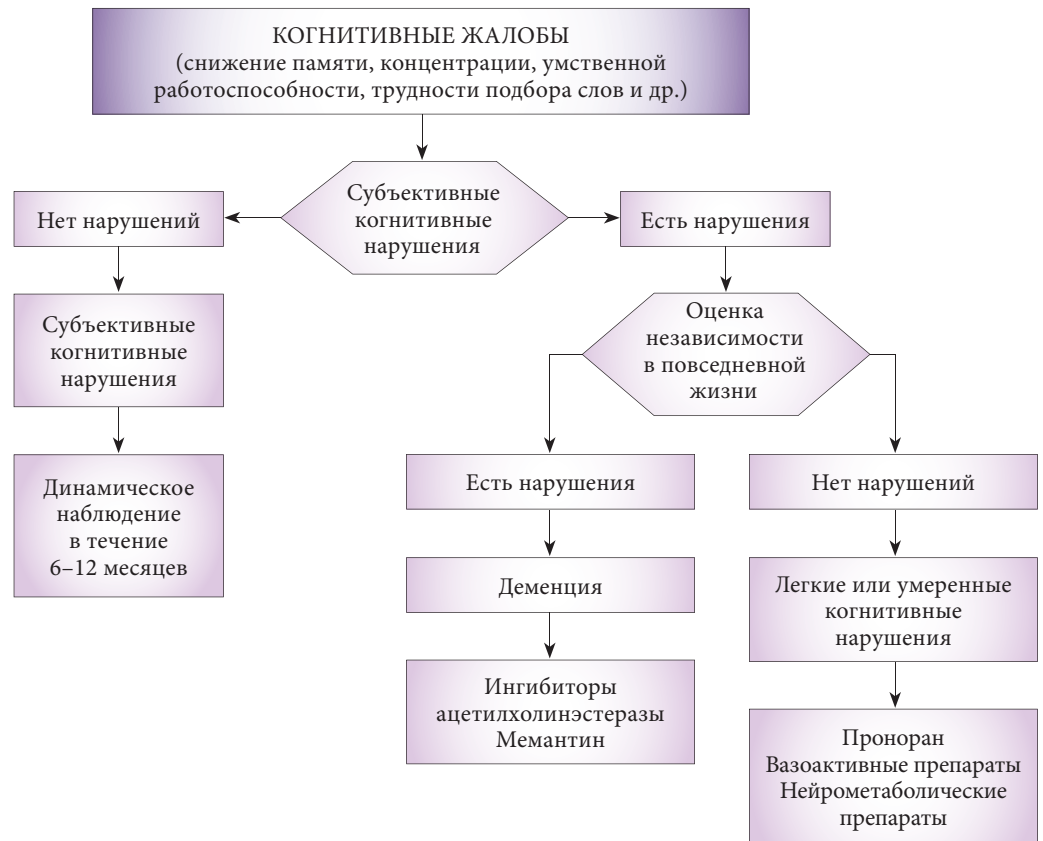


Рис. 1. Диагностический алгоритм при когнитивных нарушениях

Однако с практических позиций в первую очередь следует рассматривать «вторичные» когнитивные расстройства, так как среди них нередко потенциально обратимые формы, в отношении которых исключительно важна своевременная диагностика. Тактика ведения пациентов с вторичными когнитивными нарушениями зависит от причины расстройств и предусматривает коррекцию «виновных» дисметаболических нарушений, по показаниям – назначение антидепрессантов, нейрохирургические методы, лечение нейроинфекции.

На сегодняшний день не существует общепринятого протокола лечения когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции, при первичных дегенеративных или сосудистых заболеваниях головного мозга. Это связано с методологическими трудностями оценки эффективности проводимой терапии. В последних международных рандомизированных ис-

следованиях в качестве конечной точки для оценки эффективности терапии умеренных когнитивных нарушений использовался показатель заболеваемости деменцией. Ни в одной из работ не показано влияния применявшихся методов лечения на данную конечную точку [7]. Таким образом, в настоящее время не подтверждена способность лекарственной терапии предотвращать или уменьшать вероятность наступления деменции. В то же время в ряде наблюдений показан положительный эффект вазоактивной, нейрометаболической и нейротрансмиттерной терапии в отношении уменьшения выраженности уже имеющихся расстройств.

### Вазоактивная терапия недементных когнитивных нарушений

Терапия, направленная на оптимизацию церебрального кровотока, используется в лечении когнитивных расстройств на



протяжении многих десятилетий. С патогенетических позиций указанный терапевтический подход вполне обоснован, поскольку недостаточность мозгового кровообращения является одной из наиболее частых причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте. При этом сосудистые механизмы повреждения нейронов обсуждаются не только при цереброваскулярных нарушениях, но и при первичном нейродегенеративном процессе [8]. Вазоактивными препаратами, которые чаще всего используются в клинической практике, являются:

- ингибиторы фосфодиэстеразы: винпоцетин, стандартный экстракт гинкго билоба (EGB 761), пентоксифиллин, аминифиллин;
  - блокаторы кальциевых каналов: нимодипин, циннаризин;
  - альфа-2-адреноблокаторы: нидерголин, дигидроэргокриптин.
- Остается открытым вопрос об оптимальной длительности вазотропной терапии: вероятно, она должна составлять не менее 2–3 месяцев, а возможно, и значительно больше. Следует подчеркнуть, что вазотропная терапия никоим образом не должна подменять собой лечения базисного сосудистого заболевания. Антигипертензивная, антитромбоцитарная и гиполипидемическая терапия проводится по соответствующим показаниям

согласно общепринятым рекомендациям всем пациентам, независимо от вазотропной терапии.

## Нейрометаболическая терапия

К так называемым нейрометаболическим препаратам относятся лекарственные средства, воздействующие на различные аспекты нейронального метаболизма: утилизацию глюкозы и кислорода, процессы перекисного окисления липидов, трансмембранный транспорт, синтез белков и нейротрансмиттеров. Среди этих лекарственных средств можно выделить:

- производные пирролидона: пирацетам, прамирацетам, анирацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон (Фенотропил) и пр.;
- нейропептиды: Актовегин, Церебролизин, Кортексин, Семакс;
- предшественники нейротрансмиттеров: цитиколин, холина альфосцерат;
- антиоксиданты: этилметилгидроксипиридина сукцинат и др.

На фоне применения нейрометаболических препаратов отмечается изменение функциональных свойств нейронов, образование внутриклеточных органелл, рост дендритов и образование новых синапсов. При этом, по некоторым экспериментальным данным, вторично увеличивается кровенаполнение головного мозга и выживаемость нейронов в условиях различных неблагоприятных воздействий [9, 10].

Воздействие нейрометаболических препаратов неспецифично: их эффективность отмечается как при ряде физиологических состояний (естественные возрастные изменения когнитивных функций, утомление), так и при заболеваниях головного мозга (инсульт, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, нейродегенеративный процесс). При этом отмечается улучшение, прежде всего, концентрации внимания, памяти, нейродинамики когнитивных процессов [9, 10]. Как и в отношении вазотропных препаратов, вопрос о длительности проведения ней-

рометаболической терапии остается открытым. В настоящее время прослеживается тенденция к более длительному использованию данных препаратов, чем было принято ранее. Однако необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности при длительном применении.

## Ацетилхолинергическая и глутаматергическая терапия

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), согласно общепринятому международному протоколу, представляют собой стандартную терапию болезни Альцгеймера с синдромом деменции легкой и умеренной выраженности. В 2000-х гг. предпринимались исследования эффективности данных препаратов при умеренных когнитивных нарушениях. Было показано, что на фоне длительного (2–3 года) использования донепезила и галантамина отмечается достоверное улучшение когнитивных функций у данной категории пациентов, что, однако, не приводило к снижению заболеваемости деменцией [7]. В связи с этим нет оснований для широкого применения ацетилхолинергических препаратов. Однако, с нашей точки зрения, в отдельных случаях, при прогрессирующем течении когнитивных нарушений и при неэффективности вазотропной и нейрометаболической терапии, ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут использоваться и в отсутствие деменции.

Для лечения деменции также широко используется антагонист N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA-рецепторов) к глутамату мемантин. Исследований влияния долгосрочного применения данного препарата на заболеваемость деменцией не проводилось. Однако, учитывая наш опыт, препарат может оказывать положительный симптоматический эффект в отношении выраженности расстройств при синдроме умеренных когнитивных нарушений [11].

На фоне применения препарата Проноран отмечается положительная динамика показателей памяти, концентрации внимания, активности и гибкости интеллектуальных процессов, а также регресс субъективных неврологических симптомов: головной боли, несистемного головокружения, повышенной утомляемости.





## Дофаминергическая и норадренергическая терапия

Известно, что с возрастом уменьшается синтез и активность церебральных нейротрансмиттеров, в значительной степени указанные изменения затрагивают дофаминергическую и норадренергическую системы. Как дофаминергическая, так и норадренергическая медиация играет важную роль в обеспечении когнитивных функций. Дофамин участвует в «иннервации» лобной коры из среднего мозга (так называемый мезокортикальный дофаминергический путь) [12]. Следует отметить, что заболевания с выраженной дофаминергической недостаточностью, такие как болезнь Паркинсона, закономерно сопровождаются когнитивными расстройствами различной степени выраженности. При этом начало дофаминергической терапии сопровождается определенным улучшением когнитивных функций [13]. Дисфункция норадренергической системы также отрицательно сказывается на процессах запоминания [14]. Как уже было сказано выше, ноотропный эффект ряда сосудистых препаратов связан в том числе с активацией церебральной норадренергической системы. Ряд последних исследований с применением метода позитронно-эмиссионной томографии свидетельствует, что выраженность изменений дофаминергической системы в пожилом возрасте коррелирует с выраженностью возрастного снижения внимания и памяти [15, 16].

В клинической практике для коррекции недементных когнитивных нарушений широко используется пирибедил (препарат Проноран, производство «Лаборатории Сервье»). Проноран одновременно усиливает как дофаминергическую, так и норадренергическую медиацию, так как совмещает в себе свойства агониста  $D_2/D_3$ -рецепторов к дофамину и антагониста пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Кроме того, по данным экспериментальных методов исследования, на фоне применения Пронорана увеличивается

церебральное и периферическое кровоснабжение, что создает дополнительные преимущества при лечении пациентов с когнитивными нарушениями сосудистой этиологии [17–19].

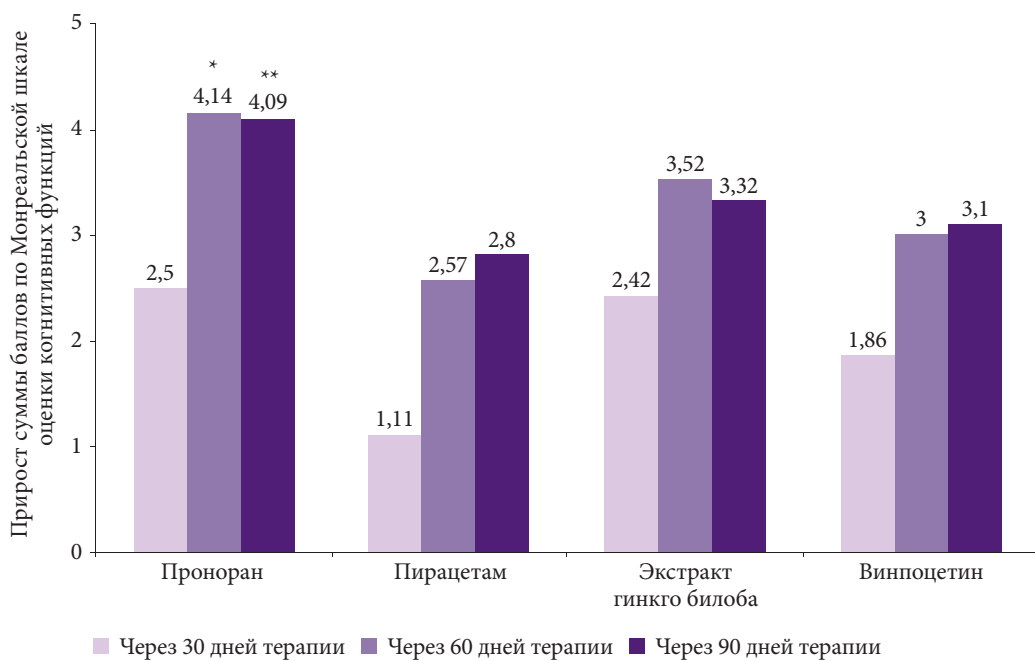
Проноран хорошо зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат [13]. Однако исторически первым показанием к его применению были недементные когнитивные нарушения. Во Франции и других западноевропейских странах эффективность Пронорана оценивалась в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых принимало участие в общей сложности несколько тысяч пациентов. Было показано, что на фоне применения Пронорана отмечается положительная динамика показателей памяти, концентрации внимания, активности и гибкости интеллектуальных процессов, а также регресс субъективных неврологических симптомов: головной боли, несистемного головокружения, повышенной утомляемости и т.д. [18, 19]. По данным D. Nagaradja и S. Jayashree (2001), которые использовали Проноран у 60 пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений с применением двойного слепого метода, более чем в два раза увеличилась частота когнитивного улучшения по краткой шкале оценки психического статуса по сравнению с плацебо [20].

В нашей стране эффективность Пронорана при недементных когнитивных нарушениях, связанных с дисциркуляторной энцефалопатией, оценивалась в целом ряде исследований. На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова 29 пациентов (средний возраст  $68,4 \pm 6,4$  лет) с синдромом умеренных когнитивных нарушений сосудистой этиологии получали Проноран в течение 3 месяцев. Было показано, что терапия Пронораном способствует улучшению состояния пациентов, прежде всего в сфере памяти, внимания, абстрактного мышления и психомоторных способ-

Проноран одновременно усиливает как дофаминергическую, так и норадренергическую медиацию, так как совмещает в себе свойства агониста  $D_2/D_3$ -рецепторов к дофамину и антагониста пресинаптических альфа-2-адренорецепторов.

ностей. Когнитивное улучшение сопровождалось регрессом субъективных неврологических симптомов, положительной оценкой проводимой терапии со стороны пациентов [17]. Эти данные впоследствии были воспроизведены на значительно более широкой выборке пациентов в исследовании «Прометей».

В первой части исследования «Прометей» для оценки эффективности Пронорана использовались нейропсихологические тесты. Всего терапию получали 574 пациента из 33 городов 30 регионов России, из них 336 женщин и 238 мужчин, в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст  $69,5 \pm 5,5$  лет), с легкими или умеренными когнитивными нарушениями нейродегенеративного и/или сосудистого характера. Было зафиксировано статистически значимое улучшение результата по краткой шкале оценки психического статуса и теста рисования часов, которое отмечалось уже на 6-й неделе лечения и еще более нарастало к окончанию 12-недельного наблюдения [4]. Во второй части исследования «Прометей» приняли участие 2058 пациентов, из них 1447 женщин и 611 мужчин, в возрасте от 50 до 94 лет (средний возраст  $64,9 \pm 8,3$  лет), с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I или II стадии» и с легкими или умеренными когнитивными нарушениями. Пациенты наблюдались в поликлиниках 54 городов 37 регионов России. Использовались шкалы общего клинического



\*  $p < 0,05$ . Различия достоверны по сравнению с терапией пирацетамом, экстрактом гинкго билоба, винпоцетином на 60-й день терапии.  
 \*\*  $p < 0,05$ . Различия достоверны по сравнению с терапией пирацетамом, экстрактом гинкго билоба, винпоцетином на 90-й день терапии.

Рис. 2. Прирост баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций на фоне терапии Пронораном, пирацетамом, стандартным экстрактом гинкго билоба и винпоцетином

впечатления, которые, согласно общепринятым рекомендациям, служат для определения клинической значимости тех или иных изменений показателей тестов. При этом у 67% пациентов к окончанию 12-недельного наблюдения было отмечено «значительное» или «умеренное» улучшение [21]. Наиболее значимыми факторами риска когнитивной недостаточности после возраста и наследственной отягощенности являются сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертония, атеросклероз, болезни сердца и др. В исследовании ФУЭТЕ оценивалась эффективность Пронорана в сравнении с вазотропной и нейрометаболической терапией при недементных когнитивных нарушениях у пациентов с церебральным атеросклерозом и артериальной гипертонией. Наблюдались 189 пациентов, из них 132 женщины и 57 мужчин, в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст  $63,6 \pm 8,5$

лет), с когнитивными расстройствами на фоне указанных заболеваний. Пациенты были распределены в четыре сопоставимые по полу, возрасту, образованию и выраженности когнитивных нарушений группы. Первая группа получала Проноран, вторая – пирацетам, третья – стандартный экстракт гинкго билоба и четвертая – винпоцетин. Срок наблюдения составил три месяца. В качестве параметров оценки эффективности терапии анализировались показатель по шкале самооценки памяти D. McNair и результат объективной оценки когнитивных функций по Монреальской шкале. Было показано, что на фоне проводимой терапии отмечается регресс как субъективных, так и объективных когнитивных расстройств во всех сравниваемых терапевтических группах. При этом выраженность улучшения обоих параметров была большей в группе Пронорана, и это улучшение до-

стигало статистической значимости начиная со второго месяца наблюдения (рис. 2) [22].

Таким образом, в настоящее время, как по данным проведенных исследований, так и по результатам клинической практики, Проноран зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство, улучшающее когнитивные способности у пациентов без деменции.




### Немедикаментозные методы коррекции когнитивных расстройств


При негрубых нарушениях когнитивных функций могут быть полезны специальные упражнения по тренировке памяти и внимания. Механическое заучивание (стихи, тексты) не очень эффективно. Более целесообразны методы, направленные на повышение мотивации пациента, обучение эффективным стратегиям запоминания, тренировка способности длительно поддерживать концентрацию внимания, активное включение эмоциональной поддержки и воображения. Эффективность систематической тренировки памяти и внимания доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушениях [23]. По данным ретроспективных наблюдений, прогрессирование когнитивных нарушений и наступление деменции могут быть замедлены на фоне не только когнитивных, но и физических упражнений, а также диеты, обогащенной натуральными антиоксидантами (растительное масло, цитрусовые, морепродукты и др.) [24, 25].

Таким образом, несмотря на отсутствие общепринятых рекомендаций по лечению недементных когнитивных нарушений, использование доступных на сегодняшний день лекарственных средств, применение немедикаментозных методов позволяют уменьшить выраженность имеющихся расстройств и тем самым повысить качество жизни пациентов и их ближайшего окружения. \*

# ПРОНОРАН

Пирибедил 50 мг

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



**Помнит -  
не помнит?**

Улучшает  
норадренергическую  
передачу

Корректирует  
дефицит  
дофамина

**ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ  
И ГИБКОСТЬ УМА**



**1 раз  
в день**

Рег. номер: П № 15516/01





# Нерешенные вопросы профилактики и лечения инсульта

*Ишемический инсульт остается проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости. В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании Nусотед: a Takeda Company, обсуждались наиболее актуальные проблемы профилактики и лечения ишемического инсульта, а также его последствий (неврологических, когнитивных и двигательных нарушений). Большое внимание было уделено патогенетической терапии инсульта, подробно было рассмотрено применение в остром периоде инсульта препаратов с нейропротективными свойствами – в первую очередь таких, как холиномиметик цитиколин (препарат Цераксон) и нейрометаболический препарат Актовегин.*

## Современные подходы к назначению нейропротективной терапии инсульта

**О**б основных биологических процессах, которые происходят при остром повреждении мозга, напомнил участникам симпозиума д.м.н., профессор А.И. ФЕДИН (РНИМУ им. Н.И. ПИРОГОВА, кафедра неврологии ФУВ). При развитии острой церебральной ишемии запускаются патобиохимические реакции (ишемический каскад), которые при неблагоприятном течении заболевания и/или недостаточной коррекции заканчиваются необратимым повреждением нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза (рис. 1). При ишемически-гипоксическом каскаде депрессия синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) сопровождается одновременной активацией выброса высокореактивных свободных радикалов и промежуточных соединений кислорода со свободной валентностью. В результате избыточного внутриклеточного накопления свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и избыточного накопления продуктов ПОЛ усугубляется перевозбуждение глутаматных рецепторов и усиливаются глутаматные эксайтотоксические эффекты. Повышенная чувствительность мозга к окислительному стрессу объясняется следующими факторами:

- высоким уровнем потребления кислорода;
- высоким содержанием в мозге полиненасыщенных жирных кислот – субстратов ПОЛ (в 3–4 раза выше, чем в сыворотке);
- высокой концентрацией ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и работы дофаминовых рецепторов;
- низким уровнем антиоксидантных ферментов.



Профессор А.И. Федин

Энергодефицит и окислительный стресс являются звеньями одной патологической цепи, так как первичный энергодефицит делает невозможным полноценную трансформацию метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза.

Понимание патогенеза ишемии мозга необходимо для выбора адекватной и оптимальной стратегии лечения. Каждый этап каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия, и чем раньше прерывается каскад, тем большего эффекта можно ожидать от терапии. Таким образом, лечение ишемического инсульта направлено на восстановление нарушенного мозгового кровотока, то есть реперфузию, и поддержание метаболизма мозга на уровне, достаточном для защиты от структурных повреждений. При этом особую значимость приобретают три взаимодействующих фундаментальных



## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

биологических процесса: нейропротекция, нейропластичность и нейрорепарация (нейротрофичность). Нейропротекция представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов. Нейропластичность подразумевает функциональную организацию церебральных функций. Нейрорепарация является базисной основой нейрореабилитации и включает конкретные механизмы, происходящие в мозге при восстановлении утраченных функций. Все эти защитные механизмы могут быть запущены естественным путем или активированы фармакологически. На сегодняшний день известно большое число препаратов, фармакологическое действие которых направлено на устранение расстройств энергосинтеза. Механизмы лечебного действия препаратов отличаются точками приложения, поэтому эти средства могут использоваться при разных формах и стадиях тканевой гипоксии.

В связи с современными представлениями о возможности выживания клеток мозга в зоне пенумбры (участка ткани, окружающего очаг ишемического поражения) в течение 48–72 ч после нарушения мозгового кровообращения, особое значение приобретает нейропротекция. Условно выделяют два основных направления нейропротекторной терапии: первичное и вторичное. Первичная нейропротекция предусматривает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток (реакций глутамат-кальциевого каскада), применяется с первых минут ишемии и продолжается на протяжении первых 3 дней инсульта. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (окислительного стресса, дисбаланса цитокинов, локального воспаления, апоптоза, иммунотрофической дисфункции и т.д.) и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Вторичная нейропротекция может быть начата через 3–6 часов после развития инсульта и должна продолжаться не менее 7 дней.

Многоступенчатая картина ишемического каскада обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению, который при адекватном осуществлении позволяет сохранить и морфологическую целостность, и функциональную активность клеток мозга, что в конечном итоге обеспечивает уменьшение степени инвалидизации при тяжелых ишемических церебральных поражениях.

Профессор А.И. Федин более подробно остановился на препарате цитиколин (Цераксон), который широко используется в лечении ишемического инсульта. Являясь эндогенным мононуклеотидом, Цераксон участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, восстанавливая их функции в условиях ишемии. Кроме этого, цитиколин задействован в реакциях синтеза ацетилхолина, обладает модули-

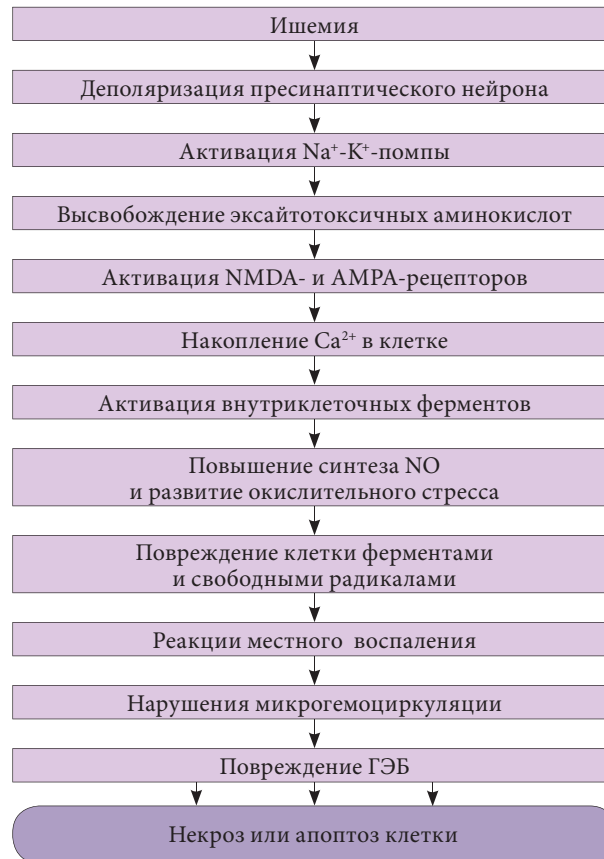


Рис. 1. Этапы ишемического каскада

рующим эффектом на глутаматергическую и дофаминергическую системы (рис. 2, 3). Цитиколин – это единственный нейропротектор, который упоминается в рекомендациях Европейской организации по ишемическому инсульту: «Метаанализ результатов исследований выявил эффективность цитиколина, клинические исследования этого препарата продолжают». Метаанализ 4 исследований в США, включавших 1652 пациентов, показал, что цитиколин превосходил плацебо в достижении практически полного восстановления повседневной активности (индекс Бартел  $\geq 95$ ) и степени функционального восстановления (показатель модифицированной шкалы Рэнкина не более 1 балла) ( $p=0,01$ ). При этом отмечено, что препарат продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями (оценка по шкале тяжести инсульта Института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale) NIHSS  $\geq 8$ ).

Был проведен ряд отечественных исследований эффективности нейропротективной терапии цитиколином у больных с ишемическим инсультом<sup>1</sup>. В от-

Неврология

<sup>1</sup> Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Нейропротективная терапия цитиколином (Цераксон) у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 3. С. 21–26.

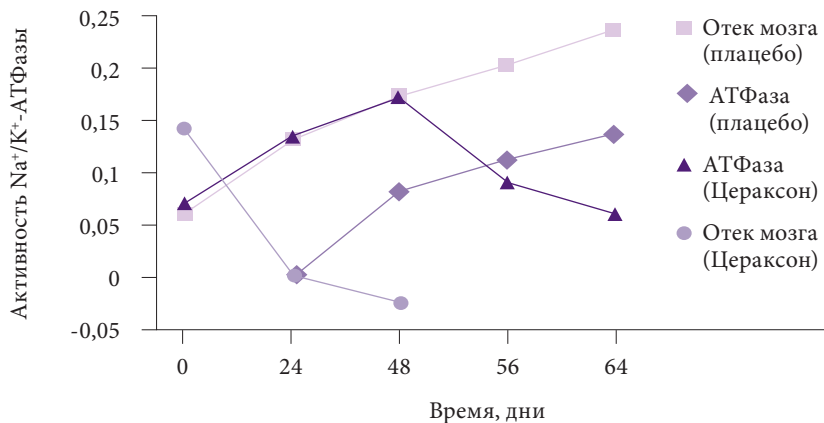
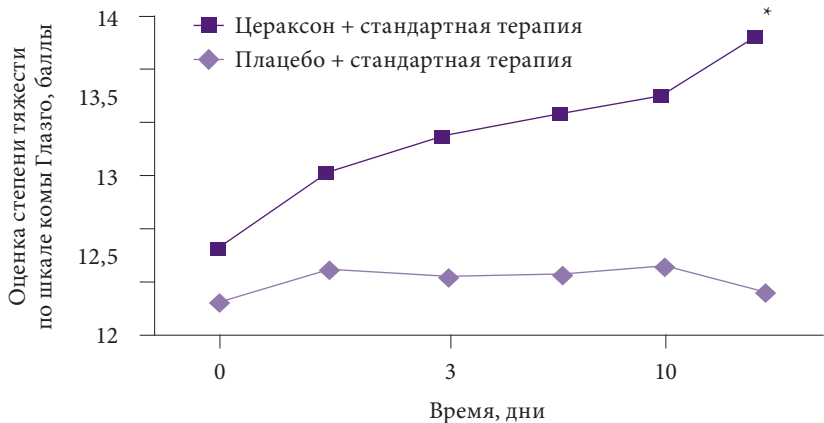


Рис. 2. Влияние Цераксона на изменение активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы и выраженность отека мозга



\*  $p = 0,05$  – между группами сравнения,  $p = 0,001$  – группа Цераксона

Рис. 3. Эффективность Цераксона у больных с острым ишемическим инсультом при назначении в первые дни заболевания

крытом контролируемом проспективном исследовании принял участие 141 пациент (средний возраст 62,7 лет) с первичным ишемическим инсультом, развившимся не позднее чем за 12 часов до включения в исследование. В схему лечения пациентов основной группы ( $n = 89$ ) входил цитиколин (Цераксон) внутривенно и внутрь. У пациентов были исследованы динамика неврологических симптомов с использованием Скандинавской шкалы инсульта и функциональный исход заболевания по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. К моменту выписки из стационара (21–24-е сутки заболевания) достоверно более полное восстановление отмечено в основной группе ( $p < 0,05$ ). Эффективность цитиколина была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов в возрасте до

70 лет, а также при назначении препарата в первые часы заболевания.

По мнению профессора А.И. Федина, перспективным при ишемии мозга является комплексное терапевтическое воздействие с применением препаратов, обладающих как энергокорректирующим, противогипоксическим, антиоксидантным, так и центральным холиномиметическим, то есть нейротрансмиттерным, действием. Примером подобной комплексной терапии является одновременное назначение цитиколина (Цераксона) и Актовегина. Оба препарата хорошо известны неврологам, поскольку давно и успешно применяются.

Важнейшими компонентами Актовегина являются инозитолфосфолигосахариды (ИФО) – активные компоненты, которые облегчают поступление глюкозы в клетку. Актовегин наряду с антигипоксическим, антиоксидантным и комплексным метаболическим действием оказывает инсулиноподобное действие (увеличение переноса и потребления глюкозы), поскольку ИФО Актовегина активируют транспортные белки глюкозы. Микроэлементы, входящие в состав Актовегина, усиливают работу внутриклеточных ферментных систем, стимулируют синтетические процессы внутри клетки. Аминокислоты и нуклеозиды участвуют в синтезе белка, в том числе гликопептидов клеточной стенки. Электролиты поддерживают клеточный гомеостаз и активные транспортные механизмы: участвуют в регуляции градиента ионов на мембране и регулируют клеточный объем. В результате анаболических реакций усиливается митотическая активность и процессы миграции и дифференцировки клеток (кератиноцитов, фибробластов, макрофагов), повышается способность ткани к выживанию. Обеспечивая дополнительный приток энергетических субстратов, Актовегин способствует переводу анаэробного гликолиза в аэробный, увеличивающий количество АТФ в 18 раз. Дополнительный синтез этих молекул обеспечивает более полное действие Актовегина на всех этапах.

Безопасность и эффективность комбинированной терапии Цераксон и Актовегином у больных в остром периоде ишемического инсульта были подтверждены в отечественном исследовании<sup>2</sup>. К 10-м суткам с момента развития инсульта было выявлено достоверно более выраженное восстановление неврологических функций по шкале тяжести инсульта NIHSS ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов, получавших Актовегин и Цераксон. Подобные различия сохранялись и на 30-е сутки заболевания. В этой же группе было выявлено наибольшее число пациентов с полной функциональной независимостью ( $p = 0,01$ ) по сравнению

<sup>2</sup> Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А., Шетова И.М., Анисимов К.В. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2010. № 9. С. 13–17.





## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

с контрольной группой. Средний балл по индексу Бартел на 30-е сутки был наиболее высоким в группе комбинированного лечения ( $94,6 \pm 6,2$ ;  $p = 0,007$ ) в сравнении с контрольной группой. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию Актовегином и Цераксоном, выявлена также тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике на 5-е сутки.

### Нейропротекция в остром периоде ишемического инсульта

**И**шемический инсульт, доля которого в структуре всех видов инсульта составляет 80%, является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире. К.м.н. Д.В. СЕРГЕЕВ (Научный центр неврологии РАМН) напомнил о том, что патогенетическое лечение ишемического инсульта включает два направления: реперфузию и нейропротекцию. Реканализация тромба осуществляется путем системной или внутриартериальной тромболитической терапии или хирургическим удалением тромба (эндоваскулярная экстракция или иссечение).

Главная цель нейропротекции (как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения) – препятствовать, прервать или замедлить последовательность повреждающих биохимических процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение ткани мозга. На сегодняшний день известны препараты, которые воздействуют практически на все звенья ишемического каскада: блокаторы Са и Na-каналов, «мусорщики» свободных радикалов, противовоспалительные антагонисты глутаматных рецепторов и др. Однако ни один препарат не подтвердил свою эффективность в клинических исследованиях 3-й фазы. Неудачи в клинических испытаниях связаны с ошибками в дизайне исследований (длительный интервал до введения, малый размер выборки, недостаточная доза препаратов), гетерогенным характером инсульта у пациентов, их пожилым возрастом и наличием сопутствующих заболеваний. По мнению Д.В. Сергеева, исправить ситуацию позволит использование более адекватных доклинических моделей, применение комбинированной терапии (тромболитис + нейропротекция), а также более глубокое изучение механизмов действия нейропротекторов.

Д.В. Сергеев проанализировал опыт применения наиболее изученного вещества с нейропротективными свойствами – цитиколина (препарат Цераксон). Цераксон применяется на протяжении уже более 30 лет, он изучался с участием более 11000 человек,

В заключение профессор А.И. Федин еще раз обратил внимание участников симпозиума на то, что нейропротекция в остром периоде инсульта является фундаментом последующих биологических процессов – нейропластичности и нейрорепарации. Однако патогенетическая интенсивная фармакотерапия при инсульте эффективна при раннем комплексном воздействии на различные этапы ишемического каскада и гипоксии мозга.



К.м.н. Д.В. Сергеев

в том числе пациентов старшего и пожилого возраста. Цитиколин (Цераксон) – природный эндогенный мононуклеотид (цитидин-5-дифосфохолин), участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки. Цитиколин усиливает образование ацетилхолина и уменьшает накопление свободных жирных кислот в ишемизированных тканях.

Метаанализ 4 рандомизированных исследований (всего 1372 пациента, 789 – в группе цитиколина, 583 – в группе плацебо) показал, что терапия Цераксоном, начатая в течение первых суток после появления первых симптомов инсульта, увеличивает вероятность полного выздоровления<sup>3</sup>. Полное восстановление через 3 месяца отмечено у 25,2% пациентов, принимавших цитиколин, и лишь у 20,2% пациентов, принимавших плацебо. Эффект Цераксона является дозозависимым. Цитиколин назначался внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 недель. Наибольшую эффективность продемонстрировала доза 2000 мг/сут, при назначении этой дозы полное восстановление к концу 3-го месяца отмечено у 27,9% пациентов. При этом отмечено, что препарат более эффективен у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями (оценка по шкале NIHSS  $\geq 8$ ).

Неврология

<sup>3</sup> Davalos A., Castillo J., Alvarez-Saben J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 2850–2857.

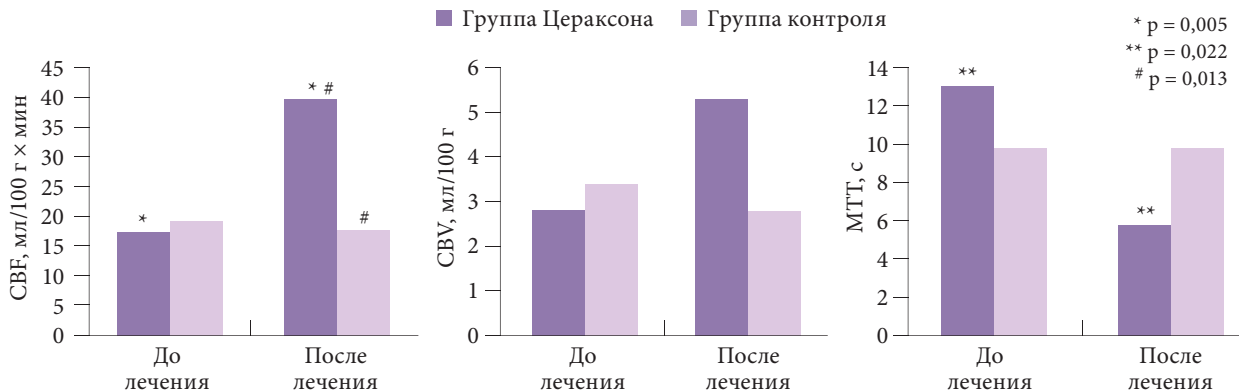


Рис. 4. Изменение мозгового кровотока (CBF), объема мозгового кровотока (CBV), среднего времени прохождения контрастного вещества (MTT) на фоне терапии Цераксоном

Другой метаанализ (1963 пациента, 1119 – в группе Цераксона, 844 – в группе плацебо) показал, что терапия Цераксоном обеспечивает благоприятный эффект и абсолютное снижение показателя инвалидизации и смертности на 10–12%<sup>4</sup>. Суммарный показатель смертности и инвалидизации в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно).

Д.В. Сергеев познакомил участников симпозиума с результатами нового международного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования «Цитиколин в лечении острого ишемического инсульта» (International citicoline trial on acute stroke, ICTUS)<sup>5</sup>. В нем приняли участие 2298 пациентов с острым ишемическим инсультом из Испании, Португалии и Германии (1148 пациентов получали цитиколин и 1150 – плацебо). Особенности исследования были: высокий средний возраст пациентов (73 года), тяжесть состояния (15 баллов по NIHSS), высокая частота тромболизиса (46,3%) и то, что некомплаентные пациенты не исключались из исследования. В ходе исследования оценивалась безопасность и эффективность цитиколина в дозе 2 г/сут в/в с последующим приемом внутрь в течение 6 недель у пациентов, которым лечение было начато в течение первых 24 ч от развития заболевания. Анализ по подгруппам показал, что цитиколин эффективен у пациентов старше 70 лет ( $p=0,001$ ), при инсульте умеренной тяжести (NIHSS < 14 баллов,  $p=0,021$ ), у пациентов, которым не проводился тромболизис ( $p=0,041$ ). «Исследование ICTUS продемонстрировало эффективность и безопасность цитиколина, который не увеличивает частоту нежелательных явлений при одновременном назначении с тромболизисом,

при лечении острого ишемического инсульта», – подчеркнул Д.В. Сергеев.

Таким образом, международный опыт применения свидетельствует о том, что Цераксон – эффективный нейропротекторный препарат с наиболее полной доказательной базой. Дополнительными преимуществами назначения Цераксона можно считать фармакоэкономическую выгоду – снижение стоимости лечения в стационаре на 100 евро при более высокой эффективности и возможности применения при геморрагическом инсульте (цитиколин безопасен у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями).

Д.В. Сергеев привел результаты собственного исследования<sup>6</sup>, в рамках которого проводилось клиническое обследование и оценка перфузии с помощью компьютерной томографии (КТ) для определения эффективности терапии Цераксоном в остром периоде полушарного ишемического инсульта. В исследовании приняли участие 50 пациентов (средний возраст составил 60,9 лет) с полушарным ишемическим инсультом, развившимся не позднее последних 24 часов. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу-возрастным характеристикам и степени тяжести инсульта. В первой группе ( $n=25$ ) пациентам была назначена стандартная терапия (антиагреганты, гемодилюция, лечение сопутствующих заболеваний, ЛФК). Во второй группе ( $n=25$ ) помимо базисной терапии пациенты получали Цераксон 1 г 2 р/сут. Применение Цераксона в течение первых 10 суток ишемического инсульта сопровождалось значимым уменьшением выраженности неврологического дефицита.

В ходе исследования было установлено, что лечение Цераксоном, начатое в первые 24 часа от начала заболевания, способствует восстановлению мозгового

<sup>4</sup> Saver J.L., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 353.

<sup>5</sup> Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9839. P. 349–357.

<sup>6</sup> Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 6. С. 31–37.

Неврология



## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбре) и его нормализации при сравнении с интактным полушарием (рис. 4). Было получено инструментальное количественное подтверждение нейротекторного эффекта Цераксона в отношении потенциально жизнеспособной ткани головного мозга в условиях ишемии, а также благоприятного влияния Цераксона на перфузию в условиях ишемии. Это свидетельствует о том, что Цераксон способствует эффективной и безопасной спонтанной реперфузии за пределами «терапевтического окна» и улучшению клинического исхода заболевания.

В заключение Д.М. Сергеев еще раз подчеркнул, что лечение Цераксоном наиболее эффективно в максимально короткие сроки от начала инсульта. Это обусловлено преимущественным воздействием препарата на зону обратимой ишемии. Учитывая безопасность применения цитиколина в первые часы умеренного и тяжелого геморрагического инсульта, препарат может вводиться уже на догоспитальном этапе в отсутствие данных нейровизуализации. Рекомендуемая доза препарата – 2000 мг/сут в/в. Длительность последующего лечения должна составлять не менее 6 недель.

### Возможности профилактики и лечения постинсультных когнитивных расстройств

На еще один важный аспект проблемы ишемического инсульта – развитие постинсультных нейропсихологических нарушений – обратил внимание участников симпозиума д.м.н., профессор О.С. ЛЕВИН (кафедра неврологии РМАПО). Среди них можно выделить когнитивные, аффективные и психотические нарушения. Актуальность проблемы подтверждает тот факт, что когнитивный и двигательный дефициты взаимообусловлены. Сосудистые нарушения могут ускорить развитие дегенеративного процесса у пациента с инсультом, в свою очередь, когнитивный дефицит замедляет реабилитацию двигательного дефицита после инсульта. Кроме того, постинсультные когнитивные нарушения являются предиктором неблагоприятного функционального исхода ишемического инсульта и негативно влияют на повседневную активность и качество жизни больных. Оценка по шкале Рэнкина через 6 месяцев обратно коррелирует:

- с общей оценкой когнитивных функций по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE);
- с отставленным воспроизведением в тесте на слухоречевую память;
- с логической памятью;
- с показателями теста «Собирание кубиков».

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом. Среди них выделяют ранние (выявляются в первые 3 месяца после инсульта) и поздние (диагностируются в период продолжительностью до года после инсульта). По степени и распространенности когнитивного дефицита можно выделить три варианта постинсультных когнитивных нарушений:

- фокальные (монофункциональные) когнитивные нарушения, как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возмож-



Профессор О.С. Левин

на та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранных когнитивных функций;

- множественные когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство);
- множественные когнитивные нарушения, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или иного очагового неврологического дефицита) и, соответственно, позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция).

В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт. Распространенность деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26%. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта. Более легкий когнитивный дефект после инсульта часто имеет тенденцию к восстановлению. Так, нарушения памяти в отсутствие деменции отмечаются у 23–55% больных в первые 3 месяца после инсульта, тогда как к концу первого года их распространенность снижается до 11–31%.

Неврология





Таблица 1. Постинсультная деменция как многофакторное состояние

Группы факторов	Факторы
Демографические и преморбидные характеристики	Пожилый возраст (> 75 лет) Низкие социально-экономический статус и уровень образования Преморбидные когнитивные нарушения
Характеристики инсульта	Повторный инсульт Поражение левого полушария Стратегическая локализация Множественное двустороннее поражение
Дополнительная церебральная патология	Диффузное поражение белого вещества Субклинические инфаркты Диффузная атрофия Атрофия гиппокампа
Сопутствующие состояния	Артериальная гипертония Сахарный диабет Гиперлипидемия Постуральная гипотензия Заболевания сердца (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность)

Риск развития когнитивных нарушений после инсульта зависит от большого числа факторов, таких как возраст, низкий уровень образования, когнитивные нарушения до инсульта, артериальная гипертония, сопутствующие соматические заболевания, сердечно-сосудистые нарушения, дополнительные повреждения мозга по данным нейровизуализации (табл. 1). Частота и тяжесть ПИКН зависят от тяжести инсульта, обширности и локализации поражения мозга, а также увеличиваются при повторных инсультах.

Повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется, по крайней мере, в течение нескольких лет после инсульта. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составляла 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48%. В 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции. Это может быть связано с повторными ишемическими эпизодами, нарастанием микроваскулярных расстройств или нейродегенеративным заболеванием.

Как следует выявлять когнитивные нарушения у пациентов, перенесших инсульт? По мнению профессора О.С. Левина, В. Хачинский предложил наилучший подход к диагностике, который включает 5- и 30-минутный протоколы исследования. Исследование по 5-минутному протоколу (запоминание 5 слов, ориентация, фонетическая речевая активность) дает возможность выявить наличие когнитивных нарушений у пациента. Более подробный 30-минутный протокол (семантическая и фонетическая речевая активность, кодирование, заучивание, нейропсихиатрическое исследование и исследование по шкале MMSE) позволяет сделать вывод о профиле и степени когнитивного

дефицита. В последние годы большой популярностью стала пользоваться Монреальская когнитивная шкала. Профессор О.С. Левин призвал применять ее с осторожностью в связи с тем, что она не позволяет выявить степень тяжести когнитивного дефицита и, в отличие от MMSE, обладает очень низкой специфичностью.

Что касается базисного лечения постинсультных когнитивных нарушений, то оно должно включать в себя предупреждение дальнейшего повреждения мозга, коррекцию сопутствующих сердечно-сосудистых и иных заболеваний. Важно помнить о необходимости назначения средств, усиливающих когнитивные функции, и отмены или минимизации доз средств, потенциально ухудшающих когнитивные функции, прежде всего обладающих холинолитическим или выраженным седативным действием. С целью нейропсихологической реабилитации применяют приемы, направленные на упражнение или «шунтирование» дефектной функции.

Для улучшения когнитивных функций в клинической практике применяют большое количество препаратов с различным механизмом действия. Это препараты, воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы; препараты с нейротрофическим действием, препараты с нейрометаболическим действием; препараты с вазоактивным действием. Среди препаратов нейрометаболического профиля профессор О.С. Левин выделил Актовегин, обладающий выраженными нейропротективными свойствами. Кроме того, Актовегин обладает:

- антигипоксическим действием (улучшает транспорт глюкозы и кислорода, предотвращает развитие ацидоза внутри клетки, увеличивает синтез АТФ);
- антиоксидантным действием (увеличивает активность супероксиддисмутазы, нейтрализует активные формы кислорода);
- комплексным метаболическим действием (улучшает работу внутриклеточных ферментных систем, опосредованно способствует увеличению белоксинтезирующей функции клеток, обладает иммуномодулирующим действием).

В настоящее время проводится 12-месячное исследование возможностей терапии Актовегином в отношении предотвращения развития когнитивных нарушений после инсульта – исследование ARTEMIDA (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-blind Actovegin). Как подчеркнул профессор О.С. Левин, исследователи поставили задачи доказать эффективность и безопасность применения Актовегина у пациентов с ПИКН, оценить влияние Актовегина на течение заболевания (улучшение когнитивных функций), способность препарата предотвращать развитие постинсультной деменции, а также улучшать другие исходы инсульта, помимо когнитивных расстройств.



## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

### Роль антитромботической терапии в профилактике ишемического инсульта

По данным системы здравоохранения США, инсульт является одной из основных причин смерти населения (после кардиологических заболеваний и рака), а также занимает первое место среди причин инвалидизации населения: от 15 до 30% больных остаются инвалидами после перенесенного инсульта. К.м.н. А.Л. КОМАРОВ (ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития России) отметил, что наиболее распространенными причинами инсульта являются кардиоэмболия (30,2%), окклюзия мелких артерий (лакунарный инсульт, 25,8%), атеросклероз крупных артерий (15,3%) и др. Кардиоэмболический инсульт характеризуется обширной зоной поражения, имеет более тяжелое течение и чаще приводит к летальному исходу по сравнению с атеротромботическим и лакунарным инсультами. Около 30% всех инсультов во взрослой популяции обусловлено фибрилляцией предсердий – разновидностью аритмий, которые являются самыми частыми причинами кардиоэмболического инсульта.

В 2012 г. были обновлены международные рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. А.Л. Комаров прокомментировал ключевые нововведения. Так, изменился подход к стратификации риска тромбоэмболии. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) для оценки риска тромбоэмболии рекомендует использовать модифицированную шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 2, 3). Главное отличие заключается в том, что назначение антитромботической терапии рекомендуется больным с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 (за исключением женщин моложе 65 лет с изолированной ФП). Для оценки риска развития кровотечений рекомендуется использовать прежнюю шкалу HAS-BLED (табл. 4). Однако высокий риск кровотечений, определяемый по данной шкале, не является основанием для отказа от лечения. Шкала HAS-BLED, прежде всего, необходима для правильной оценки и возможной коррекции факторов риска кровотечений (например, артериальной гипертензии, лекарственных взаимодействий), а также для выбора оптимального антитромботического препарата.

По данным европейских исследований, частота развития крупных кровотечений одинакова при использовании пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов, поэтому, согласно рекомендациям ESC 2012, назначение антиагрегантов может быть рассмотрено только при отказе больного принимать любой пероральный антикоагулянт. Больным с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 рекомендуется принимать пероральный антикоагулянт, у больных с количеством баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 назначение пероральных



К.м.н. А.Л. Комаров

антикоагулянтов следует рассмотреть, принимая во внимание риск геморрагий и предпочтения больного. Известно, что риск развития кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП снижается на 20% при использовании антиагреганта ацетилсалициловой кислоты (АСК) и на 68% – при использовании перорального антикоагулянта варфарина (антагониста витамина К, АВК). А.Л. Комаров проанализировал преимущества и недостатки пероральных антикоагулянтов (табл. 5): варфарина, прямого ингибитора тромбина (дабигатран) и ингибитора Ха (ривароксабан, аписксабан).

А.Л. Комаров напомнил о том, что варфарин остается стандартом антитромботической терапии при фибрилляции предсердий на протяжении 20 лет. Препарат демонстрирует высокую эффективность (снижение риска инсульта на 68%) и относительную безопасность (частота серьезных кровотечений – около 1,4% в год против 1% на фоне приема АСК/плацебо), которая определяется хорошо разработанным лабораторным методом контроля – определением международного нормализационного отношения (МНО) (терапевтический диапазон 2–3 в отсутствие поражения клапанов сердца).

Варфарин (при правильном контроле МНО) и дабигатран обладают сравнимой эффективностью, что было показано в группах больных, сформированных по уровню TTR (time in therapeutic range – время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне) в исследовании RELY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy – Рандомизированная оценка результатов длительной терапии антикоагулянтами). Авторами также были сделаны выводы о нецелесообразности рутинной замены варфарина на новые пероральные антикоагулянты у больных с отсутствием проблем при приеме варфарина. Это положение было подтверждено в постмаркетинговом исследовании безопасности дабигатрана, которое показало,

Неврология



Таблица 2. Шкала оценки риска тромбозмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)

Расшифровка аббревиатуры	Фактор риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction)	1
H	Артериальная гипертония (Hypertension)	1
A <sub>2</sub>	Возраст ≥ 75 лет (Age)	2
D	Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S <sub>2</sub>	Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбозмболия в анамнезе (Stroke or TIA or thromboembolism)	2
V	Сосудистые заболевания (Vascular disease)	1
A	Возраст 65–74 года (Age)	1
Sc	Женский пол (Sex category)	1

что у части больных развитие кровотечений было хронологически связано со сменой антикоагулянта (заменой варфарина на дабигатран). Однако при невозможности достижения или поддержания терапевтического уровня МНО на лечении варфарином назначение новых пероральных антикоагулянтов необходимо.

Результаты систематизированного метаанализа эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов при ФП нашли отражение в рекомендациях Американской коллегии врачей – специалистов по заболеваниям грудной клетки (ACCP, American College of Chest Physicians) 2012 и ESC 2010–2012. Так, больным с ФП и сопутствующей стабилизированной ишемической болезнью сердца предлагается назначение монотерапии антагонистом витамина К (варфарином). Больным с ФП в течение года после эпизода острого коронарного синдрома предлагается назначение антагониста витамина К в комбинации с АСК или клопидогрелом (при отсутствии процедуры чрескожного коронарного вмешательства). Больным с ФП после процедуры чрескожного коронарного вмешательства предлагается назначение тройной терапии, включающей антагонисты витамина К, АСК и клопидогрел (продолжительность зависит от типа стента, риска кровотечений и наличия острого коронарного синдрома).

Отдельно в рекомендациях 2012 г. рассматривается вопрос об обеспечении целевого уровня МНО на фоне приема варфарина.

А.Л. Комаров рассказал о преимуществах использования для подбора дозы варфарина усовершенствованного алгоритма В.Ф. Gage и соавт. (приведен на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org))<sup>7</sup>. Подобный фармакогенетический алгоритм учитывает факторы, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику варфарина: возраст, сопутствующие заболевания, пищевой рацион, лекарственные взаимодействия, а также генетические факторы. Фармакогенетический и стандартный подход к подбору дозы варфарина у больных, нуждающихся в длительной терапии антагонистами витамина К, сравнялся в проекте ВАРФАГЕН. Выяснилось, что расчет дозы на основании формулы В.Ф. Gage сопровождается значительно меньшим разбросом МНО, чем стандартный подход, предполагающий назначение дозы варфарина 5 мг/сут. Таким образом, подбор дозы варфарина на основании генотипирования по сравнению со стандартным алгоритмом способствует уменьшению количества дней, требующихся для подбора индивидуальной дозы варфарина, а также снижению числа неблагоприятных событий (комбинации всех кровотечений и эпизодов повышения МНО > 4,0) за первый месяц терапии.

Следует также помнить о том, что до достижения стабильного уровня МНО необходимо проверять уровень МНО каждые 1–2 дня, при стабильном МНО – 1 раз в 4–6 недель. Более частый контроль МНО необходим в начале лечения у пожилых пациентов, при соматической отягощенности (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и т.д.), при изменении пищевого рациона, сопутствующей терапии, при высоком риске кровотечений и т.д. Снизить частоту тромбозмболии, риск смерти, кровотечений позволяет патронаж больных (наблюдение в коагуляционных клиниках/кабинетах, обучение самоконтролю МНО).

Таблица 3. Частота ишемического инсульта в год в зависимости от числа баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

<sup>7</sup> Gage B.F., Eby C., Johnson J.A. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2008. Vol. 84. P. 326–331.





## Сателлитный симпозиум компании Nycomed: a Takeda Company

Таким образом, при выборе препарата для первичной антитромботической профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий следует учитывать факторы риска, переносимость, стоимость лечения, предпочтения больного, потенциальные лекарственные взаимодействия, а также другие клинические показатели.

А.Л. Комаров остановился также на принципах антиагрегантной терапии, подчеркнув, что АСК – единственный антиагрегант с доказанной эффективностью в остром периоде ишемического инсульта / транзиторной ишемической атаки (ИИ/ТИА). У больных с ИИ/ТИА рекомендовано раннее (в первые 48 часов) назначение АСК в начальной дозе 150–325 мг. В дальнейшем поддерживающая доза АСК должна быть уменьшена для снижения риска кровотечений. Нельзя забывать, что применение АСК сопровождается такими побочными эффектами, как внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Минимальной дозой АСК, продемонстрировавшей эффективность при вторичной профилактике ИИ/ТИА, является 50 мг/сут. Доказано, что эффективность низких и более высоких доз АСК одинакова, но низкие дозы являются более безопасными. Рутинное увеличение дозы АСК в случае возникновения ИИ/ТИА у больного, исходно получавшего данный препарат, не рекомендовано.

А.Л. Комаров также затронул вопрос двойной антитромбоцитарной терапии при вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. По рекомендациям Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) / Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) 2010 г. всем больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ/ТИА, рекомен-

Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED (риск высокий при сумме баллов ≥ 3)

Расшифровка аббревиатуры	Фактор риска	Баллы
H	Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.) (Hypertension)	1
A	Нарушенная функция печени или почек (по баллу) (Abnormal renal/liver function)	1 или 2
S	Инсульт в анамнезе (Stroke)	1
B	Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению (Bleeding history or predisposition)	1
L	Нестабильность МНО (< 60% в терапевтическом диапазоне) (Labile INR)	1
E	Возраст > 65 лет (Elderly)	1
D	Прием лекарств, повышающих риск кровотечения, или злоупотребление алкоголем (по баллу) (Drugs/alcohol concomitantly)	1 или 2

дуется назначение антиагрегантов. Допустимым является применение следующих препаратов: АСК, АСК в сочетании с дипиридамом SR (25/200 мг 2 раза в сутки) и клопидогрелом (75 мг/сут). У большинства больных, перенесших некардиоэмболический инсульт / ТИА, рекомендуется избегать комбинации АСК и клопидогрела, за исключением случаев, когда такая терапия абсолютно показана (недавний эпизод острого коронарного синдрома или выполненное чрескожное коронарное вмешательство). Назначение

Таблица 5. Преимущества и недостатки различных пероральных антикоагулянтов

Пероральные антикоагулянты	Преимущества	Недостатки
Антагонисты витамина К (варфарин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Универсальность показаний (неклапанная ФП, пороки сердца, протезы клапанов, ИБС и т.д.)</li> <li>Возможность лабораторного контроля</li> <li>Большой опыт использования</li> <li>Наличие антидота</li> <li>Возможность назначения при хронической почечной недостаточности (ХПН)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Узкое терапевтическое окно</li> </ul>
Новые пероральные антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> <li>Как минимум сопоставимая с варфарином эффективность</li> <li>Лучший профиль безопасности (по крайней мере в отношении внутричерепных геморрагий)</li> <li>Короткий период полувыведения (быстрое прекращение действия)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Опасность пропуска даже одной дозы</li> <li>Небольшой опыт использования вне контролируемых испытаний (в том числе у тяжелых больных с множественными сопутствующими заболеваниями)</li> <li>Нельзя назначать при ХПН</li> <li>Отсутствие антидота</li> <li>Не разработан лабораторный контроль</li> <li>Отсутствие коррекции дозы у конкретного больного</li> <li>Отсутствие данных об эффективности/безопасности при сопутствующей ИБС</li> </ul>



## II Национальный конгресс «Кардионеврология»

комбинации АСК и клопидогрела показано при стенировании магистральных артерий головы (оптимальная продолжительность такого лечения не определена). При невозможности назначения двойной антиромбоцитарной терапии предпочтительным является выполнение каротидной эндартерэктомии. Дополнительное назначение клопидогрела к терапии

**Заключение**

В рамках симпозиума обсуждались наиболее актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения ишемического инсульта и его последствий.

Профессор А.И. Федин подробно рассмотрел патобиохимические реакции, которые развиваются при остром инсульте, и подчеркнул, что каждый этап ишемического каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия, и чем раньше прерывается каскад, тем большего эффекта можно ожидать от терапии. По мнению профессора А.И. Фебина, перспективным при ишемии мозга является комплексное нейропротекторное воздействие препаратами, которые оказывают как энергокорректирующее, противогипоксическое, антиоксидантное, так и центральное холиномиметическое действие. Примером подобной комплексной терапии является одновременное назначение Цераксона и Актовегина. Эффективность подобной комбинированной терапии подтверждена в отечественных и зарубежных исследованиях. В целом комплексный подход к лечению инсульта позволяет сохранить и морфологическую целостность, и функциональную активность клеток мозга, что в конечном итоге обеспечивает снижение инвалидизации при тяжелых ишемических церебральных поражениях.

К.м.н. Д.В. Сергеев более подробно проанализировал опыт применения Цераксона – эффективного препарата с нейропротекторным эффектом с наиболее полной доказательной базой. Зарубежные метаанализы показали, что терапия Цераксоном, начатая в течение первых суток после появления первых симптомов инсульта, увеличивает вероятность полного выздоровления и обеспечивает благоприятный эффект и абсолютное снижение показателя инвалидизации и смертности на 10–12%. Новое исследование эффективности и безопасности Цераксона ICTUS продемонстрировало, что препарат не увеличивает частоту нежелательных явлений при одновременном назначении с тромболитисом и эффективен у пациентов с ишемическим инсультом средней степени тяжести и не получающих тромболитис. Лечение Цераксоном наиболее эффективно в максимально короткие сроки от начала инсульта. Это обусловлено его преимущественным воздействием на зону обратимой ишемии. Учитывая

АСК у больных, подвергнутых каротидной эндартерэктомии, не требуется. Индивидуальный выбор антиромбоцитарного препарата для вторичной профилактики ИИ/ТИА должен основываться на оценке факторов риска и клинических характеристиках конкретного больного, а также стоимости и переносимости назначенного лечения.

безопасность применения цитиколина в первые часы умеренного и тяжелого геморрагического инсульта, препарат может вводиться уже на догоспитальном этапе в отсутствие данных нейровизуализации. Рекомендуемая доза препарата – 2000 мг/сут в/в. Длительность последующего лечения должна составлять не менее 6 недель.

Профессор О.С. Левин обратил внимание участников симпозиума на взаимосвязь когнитивных и двигательных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. Сосудистые нарушения могут ускорить развитие дегенеративного процесса у пациента с инсультом, в свою очередь, когнитивный дефицит замедляет реабилитацию и регресс двигательного дефицита после инсульта. Профессор О.С. Левин рассмотрел вопросы диагностики и лечения постинсультных когнитивных нарушений. Для улучшения когнитивных функций в клинической практике применяют большое количество препаратов с различным механизмом действия. Среди препаратов нейрометаболического профиля профессор О.С. Левин выделил Актовегин, обладающий выраженными нейропротекторными свойствами. В настоящее время проводится исследование возможностей использования Актовегина с целью предотвращения развития когнитивных нарушений после инсульта – ARTEMIDA. Исследователи поставили задачи доказать эффективность и безопасность применения Актовегина у пациентов с ПИКН, оценить влияние Актовегина на течение заболевания (улучшение когнитивных функций), его способность предотвращать развитие постинсультной деменции, а также улучшать другие исходы инсульта, помимо когнитивных расстройств.

К.м.н. А.Л. Комаров остановился на проблеме кардиоэмболического инсульта, который характеризуется обширной зоной поражения, имеет более тяжелое течение и чаще приводит к летальному исходу по сравнению с атеротромботическим и лакунарным инсультами. Он подробно рассмотрел обновленные в 2012 г. международные рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, наличие которой в разы увеличивает риск развития кардиоэмболического инсульта, а также проанализировал принципы проведения антиромботической первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. \*



Медицинский форум

# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

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

**Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:**

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

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

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.

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

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

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

Дата выпуска рекламы: январь 2013.





# Литература

**Ал.Б. ДАНИЛОВ**

**Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома**

1. Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов. М.: Медпресс, 2009. 304 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 198 с.
3. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. Избранные лекции по неврологии / под ред. В.Л. Голубева. М., 2006. С. 203–223.
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012. С. 22–37.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Consilium Medicum. 2005. Т. 1. № 6. С. 547–555.
6. Парфенов В.А., Батышева Т.Т. Боли в спине: особенности патогенеза, диагностики и лечения // www.health-ua.com.
7. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. и др. Опыт применения Кетонала дуо в комплексной терапии острого болевого синдрома у больных с люмбальными дорсопатиями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 1. С. 82–84.
8. Кетонал ДУО: инструкция по применению // Справочник Видаль. www.vidal.ru/poisk\_preparatov/ketonal-duo.htm.
9. Lange R., Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache // Drugs Exp. Clin. Res. 1995. Vol. 21. № 3. P. 89–96.
10. Zippel H., Wagenitz A. Multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain // Clin. Drug. Investig. 2007. Vol. 27. № 8. P. 533–543.
11. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 4. С. 83–88.
12. Aubrun F., Langeron O., Heitz D. et al. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery // Acta Anaesthesiol. Scand. 2000. Vol. 44. № 8. P. 934–939.
13. Johkio I.A., Siddiqui K.A., Waraich T. et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions // J. Pak. Med. Assoc. 1998. Vol. 48. № 12. P. 373–376.
14. Calin A., Bennett R.M., Sukhupunyaraksa S. et al. Double-blind, multicentre parallel trial of ketoprofen and ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 1977. Vol. 4. № 2. P. 153–157.
15. Hébert R., Lindsay J., Verrault R. et al. Vascular dementia: Incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging // Stroke. 2000. Vol. 31. № 7. P. 1487–1493.
16. Knopman D., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a community-based autopsy study // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. P. 569–576.
17. Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of «vascular dementia»: a critical update // J. Neurol. Sci. 2008. Vol. 270. P. 1–12.
18. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
19. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с
20. Калын Я.Б. Эпидемиология болезни Альцгеймера: сравнительный анализ эпидемиологических данных // Материалы III научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты психического здоровья пожилого человека». М., 2011.
21. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci. 2002. Vol. 203–204. P. 23–27.
22. Gorelick Ph.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
23. Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E. et al. Cerebral blood flow in dementia // Arch. Neurol. 1975. Vol. 32. № 9. P. 632–637.
24. Wetterling T., Kanitz R.D., Borgis K.J. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN) // Stroke. 1996. Vol. 27. № 1. P. 30–36.
25. Gold G., Giannakopoulos P., Montes-Paixao J.C. et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia // Neurology. 1997. Vol. 49. № 3. P. 690–694.
26. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology. 1993. Vol. 43. № 2. P. 250–260.
27. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 10. P. 1236–1248.
28. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy // Circulation. 2005. Vol. 112. № 11. P. 1644–1650.
29. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis // Stroke. 2004. Vol. 35. № 12. P. 2902–2909.
30. McGuinness B., O'Hare J., Craig D. et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia' // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2013. Vol. 28. № 2. P. 119–126.
31. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // Stroke. 2008. Vol. 39. № 5. P. 1647–1652.
32. Рекомендации по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI), 2008 // www.eso-stroke.org/pdf/ESO08\_Guidelines\_Russian.pdf.

**А.Н. БОГОЛЕПОВА**

**Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции**

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2112–2117.
2. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology. 2000. Vol. 54. № 11. Suppl. 5. P. 10–15.



# Литература

21. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акиинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 2. С. 1–8.
22. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // Stroke. 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
23. Wilcock G., Möbius H.J., Stöfler A. A double-blind placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // Int. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
24. Areosa S.A., Sherriff F., McShane R. Memantine for dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 3. CD003154.
25. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Боголепова А.Н., Катунина Е.А. Оценка эффективности терапии акиинолом мемантином больных с сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 1. С. 15–20.
26. Любов Е.Б. Научно-доказательный подход к выбору тактики ведения больных с деменцией // Материалы III научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты психического здоровья пожилого человека» М., 2011.
27. Jones R.W., Bayer A., Inglis F. et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2007. Vol. 22. № 3. P. 258–262.
28. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б. и др. Эффективность, безопасность и переносимость одноразового приема Акиинола мемантина в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 35–39.
8. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. 256 с.
9. Крылов В.В., Гринь А.А. О грыжах межпозвоночных дисков и результатах лечения больных с этой патологией // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 5–10.
10. Яхно Н.Н. Боль: руководство для студентов и врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 312 с.
11. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. № 7. P. 478–491.
12. Dagenais S., Caro J., Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally // Spine J. 2008. Vol. 8. № 1. P. 8–20.
13. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996. 345 с.
14. Caldwell B., Aldington S., Weatherall M. et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis // J. R. Soc. Med. 2006. Vol. 99. № 3. P. 132–140.
15. Stabler S.P. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 2. P. 149–160.
16. 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.
17. Chiu C.K., Low T.H., Tey Y.S. et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial // Singapore Med. J. 2011. Vol. 52. № 12. P. 868–873.
18. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Камчатнов П.П. и др. Результаты изучения эффективности применения комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и витаминов группы В у пациентов с острой болью в нижней части спины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 8. С. 67–71.
19. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 10. С. 30–36.

**П.Р. КАМЧАТНОВ, Е.А. ТРУБЕЦКАЯ, Х.Я. УМАРОВА**  
**Поясничная боль – проблемы диагностики и повышения эффективности терапии**

1. Hall H., McIntosh G. Low back pain (acute) // Clin. Evid. (Online). 2008. Vol. 2008. P. 1102–1108.
2. Le T.K., Kim T., Montejano L.B. et al. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis // J. Pain Res. 2012. Vol. 5. P. 23–30.
3. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 1. P. 26–35.
4. Chiu T.T., Leung A.S., Lam P. Neck pain in Hong Kong: a telephone survey on consequences and health service utilization // Spine. (Phila Pa 1976). 2010. Vol. 35. № 21. P. E1088–95.
5. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром // РМЖ. Неврология. 2012. № 8. P. 1902–1908.
6. Montero-Marin J., Garcia-Campayo J., Fajo-Pascual M. et al. Sociodemographic and occupational risk factors associated with the development of different burnout types: the cross-sectional university of Zaragoza study // BMC Psychiatry. 2011. Vol. 11. P. 49–56.
7. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань: Казанский полиграфкомбинат, 2010. 272 с.

**М.Н. ДАДАШЕВА**  
**Патогенетические предпосылки терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний**

1. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3 т. 10-е изд. Казань: Медицина, 2003. 2438 с.
2. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 6. С. 61–64.
3. Жарская Ф.С. Суставной синдром. Хабаровск: РИОТИП, 2011. 198 с.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
5. Елисеева Л.Н., Давыдова А.Ф., Кисьян Ж.А. Эффективность Терафлекса в лечении остеоартроза крупных суставов // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 84.



# Литература

6. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП // Фарматека. 2005. № 20. С. 125–128.
7. Fidelix T.S., Soares B.G., Trevisani V.F. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 25. № 1. CD005117.
8. Brockmeier S.F., Shaffer B.S. Viscosupplementation therapy for osteoarthritis // Sports Med. Arthrosc. 2006. Vol. 14. № 3. P. 155–162.
9. Balazs E.A., Derlinder J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 1993. Vol. 39. P. 3–9.
10. Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии // РМЖ. Человек и лекарство. 2005. Т. 13. № 7. С. 498–501.
11. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности Мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 9. С. 26–31.
12. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C. et al. Mechanistic and comparative studies of melatonin and classic antioxidants in terms of their interactions with the ABTS cation radical // J. Pineal. Res. 2003. Vol. 34. № 4. P. 249–259.
13. Martin J.B. Molecular basis of the neurodegenerative disorders // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 24. P. 1970–1980.
14. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J. et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases // Neurotox. Res. 2005. Vol. 7. № 4. P. 293–318.
15. Mishima K., Okawa M., Hozumi S., Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons // Chronobiol. Int. 2000. Vol. 17. № 3. P. 419–432.
16. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и нарушения познавательной деятельности головного мозга // РМЖ. 2006. Т. 14. № 9. С. 1657–1663.
17. Fahn S., Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it // Ann. Neurol. 1992. Vol. 32. № 6. P. 804–812.
18. Rubin R.T., Heist E.K., McGeoy S.S. et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. № 7. P. 558–567.
19. Rao A.V., Devi S.P., Srinivasan V. Urinary melatonin in depression // Indian J. Psychiatry. 1983. Vol. 25. № 3. P. 167–172.
20. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 6. С. 79–83.
21. Golombek D.A., Pevet P., Cardinali D.P. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system // Neurosci Biobehav. Rev. 1996. Vol. 20. № 3. P. 403–412.
22. Wang T., Li S.R., Dai X. et al. Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice // Brain Res. 2006. Vol. 1085. № 1. P. 43–48.
23. Li S.R., Wang T., Wang R. et al. Melatonin enhances antinociceptive effects of delta-, but not mu-opioid agonist in mice // Brain. Res. 2005. Vol. 1043. № 1–2. P. 132–138.
24. Ulugol A., Dokmeci D., Guray G. et al. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system // Life Sci. 2006. Vol. 78. № 14. P. 1592–1597.
25. Massion A.O., Teas J., Hebert J.R. et al. Meditation, melatonin and breast/prostate cancer: hypothesis and preliminary data // Med. Hypotheses. 1995. Vol. 44. № 1. P. 39–46.
26. Tooley G.A., Armstrong S.M., Norman T.R., Sali A. Acute increases in night-time plasma melatonin levels following a period of meditation // Biol. Psychol. 2000. Vol. 53. № 1. P. 69–78.
27. Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M. et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 83. № 9. P. 1417–1419.

**А.Б. ДАНИЛОВ, Ю.М. КУРГАНОВА**  
**Мелатонин – уникальная молекула?**

1. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug // Nutr. Metab. (Lond.). 2005. Vol. 2. P. 22.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика-М, 2004. 308 с.
3. Рапопорт С.И., Голиченков В.А. Мелатонин: теория и практика. 2009.
4. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D. et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. № 19. P. 8734–8738.
5. Dawson D., Armstrong S.M. Chronobiotics – drugs that shift rhythms // Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 69. № 1. P. 15–36.
6. Arendt J., Bojkowski C., Folkard S. et al. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans // Ciba Found. Symp. 1985. Vol. 117. P. 266–283.
7. Lewy A.J., Ahmed S., Jackson J.M., Sack R.L. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve // Chronobiol. Int. 1992. Vol. 9. № 5. P. 380–392.
8. Deacon S., Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans // Brain Res. 1995. Vol. 688. № 1–2. P. 77–85.
9. Rajaratnam S.M., Middleton B., Stone B.M. et al. Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans // J. Physiol. 2004. Vol. 561. Pt. 1. P. 339–351.
10. Pevet P., Bothorel B., Slotten H., Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin // Cell. Tissue Res. 2002. Vol. 309. № 1. P. 183–191.
11. Arendt J. Melatonin in humans: it's about time // J. Neuroendocrinol. 2005. Vol. 17. № 8. P. 537–538.
12. Takahashi T., Sasaki M., Itoh H. et al. Effect of 3 mg melatonin on jet lag syndrome in an 8-h eastward flight // Psychiatry Clin. Neurosci. 2000. Vol. 54. № 3. P. 377–378.
13. Nagtegaal J.E., Kerkhof G.A., Smits M.G. et al. Delayed sleep phase syndrome: a placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset // J. Sleep. Res. 1998. Vol. 7. № 2. P. 135–143.
14. Dollins A.B., Zhdanova I.V., Wurtman R.J. et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91. № 5. P. 1824–1828.
15. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. № 1. P. 41–50.





## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕВРОЛОГОВ

XIX Всероссийская конференция

«НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ»

II Симпозиум

«СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ»

Пленум Российского комитета исследователей рассеянного склероза

23 – 26 мая 2013 года

Санкт-Петербург

Подробную информацию об условиях участия, регистрации, размещения в гостинице и культурной программе Вы можете найти на сайте:  
[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

### КОНТАКТЫ:

#### Организационный комитет конференции:

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН  
Россия, 197376, Санкт-Петербург,  
ул. акад. Павлова, 9  
Сайт: [www.rscleros.ru](http://www.rscleros.ru)

#### Сервис-агент конференции: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

Россия, 195213, Санкт-Петербург, а/я 9  
Тел. +7-812-943-36-62  
Тел./факс +7-812-339-89-70  
(многоканальный)  
E-mail: [conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)  
Сайт: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

### Глубокоуважаемые коллеги!

23–26 мая 2013 года в Санкт-Петербурге состоится Научно-практическая конференция неврологов, XIX Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» и II Симпозиум «Современные возможности нейровизуализации».

На этом форуме неврологов, иммунологов и представителей смежных специальностей приветствуется глубокое обсуждение достижений медицинской науки и практики в ходе пленарного заседания, сателлитных симпозиумов, тематических секций.

### Организаторы:

Российская академия наук  
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН  
Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова  
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
Всероссийское общество неврологов  
Российский комитет исследователей рассеянного склероза  
Комитет по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга  
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга  
ООО «Семинары, конференции и форумы»

### Сопрезиденты Оргкомитета:

**Е. И. Гусев**, академик РАМН, главный невролог МЗ РФ, председатель Правления Всероссийского общества неврологов  
**Г. Н. Крыжановский**, академик РАМН  
**С. В. Медведев**, член-корреспондент РАН, директор Института мозга человека РАН

### Сопредседатели Оргкомитета:

**А. Н. Бойко**, профессор, главный невролог Москвы  
**М. М. Одинак**, член-корреспондент РАМН, профессор, главный невролог МО РФ  
**А. А. Скоромец**, академик РАМН, профессор, главный невролог Санкт-Петербурга  
**И. Д. Столяров**, профессор  
**Т. Н. Трофимова**, профессор

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ:

- Нейроиммунные взаимодействия в эксперименте и клинике
- Рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит и другие демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания. Социальные аспекты рассеянного склероза
- Современные возможности сочетанных методов нейровизуализации.
- ПЭТ, МРТ и МРС в онкологии, при нейродегенеративных, демиелинизирующих и токсических поражениях
- Новые возможности терапии рассеянного склероза
- Нейроинфекции
- Нейроиммунотерапия



# Литература

34. Scheer F.A., van Montfrans G.A., van Someren E.J. et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension // *Hypertension*. 2004. Vol. 43. № 2. P. 192–197.
35. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // *Endocrinology*. 1999. Vol. 140. № 2. P. 1009–1012.
36. Ladizesky M.G., Boggio V., Albornoz L.E. et al. Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats // *J. Pineal. Res.* 2003. Vol. 34. № 2. P. 143–151.
37. Fideleff H.L., Boquete H., Fideleff G. et al. Gender-related differences in urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in obese pubertal individuals // *J. Pineal. Res.* 2006. Vol. 40. № 3. P. 214–218.
38. Roy D., Belsham D.D. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 277. № 1. P. 251–258.
39. Kivelä A., Kauppila A., Ylostalo P. et al. Seasonal, menstrual and circadian secretions of melatonin, gonadotropins and prolactin in women // *Acta Physiol. Scand.* 1988. Vol. 132. № 3. P. 321–327.
12. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия // [www.mkb10.ru](http://www.mkb10.ru).
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 2000.
14. Strain J.J., Diefenbacher A. The adjustment disorders: the conundrums of the diagnoses // *Compr. Psychiatry*. 2008. Vol. 49. № 2. P. 121–130.
15. Bronisch T., Hecht H. Validity of adjustment disorders comparison with major depression // *J. Affect. Disord.* 1989. Vol. 17. № 3. P. 229–236.
16. Решетников М.М. Психическая травма. СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2006. 322 с.
17. Васильева А.В., Полторак С.В., Поляков А.Ю., Соломонова С.В. Лечение расстройств адаптации: применение препарата Афобазол в комплексной терапии // *Справочник поликлинического врача*. 2006. Т. 8. С. 87–88.
18. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: доклад Рабочей группы СІНР на основе обзора доказательных данных / пер. под ред. В.Н. Краснова. М., 2008. 215 с.
19. Hameed U., Schwartz T.L., Malhotra K. et al. Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorders versus major depression // *Ann. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 17. № 2. P. 77–81.
20. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Романов Д.В., Сиранчиева О.А. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости Афобазола) // *Психические расстройства в общей медицине*. 2006. № 1. С. 10–16.
21. Акарачкова Е.С., Шварков С.Б., Мамий В.И. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологической и общесоматической практики // *Русский медицинский журнал*. Т. 15. № 2. С. 100–105.
22. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Медицина, 1996. 282 с.
23. Иванов С.В. Спектр применения современных анксиолитиков в психиатрии и общей медицине (систематический обзор клинических исследований селективного анксиолитика Афобазола) // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012. № 3. С. 3–10.
24. Краснов В.Н., Немцов А.В., Вельтищев Д.Ю., Ивушкин А.А. Новые подходы к лечению стрессовых и тревожных расстройств: результаты многоцентрового исследования эффективности Афобазола в психиатрической практике // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. № 4. С. 16–20.
25. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. № 3. С. 16–23.

## О.С. АНТИПОВА

### Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии

1. Jäger M., Fräsch K., Becker T. Adjustment disorders – nosological state and treatment options // *Psychiatr. Prax.* 2008. Vol. 35. № 5. P. 219–225.
2. Полищук Ю.И., Баранская И.В., Гурвич В.Б. и др. Основные клинические формы психической дезадаптации в позднем возрасте и способы их коррекции условиях центра социального обслуживания: пособие для врачей. М., 2003.
3. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
4. Grassi L., Mangelli L., Fava G.A. et al. Psychosomatic characterization of adjustment disorders in the medical setting: some suggestion for DSM-V // *J. Affect. Disord.* 2007. Vol. 101. № 1–3. P. 251–254.
5. Lung F.M., Lee F.E., Shu B.C. The premorbid personality in military students with adjustment disorders // *Military Psychology*. 2006. Vol. 18. № 1. P. 77–88.
6. Portzky G., Audenaert K., van Heeringen K. Adjustment disorders and the course of the suicidal process in adolescents // *J. Affect. Disord.* 2005. Vol. 87. № 2–3. P. 265–270.
7. DeLeo D., Pellegrini C., Serraioto L. Adjustment disorders and suicidality // *Psychol. Rep.* 1986. Vol. 59. № 2. Pt. 1. P. 355–358.
8. Stosberg K. Sociological aspects of addictive behavior // *Offentl Gesundheitswes.* 1980. Vol. 42. Suppl. 1. P. 3–7.
9. Шифнер Н.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А. Клинико-динамическая характеристика расстройств адаптации у студентов // *Ученые записки*. 2011. Т. 18. № 4. P. 64–66.
10. Kawa S., Giordano J. A brief historicity of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: issues and implications for the future of psychiatric canon and practice // *Philos. Ethics Humanit. Med.* 2012. Vol. 7. P. 2.
11. Pierre J.M. The borders of mental disorder in psychiatry and the DSM: past, present, and future // *J. Psychiatr. Pract.* 2010. Vol. 16. № 6. P. 375–386.

## О.В. ВОРОБЬЕВА

### Диабетическая невропатия – фокус на поражение тонких волокон периферических нервов

1. Divisova S., Vlckova E., Hnojčikova M. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012. Vol. 17. № 3. P. 341–350.
2. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects // *Diabetes Care*. 1984. Vol. 7. № 5. P. 447–445.



# Литература

3. 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.
  4. Manzella D., Barbieri M., Ragno E., Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 6. P. 1052–1057.
  5. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H. et al. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid // *MMW.* 1994. Vol. 136. № 10. P. 142–146.
  6. 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.
  7. Аметов А.С., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Долговременный эффект после 3-недельного курса внутривенного введения альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии с клиническими проявлениями // *Терапевтический архив.* 2010. № 12. С. 61–64.
  8. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
  9. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
- В.А. ШИРОКОВ, М.С. КУДРЯВЦЕВА**  
**Болевые синдромы плечевого пояса: диагностика и лечение**
1. Бельский А.Г. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности – к конкретным нозологическим формам // *Consilium medicum.* 2004. Т. 6. № 2. С. 78–83.
  2. Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение: монография. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 240 с.
  3. Фергюссон Л.У., Гервин Р. Лечение миофасциальной боли: клиническое рук-во / пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 544 с.
  4. Трэвелл Дж., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. Том 1. М.: Медицина, 1989. С. 115–127.
  5. Каратеев А.Е. Симптоматическая обезболивающая и противовоспалительная терапия при ревматических заболеваниях // *Справочник поликлинического врача.* 2009. № 12. С. 48–50.
  6. Biundo J. Jr. Frozen shoulder // *Bull. Rheum. Dis.* 1994. Vol. 43. № 8. P. 1–3.
  7. Noël E., Thomas T., Schaeferbeke T. et al. Frozen shoulder // *Joint Bone Spine.* 2000. Vol. 67. № 5. P. 393–400.
  8. Ozaki J., Nakagawa Y., Sakurai G., Tamai S. Recalcitrant chronic adhesive capsulitis of the shoulder. Role of contracture of the coracohumeral ligament and rotator interval in pathogenesis and treatment // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1989. Vol. 71. № 10. P. 1511–1515.
  9. Bunker T.D., Anthony P.P. The pathology of frozen shoulder. A Dupuytren-like disease // *J. Bone Joint Surg. Br.* 1995. Vol. 77. № 5. P. 677–683.
  10. Blockley N., Wright J.K., Kellgren J.H. Oral cortisone therapy in periartthritis of the shoulder // *Br. Med. J.* 1954. Vol. 1. № 4877. P. 1455–1457.

## Вейновские чтения

9-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ  
АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА

# 15-16

**ФЕВРАЛЯ**  
**2013 г.**

Новое место проведения –  
Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru





# Литература

11. Binder A., Hazleman B.L., Parr G., Roberts S. A controlled study of oral prednisolone in frozen shoulder // Br. J. Rheumatol. 1986. Vol. 25. № 3. P. 288–292.
12. Goupille P., Sibillia J. Local corticosteroid injections in the treatment of rotator cuff tendinitis (except for frozen shoulder and calcific tendinitis). Groupe Rhumatologique Français de l'Épaule (G.R.E.P.) // Clin. Exp. Rheumatol. 1996. Vol. 14. № 5. P. 561–566.
13. Rizk T.E., Pinals R.S., Talaiverm A.S. Corticosteroid injections in adhesive capsulitis: investigation of their value and site // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1991. Vol. 72. № 1. P. 20–22.
14. Van der Windt D.A., Koes B.W., Devillé W. et al. Effectiveness of corticosteroid injections versus physiotherapy for treatment of painful stiff shoulder in primary care: randomised trial // BMJ. 1998. Vol. 317. № 7168. P. 1292–1296.
15. Withrington R.H., Girdis F.L., Seifert M.H. A placebo-controlled trial of steroid injections in the treatment of supraspinatus tendonitis // Scand. J. Rheumatol. 1985. Vol. 14. № 1. P. 76–78.
16. Walling A.D. Corticosteroids vs. physical therapy for shoulder pain // American Family Physician. 1999. Vol. 59. Is. 4. P. 1009.
17. Skedros J.G., Hunt K.J., Pitts T.C. Variations in corticosteroid/anesthetic injections for painful shoulder conditions: comparisons among orthopaedic surgeons, rheumatologists, and physical medicine and primary-care physicians // BMC Musculoskelet Disord. 2007. Vol. 8. P. 63.
18. Green S., Buchbinder R., Glazier R., Forbes A. Systematic review of randomised controlled trials of interventions for painful shoulder: selection criteria, outcome assessment, and efficacy // BMJ. 1998. Vol. 316. № 7128. P. 354–360.
19. Tsai C.T., Hsieh L.F., Kuan T.S. et al. Injection in the cervical facet joint for shoulder pain with myofascial trigger points in the upper trapezius muscle // Orthopedics. 2009. Vol. 32. № 8.
20. Shirokov V., Kudryavtseva M., Krivtsova I., Parchomenko E. Efficiency of using periarticular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate and peroral etoricoxib in adhesive capsulitis therapy // European Journal of Pain Supplements. 2011. Vol. 5. № 1. P. 225–226.
7. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. № 7. P. 429–438.
8. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study // JAMA. 1997. Vol. 277. № 10. P. 813–817.
9. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клиническая фармакология и терапия. 1994. Т. 3. № 4. С. 69–75.
10. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007. 360 с.
11. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
12. DeKeyser J., Herregodts P., Ebinger G. The mesoneocortical dopamine neuron system // Neurology. 1990. Vol. 40. № 11. P. 1660–1662.
13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 6. С. 34–38.
14. Aston-Jones G., Rajkowsky J., Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 46. № 9. P. 1309–1320.
15. Bäckman L., Ginovart N., Dixon R. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. № 4. P. 635–637.
16. Volkow N., Wang G., Fowler J. et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging // Ann. Neurol. 1998. Vol. 44. № 1. P. 143–147.
17. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. 2004. № 2. С. 30–35.
18. Bille J., Bukiwsky J.V., de Ferron A. et al. Decline cerebral et thérapeutique: une etude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Geriatrie // Psych. Med. 1986. Vol. 18. P. 609–626.
19. Scholing W.E. A double-blind study using psychometric tests Trivastal versus a reference compound // Temp. Med. 1982. № 11. P. 49–58.
20. Nagaraia D., Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. № 9. P. 1517–1519.
21. Захаров В.В. Дофаминергическая терапия когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 11. С. 45–48.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По данным российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ) // Неврологический журнал. 2012. № 4. С. 49–55.
23. Olazaran J., Muniz R., Reisberg B. et al. Benefit of cognitive-motor intervention in MCI and mild-to-moderate AD // Neurology. 2004. Vol. 63. № 12. P. 2348–2353.
24. Abbott R.D., White R.D., Ross G.W. et al. Walking and dementia in physically capable elderly men // JAMA. 2004. Vol. 292. № 12. P. 1447–1453.
25. Scrameas N., Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease // Ann. Neurol. 2006. Vol. 59. № 6. P. 877–879.

## В.В. ЗАХАРОВ

### Современные подходы к терапии когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2005. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
2. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Ger. Soc. 2000. Vol. 48. № 7. P. 775–782.
3. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. 1997. Vol. 349. № 9068. P. 1793–1796.
4. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. С. 27–32.
5. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001. P. 56.
6. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 30–34.

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК

# КАЛЕНДАРЬ МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ НА 2013 ГОД

(10-е ИЗДАНИЕ), 3 КНИГИ



В справочнике представлена информация о медицинских мероприятиях России на 2013 г. с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов — книга 1-я (часть 1-я) — ХРОНОЛОГИЯ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО РАЗДЕЛАМ МЕДИЦИНЫ — книга 2-я (часть 2-я). МЕРОПРИЯТИЯ ДВУХ СТОЛИЦ — книга 3-я (часть 3-я).



**ПРИНИМАЮТСЯ ЗАЯВКИ  
НА ПРИОБРЕТЕНИЕ  
СПРАВОЧНИКА**

Учредитель и издатель:  
Информационное агентство  
«Медлайн-Медиа»  
Санкт-Петербург

194017, Санкт-Петербург  
пр. Мориса Тореза, д. 98, к. 1. офис 411  
т. (812) 947-25-56, т./ф.: (812) 702-47-72, 552-76-57  
e-mail: mmk@medline-m.spb.ru  
www.medline-media.spb.ru

# МИЛЬГАММА

ПЕРВЫЙ\* НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС



- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Безболезненные инъекции
- Применяется в 27 странах мира