

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

31
2014

*неврология и
психиатрия №3*

Тема номера: психические
расстройства и расстройства
поведения

Депрессия у пациентов с сосудистым
поражением головного мозга

Нарушения сна при депрессии

Тревожные расстройства
в общесоматической практике

Обзор

Клинико-фармакологические особенности
прамипексола длительного высвобождения

Лекции для врачей

Профилактика, диагностика,
лечение торакалгических синдромов

Новые технологии реперфузионной терапии
при ишемическом инсульте

5-й Международный междисциплинарный конгресс
5th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

14-15 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2014 г.**

M O S C O W

г-ца «Холидей Инн Сокольники»

Москва, ул. Русаковская, 24

Содержание

Тема номера: психические расстройства и расстройства поведения

Актуальное интервью

Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Исключительное значение для выбора правильной стратегии ведения неврологических пациентов имеет оценка эмоционального статуса» 3

В.В. ЗАХАРОВ

Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга 4

О.В. ВОРОБЬЕВА

Парадоксы клинических проявлений и диагностических критериев тревожных расстройств 12

М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Е.А. ЛЯШЕНКО

Расстройства сна при депрессии 20

Г.В. КОВРОВ, С.Ю. ПАЛАТОВ, М.А. ЛЕБЕДЕВ, А.И. МАЧУЛИНА

Инсомния и когнитивные нарушения 28

Терапия боли

А.С. ВАСИЛЬЕВ, В.В. ВАСИЛЬЕВА, В.И. ШМЫРЕВ

Торакалгии у пациентов трудоспособного возраста в условиях мегаполиса: особенности патогенеза, диагностики и лечения 34

О.В. КОТОВА, Е.С. АКАРАЧКОВА

Острые болевые синдромы в неврологической практике 40

Экстрапирамидные нарушения

О.С. ЛЕВИН

Применение прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона 46

Цереброваскулярные заболевания

Н.А. ШАМАЛОВ

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте 54

О.В. ВОРОБЬЕВА, П.Р. КАМЧАТНОВ, А.П. РАЧИН

Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга 62

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor

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

Editorial Council

Neurology

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

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

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

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

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

O.S. LEVIN, M.G. POLUEKTOV,

V.I. SHMYRYOV, I.A. STROKOV,

G.R. TABEYEVA, O.V. VOROBYOVA,

N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

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

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

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

A.B. SMULEVICH, A.S. TIGANOV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Contents

Issue subject: mental disorders and behavioral disorders

Actual interview

Professor V.V. ZAKHAROV: 'Evaluation of emotional status has an exceptional importance in selection of proper maintenance strategy for neurological patients' 3

V.V. ZAKHAROV

Depression under cerebrovascular diseases 4

O.V. VOROBYOVA

Paradoxes of clinical symptoms and diagnostic criteria of anxiety disorders 12

M.G. POLUEKTOV, Ye.A. LYASHENKO

Sleep disorders under depression 20

G.V. KOVROV, S.Yu. PALATOV, M.A. LEBEDEV, A.I. MACHULINA

Insomnia and cognitive impairment 28

Pain management

A.S. VASILYEV, V.V. VASILYEVA, V.I. SHMYRYOV

Thoracalgia in patients of working age living in megapolis: features of pathogenesis, diagnostics and treatment 34

O.V. KOTOVA, Ye.S. AKARACHKOVA

Acute pain syndromes in the practice of neurologist 40

Extrapyramid disorders

O.S. LEVIN

Pramipexole extended release in the management of Parkinson's disease 46

Cerebrovascular disorders

N.A. SHAMALOV

Reperfusion therapy for acute ischemic stroke 54

O.V. VOROBYOVA, P.R. KAMCHATNOV, A.P. RACHIN

Efficacy and safety of the novel neurotropic drug Divaza in combination therapy of chronic cerebral ischemia 62



Профессор В.В. ЗАХАРОВ: «Исключительное значение для выбора правильной стратегии ведения неврологических пациентов имеет оценка эмоционального статуса»

– С какими психическими нарушениями чаще всего приходится сталкиваться неврологу?

– Распространенность тревоги и депрессии в неврологической практике достоверно выше, чем в клинике внутренних заболеваний и популяции в целом. Эмоциональные нарушения сопровождают инсульт, нейродегенеративные заболевания, когнитивные расстройства, хронические болевые синдромы (головные боли, боли в области спины), головокружение и т.д.

Связь между тревожно-депрессивными и неврологическими расстройствами может быть различной. Так, эмоциональные нарушения нередко являются реакцией на инвалидизирующее неврологическое заболевание (инсульт, рассеянный склероз). При этом реактивные эмоциональные расстройства в большей степени, чем основное заболевание, ухудшают качество жизни больного. Депрессия также весьма характерна для некоторых хронических неврологических заболеваний (например, болезни Паркинсона).

Эмоциональные расстройства – одна из самых распространенных причин нарушений сна в неврологической практике. Именно поэтому жалобы пациента на трудности засыпания или ранние утренние пробуждения должны служить основанием для клинического исследования эмоциональной сферы. Адекватная терапия депрессии будет способствовать регрессу диссомнических расстройств, которые ухудшают качество жизни и влияют на прогноз многих неврологических заболеваний (сосудистых, нейродегенеративных).

В ряде случаев расстройства тревожно-депрессивного характера лежат в основе формирования многих неврологических симптомов. Речь идет в первую очередь о вегетативной дисфункции (синдром вегетативной дистонии), сенсорных и двигательных расстройствах в рамках нейрогенной тетании, хронических болевых синдромах психогенной при-



О наиболее распространенных эмоциональных расстройствах, их проявлениях и взаимосвязи с неврологическими заболеваниями – в беседе с профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Владимиром Владимировичем ЗАХАРОВЫМ.

роды, некоторых видах несистемного головокружения.

– В последние годы большое внимание уделяется изменениям в эмоциональной сфере, которые развиваются у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга...

– С одной стороны, причиной депрессии может послужить органическое очаговое поражение головного мозга. Особенно часто депрессия отмечается при структурном повреждении или дисфункции передних отделов головного мозга при инсультах, травме, заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев. В таких случаях депрессию можно рассматривать как локальный неврологический симптом, который необходимо принимать во внимание в ходе синдромальной и топической диагностики поражений нервной системы.

С другой стороны, депрессия значительно повышает риск повторных инсультов, что обусловлено целым рядом биологических и психологических факторов. Именно поэтому выявление и коррекция депрессивных расстройств у пациентов с сосудистыми заболеваниями головно-

го мозга имеют значение не только для диагностики, но и для вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.

– Почему неврологам важно учитывать в своей диагностической и терапевтической работе особенности эмоциональной сферы пациентов?

– Оценка эмоционального статуса имеет исключительное значение для выбора правильной стратегии ведения неврологических пациентов. Определенная врачебная осторожность должна присутствовать в отношении возможных эмоциональных расстройств при работе с больными из группы риска: пациентами с сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, хроническими болевыми синдромами, нарушениями сна, вегетативной дисфункцией, головокружением. Затруднения в диагностике депрессии могут быть связаны с тем, что многие неврологические пациенты страдают депрессиями скрытого (маскированного, соматизированного) характера. В этой связи неврологи должны хорошо ориентироваться в обсуждаемой проблематике, владеть навыками диагностики и лечения депрессии. *



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

Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга

В.В. Захаров

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

В статье приводятся данные об эпидемиологии сосудистой депрессии, рассматриваются ее клинические особенности, обсуждаются методы диагностики и лечения. Отмечается, что депрессия – это характерное проявление сосудистого поражения головного мозга, которое сопутствует как острым, так и хроническим нарушениям мозгового кровообращения. Депрессия не только снижает качество жизни пациента, но и затрудняет лечение базисного сосудистого заболевания, повышает риск развития инсульта и летального исхода. В лечении сосудистой депрессии преимущество имеют антидепрессанты, высокоселективные к церебральной серотонинергической системе, поскольку они не оказывают негативного влияния на когнитивные функции и обладают минимальными побочными эффектами.

Ключевые слова: депрессия, сосудистые заболевания головного мозга, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Введение

Депрессия является одним из наиболее распространенных в популяции психических расстройств, с которыми приходится сталкиваться не только психиатрам, но и врачам других специальностей. По эпидемиологическим данным, риск развития депрессии в течение жизни составляет до 10% среди мужчин и до 20% среди женщин [1, 2]. Трудности диагностики депрессии обусловлены тем, что многие пациенты не предъявляют жалоб эмоционального характера,

а нередко даже отрицают наличие у себя подавленности или сниженного настроения при прямом вопросе лечащего врача. Поводом для обращения пациента к клиницисту в таких случаях могут быть симптомы соматического характера: боли различной локализации или иные неприятные физические ощущения, повышенная утомляемость, нарушение ночного сна. Без оценки эмоционального состояния пациента указанная симптоматика может вызывать значительные диагностические затруднения.

Для неврологов важно понимать, что депрессия может иметь органическую природу, связанную с локальным или диффузным поражением головного мозга. В таких случаях эмоциональные расстройства входят в структуру общего неврологического дефицита, связанного с поражением головного мозга. Классический пример – болезнь Паркинсона, при которой эмоциональные расстройства практически облигатны и часто опережают развитие двигательной симптоматики [3]. При этом специфическая терапия заболевания влияет на эмоциональную сферу, а усиление выраженности депрессивных расстройств может усугублять двигательную и когнитивную симптоматику. В этой связи при ведении пациентов с экстрапирамидной патологией необходимо внимательно анализировать эмоциональное состояние пациентов и при соответствующих показаниях назначать антидепрессивную терапию. Консультация психиатра при депрессии легкой и умеренной выраженности, отсутствии суицидальных мыслей, как правило, не требуется.

В последние годы все больше внимания уделяется другому виду органической депрессии, связанной с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Инсульт и хронические формы недостаточности



мозгового кровообращения представляют собой наиболее частую неврологическую патологию [4]. Это обуславливает значительную распространенность так называемой сосудистой депрессии, которая, вероятно, лежит в основе некоторых субъективных неврологических расстройств, характерных для начальных стадий дисциркуляторной энцефалопатии [5]. Правильное понимание природы жалоб больного позволяет выстроить более обоснованную с патогенетической точки зрения стратегию помощи данным пациентам и улучшить качество их жизни.

Эпидемиология сосудистой депрессии

Депрессия входит в спектр характерных проявлений сосудистого поражения головного мозга как при острых, так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения. По эпидемиологическим данным, у каждого третьего пациента, перенесшего инсульт, развивается клинически значимое снижение фона настроения. При этом выделяются два пика заболеваемости депрессией: первые недели после перенесенного инсульта и спустя три месяца после него. По некоторым данным, при раннем возникновении постинсультной депрессии решающую роль играет фактор локализации поражения головного мозга, в то время как при отсроченном развитии – степень инвалидизации. Таким образом, ранняя постинсультная депрессия, вероятно, имеет преимущественно органическую природу, в то время как поздняя постинсультная депрессия – реактивную [6–12]. Распространенность депрессии при хронической недостаточности мозгового кровообращения изучалась Т.А. Янакаевой. На основании подробного анализа эмоциональной и когнитивной сферы 30 пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» было показано, что депрессия отмечается у большинства пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения

(63%). При этом у 60% пациентов с депрессией выраженность эмоциональных расстройств согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) квалифицировалась как легкая и умеренная, а у 40% – как тяжелая [13].

Т.Г. Вознесенская проанализировала результаты оценки эмоционального статуса 29 пациентов с начальными и умеренными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии. По данным формализованных шкал, приблизительно 80% пациентов страдали депрессией. При этом у 50% она имела существенную клиническую значимость [14–16].

Следует отметить, что в исследовании Т.А. Янакаевой 15 из 30 (50%) пациентов имели III стадию дисциркуляторной энцефалопатии, в то время как в исследовании Т.Г. Вознесенской у всех пациентов определялась I или II стадия. Сопоставляя показатели распространенности депрессии в цитируемых исследованиях, можно предположить, что эмоциональные расстройства чаще встречаются на начальных стадиях хронической недостаточности мозгового кровообращения, а по мере прогрессирования основного заболевания их выраженность несколько снижается.

Депрессия и локализация сосудистого поражения головного мозга

Показана связь развития постинсультной депрессии с локализацией сосудистого поражения головного мозга. Так, наибольший риск развития эмоциональных расстройств отмечается при поражении левой лобной доли или подкорковых серых узлов левого полушария [17–19]. Следует отметить, что вышеназванные образования находятся в тесной функциональной связи друг с другом. Согласно одному из существующих представлений, циркуляция возбуждения по замкнутому лобно-стриарным нейрональным кругам необходима для положительного эмоционального подкрепления

при достижении желаемого результата деятельности. Отсутствие такого подкрепления может быть психологическим механизмом развития депрессии у пациентов с сосудистым поражением головного мозга данной локализации.

Помимо локального поражения головного мозга причиной развития сосудистой депрессии могут быть диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз). В исследовании LADIS (LeucoAReosis and DISability) 639 пациентов в возрасте от 65 до 84 лет наблюдались на базе 11 европейских неврологических клиник в течение трех лет. Исходное наличие более выраженных изменений белого вещества ассоциировалось с достоверно более высоким риском развития депрессии за время наблюдения [20, 21].

Связь депрессии с лейкоареозом позволяет отнести депрессию при хроническом сосудистом поражении головного мозга к одному из проявлений феномена разобщения. Как известно, в белом веществе головного мозга проходят ассоциативные волокна, связывающие различные отделы коры головного мозга, а также корковые и подкорковые структуры. Таким образом, при диффузном поражении головного мозга, как и при локальном, решающее значение может иметь нарушение функционального взаимодействия между лобной корой и подкорковыми базальными ганглиями [22, 23].

В ряде работ с применением волюметрической нейровизуализации отмечалась статистическая связь между объемом передних отделов головного мозга и подкорковых базальных ганглиев и риском развития сосудистой депрессии [23, 24].

Клинические особенности сосудистой депрессии

Депрессия сосудистой этиологии имеет ряд существенных клинических особенностей. По мнению G.S. Alexopoulos и соавт., предложивших термин «сосудистая депрессия», именно данные клинические особенности являются основой для диагностики эмоци-



Таблица 1. Диагностические критерии депрессии по МКБ-10

Критерии	Симптом
А. Основные	<p>Присутствие большую часть времени на протяжении не менее двух последних недель по меньшей мере двух из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ подавленное настроение или тоска ■ снижение интересов или утрата чувства удовольствия от той деятельности, которая раньше давала положительные эмоции ■ снижение энергии и повышенная утомляемость
Б. Дополнительные	<p>Наличие по меньшей мере двух из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ снижение способности к концентрации внимания ■ заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе ■ идеи вины и самоуничтожения ■ мрачное, пессимистическое видение будущего ■ суицидальные мысли или действия ■ нарушения сна ■ нарушения аппетита

ональных расстройств сосудистой природы [25, 26].

Сосудистая депрессия развивается во второй половине жизни (после 50 лет), в то время как обычная депрессия чаще дебютирует в молодом возрасте. Таким образом, первая манифестация эмоциональных расстройств в пожилом возрасте при отсутствии эпизодов депрессии в молодые годы у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями делает ее сосудистую природу весьма вероятной [25–27]. Согласно диагностическим критериям депрессии по МКБ-10, для диагностики данного психического расстройства необходимо наличие у пациента не менее двух (из трех) основных клинических симптомов: подавленности или тоски, ангедонии, снижения энергии или утомляемости (табл. 1). Из трех указанных симптомов для депрессии сосудистой природы не характерны подавленность и тоска [14, 15, 25, 26, 28]. В этой связи пациенты редко жалуются на сниже-

ние настроения и отрицают подавленное настроение при расспросе лечащим врачом. Не характерны для сосудистой депрессии также идеи самообвинения или чувство вины.

Напротив, наиболее характерным симптомом является ангедония – отсутствие чувства удовлетворения от тех видов деятельности, которые приносили это ощущение ранее [14, 15, 25, 26, 28]. Пациенты утрачивают интерес к работе, семье, социально-бытовой сфере, своим прежним увлечениям и хобби («ничто не радует»). Вследствие утраты интереса пациенты становятся менее активными, большую часть времени посвящают занятиям, которые не требуют усилий (например, просмотру телевизора). Вероятно, в основе ангедонии при сосудистой депрессии лежит нарушение положительного эмоционального подкрепления, связанное с дисфункцией системы «лобная кора – подкорковые базальные ганглии», о чем говорилось выше.

Не менее характерным является ощущение снижения энергии (анергия) [14, 15, 25, 26, 28]. По этой причине одной из самых частых жалоб пациентов с начальными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии является повышенная утомляемость при умственной и/или физической нагрузке, а также общая слабость.

К особенностям сосудистой депрессии относится также высокая представленность так называемых соматических симптомов (соматизированная депрессия) [29]:

- головные боли сдавливающего или неопределенного характера, чувство тяжести, тумана или иные неприятные ощущения или дискомфорт в голове (голова «какая-то не такая», «как чугунная», «как пыльным мешком ударили»), несистемное головокружение (пустота, дискомфорт в голове, чувство легкого опьянения или тошноты), метеочувствительность;
- хронические боли иной локализации (боли в позвоночнике, суставах, мышцах, внутренних

органах), обычно тупые, плохо локализованные («все болит»), ноющего характера, не связанные с движением или иными внешними воздействиями («всегда болит»);

- другие неприятные ощущения, которые невозможно объяснить физическим состоянием пациента, особенно если эти ощущения плохо локализованы, наблюдаются постоянно или большую часть времени;
- нарушения сна: трудности засыпания или ночные либо ранние утренние пробуждения – пациент просыпается раньше нужного времени и не может заснуть, несмотря на отсутствие удовлетворенности сном и желание еще поспать, долго лежит в постели без сна.

С нашей точки зрения, именно соматические симптомы сосудистой депрессии составляют ядро так называемых субъективных неврологических расстройств [4], которые присутствуют на I стадии дисциркуляторной энцефалопатии [5]:

- головная боль;
- головокружение;
- шум в ушах или голове;
- повышенная утомляемость при умственной работе;
- нарушения сна;
- снижение памяти.

Для постановки диагноза очень важной клинической особенностью сосудистой депрессии является значительная выраженность когнитивных расстройств [16, 23, 25, 26, 28, 30]. В когнитивном статусе пациентов доминируют нарушения управляющих (лобных) функций в виде недостаточности планирования и контроля. Чаще всего страдает темп когнитивных процессов: интеллектуальная деятельность требует от пациентов больше времени, чем раньше (замедленность мышления, или брадифрения). Одновременно нарушается способность к сосредоточению, концентрации и поддержанию оптимального уровня внимания в течение необходимого времени. Наибольшие трудности вызывает необходимость быстрого переключения внимания с одного



вида деятельности на другой, поэтому больные становятся инертными в интеллектуальном плане, избыточно консервативными, настороженно относятся ко всему новому [31–33].

Память нарушается в легкой или умеренной степени. Преимущественно страдает оперативная память: пациенты не могут одновременно удерживать в голове значительные объемы информации, что приводит к трудностям обучения, осуществления профессиональной или социально-бытовой деятельности. В то же время память на текущие и отдаленные события жизни остается сохранной. В основе расстройств памяти лежит недостаточность воспроизведения информации при относительной сохранности запоминания и хранения. Об этом можно судить по эффективности подсказок: больной самостоятельно затрудняется припомнить ту или иную информацию, но быстро вспоминает ее, если дать подсказку или предоставить множественный выбор. Например, врач, оценивая память, спрашивает пациента: «Что вы запоминали: это или то?» [31–33].

Значительная выраженность когнитивных расстройств при сосудистой депрессии поднимает ряд вопросов о взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при сосудистой патологии головного мозга. При сочетании когнитивных и эмоциональных нарушений когнитивные расстройства чаще трактуются как следствие депрессии (псевдодеменция или когнитивный синдром депрессии). Однако при сосудистой патологии головного мозга когнитивные и эмоциональные нарушения могут быть независимыми друг от друга следствиями сосудистого поражения головного мозга, объединенными общим субстратом – дисфункцией передних отделов головного мозга и нарушением их связи с подкорковыми базальными ганглиями. Причиной депрессии могут быть также когнитивные расстройства: в результате недостаточности управляющих лобных функций пациент

может неправильно оценивать существующую ситуацию и поведение как собственное, так и близких людей. Известно, что пожилые люди обидчивы и ранимы, склонны делать поспешные, не всегда обоснованные выводы. Вероятно, в основе этого лежит недостаточность когнитивного контроля, которая обозначается в нейропсихологии как лобная импульсивность. Неправильная когнитивная оценка актуальной ситуации может стать причиной эмоционального страдания пожилых людей с сосудистой патологией головного мозга. При сохранной критике депрессия может быть также реакцией пациента на осознание своей когнитивной недостаточности.

Недостаточность когнитивного контроля, вероятно, лежит в основе таких характерных для сосудистой патологии головного мозга эмоциональных расстройств, как лабильность аффекта и раздражительность, которые часто сопровождают сосудистую депрессию [31, 34]. Эмоциональная лабильность подразумевает очень быструю, недостаточно мотивированную смену настроения: пациент неудержимо рыдает, увидев печальную сцену в кино, и сразу переходит в благодушное состояние, как только его отвлекают от грустных мыслей. При этом пациент не может сдерживать внешних проявлений эмоциональности, быстро раздражается, кричит на окружающих его людей и др.

Иногда сосудистая депрессия сочетается с симптомами тревоги, которая может быть также соматизирована. Среди проявлений тревоги следует отметить чувство нехватки воздуха, скованности, мышечного напряжения, сердцебиение, боли в области сердца (кардиалгия), онемение в конечностях, мышечные подергивания (например, подергивание века), спазмы (ногу сводит судорога), боли в животе, чередование запоров и поносов, чувство жара, приливы, повышенное потоотделение и учащенное мочеиспускание [35].

Сосудистая депрессия редко бывает тяжелой и, как правило, не

сопровождается суицидальными мыслями или действиями. Наличие таких признаков требует обязательной и срочной консультации психиатра.

Как уже говорилось выше, сосудистая депрессия в большей степени характерна для начальных, нежели продвинутых, стадий хронической недостаточности мозгового кровообращения. В дальнейшем, особенно при наступлении сосудистой деменции, в эмоциональном состоянии пациентов происходят существенные изменения. Сосудистая депрессия по мере снижения критики регрессирует и сменяется апатией. Под апатией принято понимать снижение мотивации и инициативы, отсутствие интереса к тем видам деятельности, которые привлекали раньше [36]. При этом в отличие от депрессии пациент не испытывает душевного дискомфорта – его настроение нормальное или даже приподнятое. Апатия обычно сопровождается формированием эмоционального безразличия к окружающему: больного не трогают происходящие события, уменьшаются способность сопереживать окружающим и эмоциональная привязанность к близким.

Диагностика сосудистой депрессии

Предположить сосудистую природу эмоциональных расстройств можно при наличии характерного сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации (инфаркты мозга, лейкоареоз) и следующих клинических особенностей [25, 26, 37]:

- начало после 50 лет;
- преобладание в клинической картине ангедонии (отсутствие удовольствия от жизни), снижение мотивации и инициативы, апатия, безразличие;
- значительно выраженные когнитивные симптомы: замедленность мышления (брадифрения), трудности концентрации внимания;
- отсутствие тоски и чувства вины;



- тенденция к затяжному течению;
- умеренная фармакорезистентность.

Медико-социальная значимость сосудистой депрессии

Депрессия не только оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента и его ближайшего окружения, но и существенно затрудняет лечение базисного сосудистого заболевания, повышает риск развития инсульта и показатели смертности. Известно, что депрессия сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Повышение в результате такой активации уровня кортикостероидных гормонов способствует прогрессированию артериальной гипертензии, негативно влияет на реологические свойства крови. Кроме того, пациенты с депрессией меньше привержены любой терапии, в том числе терапии основного сердечно-сосудистого заболевания. Для таких пациентов в большей степени характерно поведение, связанное с повышенным сосудистым риском (курение, употребление алкоголя, переизбыток и др.). В этой связи выявление и коррекция депрессии имеют большое значение для прогноза в целом [2, 14, 15].

Лечение сосудистой депрессии

При сосудистой депрессии, как и при депрессии любой другой этиологии, показано назначение антидепрессантов. Согласно ряду наблюдений, эффективность антидепрессантов при сосудистой при-

роде эмоциональных расстройств несколько ниже, чем при обычной депрессии. При этом более значительная выраженность сопутствующих когнитивных расстройств является предиктором недостаточного ответа на терапию [30]. Тем не менее пациентам необходимо оказывать помощь, а альтернативы антидепрессантам на современном этапе развития неврологии и психиатрии не существует.

Клинические особенности сосудистой депрессии, такие как пожилой возраст пациентов, высокая распространенность и выраженность когнитивных нарушений, требуют особой осторожности при выборе антидепрессанта. Известно, что неселективные антидепрессанты, обладающие холинолитическим эффектом, способствуют увеличению выраженности когнитивных расстройств. Такие препараты нецелесообразны в нейрогерiatricкой практике вообще и при лечении сосудистой депрессии в частности. В то же время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также мелатонинергические препараты не оказывают негативного влияния на когнитивные функции (табл. 2).

Очевидно, в лечении пожилых людей приоритет отдается вопросам безопасности и переносимости назначаемых лекарственных препаратов. Существует определенная зависимость между риском возникновения нежелательных явлений и селективностью воздействия на серотонинергическую систему. В этой связи СИОЗС реже вызывают побочные эффекты, такие как обострение сопутствующей тревоги, по сравнению с неселективными препаратами. Однако даже внутри класса СИОЗС препараты обладают неодинаковой степенью избирательности воздействия на серотонинергическую систему, а следовательно, имеют различную вероятность возникновения побочных эффектов.

Почти исключительным воздействием на серотонинергическую сис-

тему характеризуется эсциталопрам (Ципралекс). Неудивительно, что данный препарат зарекомендовал себя как антидепрессант, крайне редко вызывающий какие-либо нежелательные явления. Так, согласно результатам метаанализа 117 рандомизированных исследований СИОЗС, в которых принимали участие в общей сложности около 26 тыс. пациентов с депрессией, у Ципралекса отмечались наилучшие в данной фармакологической группе показатели безопасности и переносимости. При этом по выраженности антидепрессивного эффекта Ципралекс достоверно превосходит другие СИОЗС (флуоксетин, пароксетин и флувоксамин) и незначительно уступает лишь мirtазапину. Важно отметить, что антидепрессивный эффект Ципралекса развивается при использовании минимальных доз, что имеет большое значение при лечении пациентов пожилого возраста [38].

Эффективность Ципралекса в лечении сосудистой депрессии была показана у пациентов, перенесших инсульт. Так, в работе Е.И. Гусева и соавт. Ципралекс принимали 99 пациентов с постинсультной депрессией. Критериями включения были диагноз депрессии, установленный в течение полугода после ишемического или геморрагического инсульта, отсутствие деменции или значительной инвалидизации вследствие других неврологических расстройств. Пациенты получали исследуемый препарат в стандартной дозе (10 мг/сут) в течение шести месяцев. На фоне терапии отмечен достоверный регресс выраженности эмоциональных расстройств (по шкале Бека) и нарушений сна. Кроме того, улучшился показатель приверженности пациентов параллельно проводимой терапии базисного сосудистого заболевания, снизилась степень социальной дезадаптации в целом [39].

Сходные результаты были получены в исследовании М.А. Домашенко и соавт. Ципралекс 10 мг/сут принимали 36 пациентов с постинсультной депрессией, которая

Таблица 2. Антидепрессанты, не оказывающие негативного эффекта на когнитивные функции

Группа препаратов	Международное непатентованное название
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, сертралин и др.
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин, венлафаксин, милнаципрам
Мелатонинергические препараты	Агомелатин



Ципралекс — МЕЛОДИЯ ЖИЗНИ

За более подробной информацией о препарате Ципралекс обращайтесь в ООО «ЛУНДБЕК РУС»:
г. Москва, 2-й Крутицкий переулок, д.18, стр 1
тел.: (495) 380 31 97; факс: (495) 380 31 96
e-mail: russia@lundbeck.com, www.lundbeck.ru





развилась в течение трех месяцев после ишемического инсульта в каротидном бассейне. Длительность наблюдения составила три месяца. На фоне лечения достоверно уменьшилась выраженность как депрессии, так и тревоги. Эти результаты имеют большое клиническое значение ввиду высокой коморбидности депрессивных и тревожных расстройств [12].

Важной клинической особенностью сосудистой депрессии, о которой уже было сказано выше, является наличие в ее структуре или параллельно в качестве коморбидного состояния выраженных когнитивных расстройств. Согласно отдельным наблюдениям, СИОЗС могут оказывать положительное воздействие на когнитивные функции даже в отсутствие депрессии. R.E. Jorge и соавт. проанализировали влияние Ципралекса на когнитивные функции пациентов без

депрессии в восстановительном периоде инсульта. В течение одного года 129 пациентов получали Ципралекс, плацебо или психотерапию. В результате на фоне применения Ципралекса достоверно в большей степени улучшились когнитивные функции, прежде всего память, по сравнению с плацебо или психотерапией [40]. Вероятно, положительный когнитивный эффект Ципралекса связан с активацией церебральной серотонинергической системы, которая принимает участие в регуляции не только эмоций, но и когнитивных процессов. Положительный когнитивный эффект препарата может быть также обусловлен нормализацией на фоне его использования уровня церебрального нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor), влияющего на нейрогенез и репаративные процессы головного мозга. О положи-

тельном влиянии Ципралекса на синтез указанного нейротрофического фактора сообщают также A. Cattaneo и соавт. [41].

Заключение

Сосудистая депрессия – актуальная клиническая проблема, которая требует особого подхода к диагностике и лечению. Своевременное выявление депрессивных расстройств у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения имеет большое значение для выбора оптимальной терапевтической тактики и прогноза в целом. При этом оптимальными для коррекции депрессии у таких пациентов признаются препараты, высокоселективные к церебральной серотонинергической системе, поскольку они благоприятно влияют на когнитивную сферу, а их прием сопровождается минимальными побочными эффектами. *

Литература

1. Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. Т. 1. М.: Медицина, 1994.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007.
3. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009. № 2. С. 3–8.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2003. С. 231–302.
5. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. Т. 85. № 9. С. 1281–1288.
6. Hackett M. Depression after stroke and cerebrovascular disease // The behavioral and cognitive neurology of stroke / ed. by O. Godefroy. UK: Cambridge University Press, 2013. P. 363–374.
7. Hackett M.L., Yapa C., Parag V. et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies // Stroke. 2005. Vol. 36. № 6. P. 1330–1340.
8. Bhogal S.K., Teasell R., Foley N. et al. Lesion location and post-stroke depression. Systematic review of the methodological limitations in the literature // Stroke. 2004. Vol. 35. № 3. P. 794–802.
9. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4. С. 84–88.
10. Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 1. С. 116–119.
11. Воробьева О.В. Постинсультная депрессия: необходимость назначения антидепрессантов. // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 5. С. 34–37.
12. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Орлов С.В. и др. Постинсультная депрессия // Фарматека. 2011. № 19. С. 15–19.
13. Янакаева Т.А. Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга // Российский медицинский журнал. 1998. № 6. С. 57–60.
14. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 9–13.
15. Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 12–16.
16. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте // Неврологический журнал. 2010. № 2. С. 4–18.
17. Robinson R.G. Depression and lesion location in stroke // Behaviour and mood disorder in focal brain lesion / ed. by J. Bogousslavsky, J.L. Cummings. UK: Cambridge University Press, 2000. P. 95–121.
18. Provinciali L., Paolucci S., Torta R. et al. Depression after first-ever ischemic stroke: the prognostic role of neuroana-



- tomic subtypes in clinical practice // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 26. № 6. P. 592–599.
19. Hama S., Yamashita H., Shigenobu M. et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia // *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 2007. Vol. 257. № 3. P. 149–152.
 20. Teodorczuk A., Firbank M.G., Pantoni L. et al. Relationship between late-life white matter changes and development of late life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40. № 4. P. 603–610.
 21. Firbank M.G., Teodorczuk A., van der Flier W.M. et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study // *Br. J. Psychiatr.* 2012. Vol. 201. № 1. P. 40–45.
 22. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression // *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 18. № 9. P. 963–974.
 23. Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E. The vascular depression hypothesis: an update // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2011. Vol. 19. № 2. P. 99–103.
 24. Taylor W.D., MacFall J.R., Payne M.E. et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 139. № 1. P. 1–7.
 25. Alexopoulos G.S., Meners B.S., Young R.C. et al. Clinically defined vascular depression // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. № 9. P. 562–565.
 26. Alexopoulos G.S., Meners B.S., Young R.C. et al. 'Vascular depression' hypothesis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1997. Vol. 54. № 10. P. 915–922.
 27. Alexopoulos G.S. Depression in the elderly // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9475. P. 1961–1970.
 28. Taylor W.D., Steffens D.C., Krishnan K.R.R. Vascular depression: a new subtype of depressive disorders? // *Vascular Disease and Affective disorders* / ed. by E. Chiu, D. Ames, C. Katona. London: Martin Dunitz Ltd, 2002. P. 149–160.
 29. Вознесенская Т.Г. Соматизированная депрессия в неврологической практике // *Consilium medicum.* 2010. № 9. С. 52–56.
 30. Sheline Y.I., Pieper C.F., Barch D.M. et al. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results from a 2-site prospective, antidepressant treatment trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. № 3. P. 277–285.
 31. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // *Русский медицинский журнал.* 2002. Т. 10. № 12–13. С. 539–542.
 32. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
 33. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 3. С. 10–19.
 34. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
 35. Barker-Collo S.L. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2007. Vol. 22. № 4. P. 519–531.
 36. Вознесенская Т.Г. Синдром апатии // *Неврологический журнал.* 2013. № 3. С. 4–10.
 37. Krishnan K.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-defined vascular depression // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. № 4. P. 497–501.
 38. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9665. P. 746–758.
 39. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. и др. Приверженность основной терапии у больных постинсультной депрессией // *Неврологический журнал.* 2011. № 4. С. 54–59.
 40. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. et al. Mortality and post-stroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. № 10. P. 1823–1829.
 41. Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R. et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol. 13. P. 103–108.

психиатрия

Depression under cerebrovascular diseases

V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow state medical university

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

Data on epidemiology, clinical picture, diagnostic methods and treatment of vascular depression are presented. It was noted that depression is a typical manifestation of cerebrovascular injury that accompanies both acute and chronic disorders of cerebral circulation. Depression is known not only to decrease patient's quality of life, but hamper therapy of the main vascular disorder, and increase a risk of stroke development and lethal outcome. Antidepressants belonging to selective serotonin reuptake inhibitors hold a leading position in therapy of vascular depression as they do not have a negative impact on cognitive functions and have minimal side effects.

Key words: depression, cerebrovascular diseases, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors



Парадоксы клинических проявлений и диагностических критериев тревожных расстройств

О.В. Воробьева

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

Полиморфные неспецифические соматические (вегетативные) симптомы тревоги являются основной причиной обращения пациентов к специалистам разных терапевтических специальностей. Классификационные системы тревожных расстройств базируются на специфических симптомах тревоги, касающихся типа формирования и течения тревоги, что создает определенные трудности для диагностики и специфической терапии значительной категории пациентов. В статье рассматриваются диагностические подходы к основным категориям тревожных расстройств в общесоматической практике, а также принципы их терапии. Подробно обсуждаются целевые симптомы назначения малых нейролептиков.

Ключевые слова: тревожные расстройства, соматические (вегетативные) симптомы тревоги, анксиолитическое лечение, малые нейролептики, алимемазин

Введение

Большинство пациентов, страдающих тревожным расстройством, испытывают неприятные полиморфные соматические симптомы, которые становятся главной причиной обращения к специалистам разных терапевтических специальностей. Психические симптомы могут не осознаваться больными или расцениваться как нормальная реакция на непонятное болезненное состояние. После исключения органичной причины подобных

симптомов клиницист в большинстве случаев диагностирует вегетативную дистонию. В результате тревожное расстройство остается неопределенным и многие пациенты не получают специфического лечения. Высокая распространенность тревожных расстройств (от 12 до 15% в общей популяции) обуславливает необходимость улучшения практических навыков ведения пациентов с тревожными расстройствами в первичном звене.

В большинстве классификационных систем психических заболеваний выделяют следующие категории тревожных расстройств:

- тревога, ассоциированная с соматическим заболеванием;
- лекарственно-индуцированная тревога;
- генерализованное тревожное расстройство;
- паническое расстройство;
- тревога, связанная с острым стрессом;
- посттравматическое стрессорное расстройство;
- расстройство адаптации с тревожными симптомами;
- обсессивно-компульсивное расстройство;
- социальная фобия;
- специфические (простые) фобии.

Клинические проявления вегетативной дисфункции

Вегетативные симптомы неспецифичны и облигатно наблюдаются при любом типе тревоги. Важной клинической особенностью соматических симптомов считаются их полисистемные проявления. Однако пациент может акцентировать внимание врача на наиболее значимых для него жалобах, например со стороны сердечно-сосудистой системы, и игнориро-



вать при этом другие симптомы. Чтобы выявить вегетативную дисфункцию в различных системах, практический врач должен знать типичную для нее клиническую картину.

Наиболее узнаваемы симптомы, связанные с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вегетативная дисфункция чаще всего наблюдается в сердечно-сосудистой системе: тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения в груди, кардиалгия, артериальная гипер- и гипотония, дистальный акроцианоз, волны жара и холода. Расстройства в респираторной системе могут быть представлены отдельными симптомами (затрудненное дыхание, ком в горле) или ярким гипервентиляционным синдромом, который включает:

- различные дыхательные нарушения (ощущение нехватки воздуха, одышку, чувство удушья, ощущение потери автоматизма дыхания, ощущение кома в горле, сухость во рту, аэрофагию) и/или гипервентиляционные эквиваленты (вдохи, кашель, зевоту);
- мышечно-тонические и моторные расстройства (болезненное напряжение мышц, мышечные спазмы, судорожные мышечно-тонические феномены);
- парестезии (чувство онемения, покалывания, «бегающие мурашки», зудение, жжение) конечностей и/или носогубного треугольника.

У некоторых больных возникают связанные с гипервентиляцией феномены измененного сознания (липотимии, чувство пустоты в голове, головокружение, неясность зрения, туман, сетка перед глазами, снижение слуха, шум в ушах). Гастроинтестинальные вегетативные расстройства проявляются такими неспецифическими симптомами, как тошнота, рвота, отрыжка, метеоризм, урчание, запоры, поносы, абдоминальные боли. Важный диагностический маркер вегетативных нарушений, ассоциированных с тревогой, – зависимость интенсивности вегета-

тивной дисфункции от динамики актуальной психогенной ситуации. Как правило, появление или усугубление интенсивности жалоб пациентов связано с конфликтной ситуацией или стрессовым событием. Закономерным для вегетативной дисфункции является замена одних симптомов на другие. «Подвижность» симптомов – одна из характернейших черт вегетативной дистонии. В то же время новый непонятный для него дополнительный стрессом и может привести к утяжелению заболевания.

Вегетативные симптомы сопряжены с нарушениями сна (трудностями засыпания, чутким поверхностным сном, ночными пробуждениями), астеническим симптомокомплексом, раздражительностью по отношению к привычным жизненным событиям, нейроэндокринными нарушениями. Выявление характерного синдромального окружения вегетативных жалоб помогает в диагностике психовегетативного синдрома.

Наиболее часто к врачам общей практики обращаются пациенты, страдающие генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством, расстройством адаптации и патологической тревогой, связанной с соматическими заболеваниями.

Генерализованное тревожное расстройство

Генерализованное тревожное расстройство обычно возникает в молодом возрасте (наиболее типичное начало между подростковым возрастом и третьим десятилетием жизни), имеет хроническое течение с выраженной флуктуацией симптомов. Женщины страдают генерализованным тревожным расстройством как минимум в два раза чаще, чем мужчины. В основном заболевание проявляется чрезмерной тревогой или беспокойством по поводу обыденных событий. Кроме того, неограниченно могут быть представлены неспецифические симптомы тревоги: вегетативные (головокру-

жение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость), мрачные предчувствия (беспокойство о будущем, предчувствие конца, трудности концентрации), моторное напряжение (двигательное беспокойство, суетливость, невозможность расслабиться, головные боли напряжения, озноб). Тревожные опасения обычно связаны с собственным здоровьем и здоровьем близких. При этом больные стремятся установить для себя и семьи особые правила поведения, чтобы свести риски нарушения здоровья к минимуму. Любые отклонения от привычного жизненного стереотипа усиливают тревожные опасения. Повышенное внимание к своему здоровью постепенно формирует ипохондрический стиль жизни. Тема здоровья становится излюбленной для пациента и его окружения.

В то же время пациент не воспринимает свою тревожность как нездоровье. Поводом обращения больных с генерализованным тревожным расстройством к врачам становятся именно неспецифические соматические (вегетативные) симптомы тревоги, что объясняет используемые клиницистами диагнозы «вегетативная дистония», «нейроциркуляторная дистония». Между тем врач должен рассматривать эти симптомы как маркер наличия у пациента тревожного расстройства. Следует отметить: при генерализованном тревожном расстройстве тревога формируется и развивается вне зависимости от конкретного жизненного события (нерациональная тревога).

Генерализованное тревожное расстройство относится к хроническим тревожным расстройствам с высокой вероятностью возвращения симптомов в будущем. Согласно эпидемиологическим исследованиям у 40% пациентов симптомы тревоги персистируют свыше пяти лет [1]. Заболевание начинается постепенно, симптомы значительно флуктуируют по выраженности, могут исчезать, затем появляются вновь. Но с течением времени тяжесть симптомов



возрастает. У многих пациентов нарушается социальная активность, страдает профессиональная деятельность. Без лечения полное восстановление наблюдается крайне редко. Ранее генерализованное тревожное расстройство большинством экспертов рассматривалось как мягкое расстройство, которое достигает клинической значимости только в случае коморбидности с депрессией. Однако накапливается все больше фактов, свидетельствующих о нарушении социальной и профессиональной адаптации больных с генерализованным тревожным расстройством, что заставляет серьезнее относиться к этому заболеванию. Следует отметить: доля изолированного генерализованного тревожного расстройства составляет менее трети случаев. Генерализованное тревожное расстройство, как правило, коморбидно с депрессией, дистимией, соматоформным болевым расстройством, злоупотреблением субстанций, индуцирующих тревогу. Оно может сопровождать и соматические заболевания (болезни сердца, гастроинтестинальные заболевания и хронические болевые синдромы). Присоединение генерализованного тревожного расстройства к соматическому заболеванию значительно ухудшает прогноз основного заболевания, увеличивает расходы на ведение больного.

Паническое расстройство

Паническое расстройство – крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом, социально активном возрасте, которое в основном проявляется повторяющимися пароксизмами тревоги (паническими атаками). Паническая атака представляет собой необъяснимый мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. В отечественной литературе долгое время использовался термин «вегетативный криз», отражающий представ-

ления о первичности дисфункции вегетативной нервной системы.

Диагностика панической атаки основывается на определенных клинических критериях. Паническая атака характеризуется пароксизмальным страхом (часто сопровождающимся чувством неминуемой гибели) или тревогой и/или ощущением внутреннего напряжения с наличием не менее четырех паникоассоциированных симптомов:

- 1) пульсация, сильное сердцебиение, учащенный пульс;
- 2) потливость;
- 3) озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи;
- 4) ощущение нехватки воздуха, одышка;
- 5) затруднение дыхания, удушье;
- 6) боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки;
- 7) тошнота или абдоминальный дискомфорт;
- 8) ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние;
- 9) ощущение дереализации, деперсонализации;
- 10) страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок;
- 11) страх смерти;
- 12) ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях;
- 13) ощущение прохождения по телу волн жара или холода.

Паникоассоциированные симптомы развиваются внезапно и достигают своего пика в течение десяти минут. Послеприступный период характеризуется общей слабостью, разбитостью.

Паническое расстройство имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги ожидания приступа, который в свою очередь закрепляет повторяемость атак. Трактовка пациентом панической атаки как свидетельства наличия какого-либо соматического заболевания приводит к частым посещениям врача, консультациям у специа-

листов различного профиля, неоправданным диагностическим исследованиям и создает у пациента впечатление о сложности и уникальности его заболевания. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к появлению ипохондрических симптомов, способствующих утяжелению течения болезни.

Чем дольше пациент страдает паническим расстройством, тем больше вероятность присоединения других психопатологических синдромов. Лидирующее положение по коморбидности с паническим расстройством занимают агорафобия, депрессия, генерализованная тревога. Многими исследователями доказано, что при сочетании панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства оба заболевания протекают в более тяжелой форме, взаимно отягощают прогноз и снижают вероятность ремиссии [2].

Тревожное расстройство, ассоциированное с текущим соматическим заболеванием

Тревожное расстройство у пациентов с коморбидным соматическим заболеванием может проявляться различными симптомами, которые описаны при первичной патологической тревоге. Тревога особенно часто ассоциирована с такими хроническими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хронические бронхолегочные заболевания, язвенная болезнь, эпилепсия, инсульт, хронические болевые синдромы, мигрень. Отличить многие соматические симптомы тревоги от симптомов соматического заболевания в некоторых случаях затруднительно. Тревожные симптомы могут быть ошибочно расценены как признаки основного заболевания, что повлечет за собой необоснованную терапию. Клиническая манифестация тревожных симптомов часто не удовлетворяет критериям очерченного тревожного расстройства и представляет собой рекуррентную группу симптомов с меньшей длительностью и выраженнос-



тью, чем это требуется для синдромальной классификации. Эти субсиндромально выраженные тревожные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелечеными, при этом значительно ухудшая качество жизни пациента и окружающих его лиц. Нередко субсиндромальное тревожное расстройство является фактором риска развития тяжелой депрессии.

Коморбидное тревожное расстройство независимо от степени выраженности существенно ухудшает течение основного заболевания. Например, тревога может привести к учащению эпилептических припадков или срыву лекарственной ремиссии, удлинить период реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Мягкие тревожные расстройства соответствуют синдромальному по продолжительности, но включают меньшее количество (от двух до четырех) тревожных симптомов или более четырех симптомов, незначительная выраженность (тяжесть) которых не удовлетворяет полностью диагностическим критериям.

У пациентов, страдающих субсиндромальной или мягкой тревогой, снижение качества жизни по параметрам профессиональной и социальной активности сопоставимо с пациентами, имеющими развернутое тревожное расстройство, и более выражено, чем у лиц, имеющих хроническое, не осложненное психопатологическими синдромами заболевание [3].

Индукцированная тревога

Многие лекарственные препараты и другие химические субстанции могут стать причиной тревожных симптомов. Чрезмерное потребление кофеина или резкое прекращение его потребления вызывает значимые тревожные симптомы [4]. Манифестация тревоги в результате приема различных рецепторных медикаментов трактуется как побочный эффект препарата. Тревога может развиваться на фоне использования адренергических агонистов, бронходилататоров, кортикостероидов, препаратов,

влияющих на функцию щитовидной железы, антигипертензивных препаратов, кардиоваскулярных препаратов, особенно дериватов дегиталиса. Психотропные препараты, такие как нейролептики и реже селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), могут быть причиной акатии, ассоциированной с тревогой. Все антидепрессанты при длительном использовании демонстрируют противотревожный эффект, но в инициальном периоде лечения могут индуцировать тревогу, что во многих случаях обуславливает отказ пациента от терапии. Повысить эффективность начального этапа терапии возможно путем назначения комбинации антидепрессанта с противотревожным препаратом.

Известно, что отмена алкоголя вызывает тревогу и ажитацию. Многие патологические тревожные симптомы дебютируют в период абстиненции. Симптомы отмены седативных и снотворных препаратов близки по патогенезу и клиническим проявлениям к симптомам отмены алкоголя, но часто недооцениваются клиницистами как потенциальная причина тревоги. Оба эти состояния характеризуются следующими тревожными симптомами: нервозностью, тахикардией, дрожью, потливостью и тошнотой. В то же время седативные препараты (бензодиазепины) используют для лечения тревожных симптомов, что затрудняет дифференцировку симптомов основного тревожного расстройства от симптомов отмены, ассоциированных с использованием этих медикаментов.

Принципы терапии тревожных расстройств

Несмотря на облигатность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, базовым методом лечения тревоги является психотерапевтическое лечение. Лекарственные препараты, которые применяются в терапии тревожных состояний, воздействуют на различные нейротрансмиттеры,

в частности на серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

Спектр противотревожных препаратов чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), малые нейролептики, седативные растительные сборы и, наконец, антидепрессанты. Антидепрессанты успешно использовались для лечения пароксизмальной тревоги (панических атак) с 1960-х гг. Но уже в 1990-е гг. стало понятно, что антидепрессанты эффективно купируют тревогу независимо от ее типа.

В настоящее время большинством исследователей и врачей-практиков препаратами первой линии для лечения хронических тревожных расстройств признаны СИОЗС. Это положение базируется на несомненной антитревожной эффективности и хорошей переносимости препаратов этой группы. Кроме того, при длительном применении СИОЗС не утрачивают своей эффективности. У большинства людей побочные эффекты СИОЗС выражены незначительно, обычно проявляются в период первой недели лечения, а затем исчезают. Иногда побочные эффекты можно нивелировать коррекцией дозы или изменением времени приема лекарства.

Обычно тревожные симптомы купируются спустя одну или две недели от начала приема лекарства, после чего антитревожный эффект препарата нарастает градуированно. Если в течение трех месяцев терапия оказывается недостаточной эффективной, необходимо предложить альтернативное лечение. Возможен переход на препарат более широкого спектра действия (антидепрессанты двойного действия или трициклические антидепрессанты) или включение дополнительного препарата в схему лечения (например, малых нейролептиков).

Бензодиазепиновые транквилизаторы в основном используются для купирования острых симптомов тревоги и не должны применяться более четырех недель из-за угрозы



формирования синдрома зависимости. Данные о потреблении бензодиазепинов свидетельствуют о том, что они остаются наиболее часто назначаемыми психотропными средствами. Достаточно быстрое достижение противотревожного, в первую очередь седативного эффекта, отсутствие очевидных неблагоприятных влияний на функциональные системы организма оправдывают известные ожидания врачей и пациентов по меньшей мере в начале лечения.

Психотропные свойства анксиолитиков реализуются через ГАМКергическую нейротрансмиттерную систему. Благодаря морфологической однородности ГАМКергических нейронов в разных отделах центральной нервной системы транквилизаторы могут влиять на значительную часть функциональных образований головного мозга, что в свою очередь обуславливает широкий спектр их эффектов, в том числе неблагоприятных. В этой связи применению бензодиазепинов сопутствует целый ряд проблем, связанных с особенностями их фармакологического действия:

- гиперседация (дневная сонливость, снижение уровня бодрствования, нарушение концентрации внимания, жалобы на забывчивость);
- миорелаксация (общая слабость, мышечная слабость);
- угроза развития зависимости (может возникать при длительном применении и сопровождаться феноменами, сходными с невротической тревогой при отмене бензодиазепинов).

Напротив, небензодиазепиновые анксиолитики, лишенные негативных свойств бензодиазепинов, иногда могут составить альтернативу бензодиазепинам.

Для лечения тревоги могут быть также использованы малые нейролептики. В отличие от классических нейролептиков эта подгруппа препаратов широко используется не только в психиатрической, но и в общесоматической практике. Малые нейролептики обладают рядом с антипсихотическими

эффектами тимоаналептической активностью и не оказывают выраженного влияния на неврологическую сферу (экстрапирамидные побочные эффекты). Мягкость психотропного действия и благоприятное соматотропное влияние (хорошая переносимость, лечебное воздействие на некоторые соматические функции, отсутствие печеночного метаболизма) позволяют использовать малые нейролептики в общесоматической сети (гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, дерматологии, неврологии) для лечения психосоматических расстройств и психопатологической симптоматики, возникающей вследствие соматической патологии. Этот класс препаратов благодаря своему седативному эффекту применяется как в монотерапии тревоги, так и в мультимодальной терапии.

Обычно малые нейролептики используются в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности. Комбинирование СИОЗС с малыми нейролептиками обладает следующими преимуществами:

- влияние на широкий спектр эмоциональных и соматических симптомов, особенно на болевые ощущения;
- возможность более быстрого начала антидепрессивного эффекта;
- повышение вероятности ремиссии [5].

Наряду с центральным дофаминергическим действием большое значение имеет способность атипичных нейролептиков блокировать дофаминовые D₂-рецепторы вегетативной нервной системы. По этой причине наличие отдельных соматических (вегетативных) симптомов может быть показанием для назначения комбинированного лечения. Именно вегетотропным эффектом обусловлена направленность действия малых нейролептиков на расстройства невротического уровня и связанные с ними вегетативные нарушения. Благодаря этому они широко используются для ле-

чения тревожных расстройств и ассоциированных с ними вегетативных симптомов, развивающихся вследствие соматических заболеваний. Малые нейролептики могут быть полезны при лечении нозогенных тревожных реакций у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, обструктивным бронхитом, кожными и неврологическими заболеваниями [6]. Симптомами – маркерами дополнительного назначения нейролептиков являются астенический фон, тенденция к брадикардии, аритмии и гипотонии, гиперкинетические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, «мраморные» ладони, то есть симптомы ваготонии.

Наши собственные исследования показали, что пациенты с паническим расстройством, имеющие симптомы желудочно-кишечного дистресса, хуже откликаются на терапию антидепрессантами, чем пациенты, не имеющие таковых симптомов. Антидепрессивная терапия была эффективна только у 37,5% пациентов, предъявлявших жалобы на желудочно-кишечные вегетативные расстройства, против 75% пациентов в группе больных, не предъявлявших жалобы на желудочно-кишечный тракт. По этой причине в некоторых случаях полезными могут оказаться препараты, воздействующие на отдельные тревожные симптомы. Например, бета-блокаторы уменьшают тремор и купируют тахикардию, препараты с антихолинергическим эффектом уменьшают потливость, а малые нейролептики воздействуют на желудочно-кишечный дистресс.

Среди малых нейролептиков наиболее часто для лечения тревожных расстройств используется алимемазин (Тералиджен®). У клиницистов накоплен значительный опыт применения препарата Тералиджен® у пациентов с вегетативной дисфункцией [7]. Механизм действия Тералиджена многогранен и включает как центральные, так и периферические компоненты:

Тералиджен®

От **SOS** состояний
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

**Тералиджен® —
уникальный
вегетостабилизатор!**

- Эффективно устраняет вегетативные нарушения благодаря комплексному влиянию на рецепторы ЦНС
- Купирует все проявления тревоги и стресса
- Наступление эффекта через 10–15 минут
- Безопасен для больных пожилого возраста
- Может назначаться детям с 7 лет



ОАО «Валента Фарм»

Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2
тел. (495) 933-60-80, факс (495) 933-60-81





- блокаду D₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы (антипсихотическое действие);
 - блокаду 5HT-2A серотониновых рецепторов (антидепрессивное действие, синхронизация биологических ритмов);
 - блокаду D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного и кашлевого центра ствола мозга (противорвотное и противокашлевое действие);
 - блокаду альфа-адренорецепторов ретикулярной формации (седативное действие);
 - блокаду периферических альфа-адренорецепторов (гипотензивное действие);
 - блокаду H₁-рецепторов центральной нервной системы (седативное действие, гипотензивное действие);
 - блокаду периферических H₁-рецепторов (противозудное и противоаллергическое действие);
 - блокаду ацетилхолиновых рецепторов (спазмолитическое действие).
- Исходя из эффектов и многолетнего опыта использования Тералиджена, целевыми симптомами назначения препарата при коррекции тревожных расстройств являются:
- чрезмерная нервозность, возбудимость, раздражительность, взвинченность; доминирование в клинической картине нарушений сна (трудности засыпания) [8];
 - необходимость усиления эффектов базисной (антидепрессивной) терапии;
 - жалобы на сенестопатические ощущения;
 - гастроэнтерологический дистресс, в частности тошнота;
 - боль, зуд.

Прием препарата Тералиджен® рекомендуется начинать с минимальных доз (одна таблетка на ночь), постепенно увеличивая дозу до трех таблеток. Не существует четких рекомендаций по продолжительности терапии тревожных синдромов. Тем не менее многочисленными исследованиями доказана польза длительных курсов терапии. Считается, что после редукции всех симптомов должно пройти не менее четырех недель лекарственной ремиссии, после чего делается попытка отмены препарата. Слишком ранняя отмена лекарства может привести к обострению заболевания. В среднем курс лечения составляет два – шесть месяцев. *

Литература

1. Blazer D.G., Hughes D., George L.K. et al. Generalized anxiety disorder // Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study / ed. by L.N. Robins, D.A. Regier. New York: The Free Press, 1991. P. 180–203.
2. Hunt C. The diagnosis and nature of generalized anxiety disorder // Curr. Opin. Psychiatry. 2000. Vol. 13. № 2. P. 157–161.
3. Katon W., Hollifield M., Chapman T. et al. Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personality characteristics and functional disability // J. Psych. Res. 1995. Vol. 29. № 2. P. 121–131.
4. Bruce M., Scott N., Shine P. et al. Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. № 11. P. 867–869.
5. Uchida H., Takeuchi H., Suzuki T. et al. Combined treatment with sulphiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder // J. Clin. Psychopharmacol. 2005. Vol. 25. № 6. P. 545–551.
6. Смуглевич А.Б., Ильина Н.А., Батурич К.А. Терапия тревожно-депрессивных расстройств в психиатрической и общей медицинской сети: опыт применения препарата Просульпин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2004. № 3. С. 128–130.
7. Ибрагимов Д.Ф. Алимемазин в медицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 9. С. 76–78.
8. Mindell J.A., Kuhn B., Lewin D.S. et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children // Sleep. 2006. Vol. 29. № 10. P. 1263–1276.

Paradoxes of clinical symptoms and diagnostic criteria of anxiety disorders

O.V. Vorobyova

Sechenov First Moscow state medical university

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Polymorphous non-specific somatic (vegetative) manifestations of anxiety are regarded as the most common cause for visits to specialists in internal medicine. Current anxiety disorder classifications are specific and anxiety symptom-based; they account for emergence and dynamics of anxiety symptoms and may be impracticable in many patients. The article discusses approaches to the diagnosis of main types of anxiety disorders in the practice of internist as well as therapy principles with particular attention to ‘minor’ neuroleptics and their indications for use.

Key words: anxiety disorders, somatic (vegetative) manifestations of anxiety, anxiolytics, ‘minor’ neuroleptics, alimemazine



Кафедра нервных болезней Института профессионального образования и Отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

приглашают принять участие в

IX ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

18–19 ноября 2014 года

Москва, Выставочный конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, конференц-зал №2

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: проф. В.Л. Голубев,
доц. М.Г. Полуэктов

Секретарь: доц. К.Н. Стрыгин

Члены: проф. Б.М. Блохин, проф. Р.В. Бузунов,
проф. А.А. Буриков, проф. Е.В. Вербицкий,
проф. А.В. Голенков, д.б.н. В.Б. Дорохов,
проф. Е.А. Корабельникова, проф. О.С. Левин,
д.м.н. И.М. Мадаева, д.м.н. В.А. Михайлов,
д.м.н. Г.А. Оганесян, проф. В.А. Парфенов,
д.б.н. Ю.Ф. Пастухов, д.б.н. И.Н. Пигарев,
проф. В.М. Свистушкин,
проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

ТЕМАТИКА СИМПОЗИУМОВ

1. Физиология, патофизиология и нейрохимия сна
2. Инсомния: диагностика и лечение
3. Нарколепсия и другие гиперсомнии: диагностика и лечение
4. Сновидения и другие формы психической активности во сне
5. Медицина сна
6. Парасомнии: диагностика и лечение
7. Синдром обструктивного апноэ сна
8. Расстройства движений во сне
9. Особенности и расстройства сна детей
10. Методология исследования цикла «сон – бодрствование»

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании

Окончание приема тезисов 31 августа 2014 года

Участие в конференции БЕСПЛАТНОЕ

В рамках конференции пройдет тематическая выставочная экспозиция медицинского оборудования, инструментов и фармакологических препаратов. Приглашаем экспонентов для участия в выставке

телефон Оргкомитета конференции: +7 499 2682416,
адрес электронной почты: info@sleepmed.ru, официальный сайт: www.sleepmed.ru



¹Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

²Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

Расстройства сна при депрессии

М.Г. Полуэктов¹, Е.А. Ляшенко²

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

В статье рассмотрены основные виды нарушений сна при депрессии, их полисомнографические корреляты, обсуждаются возможные причины и способы коррекции этих расстройств. Отмечается, что терапия нарушений сна у пациентов с депрессией должна включать в себя лечение основного заболевания (депрессии), немедикаментозные способы коррекции сна, соблюдение гигиены сна. Подчеркивается, что применение антидепрессантов с седативным действием при депрессиях с инсомническими проявлениями благотворно влияет как на сон, так и на основной психопатологический синдром.

Ключевые слова: депрессия, инсомния, расстройства сна, циркадианные ритмы, антидепрессанты

Эпидемиология

Тесная связь нарушений сна и депрессии продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях, что позволяет говорить о наличии общих патофизиологических механизмов этих расстройств. При депрессии наблюдаются как инсомнические, так и гиперсомнические расстройства, их частота составляет 80–90%, а при оценке данных объективного полисомнографического исследования может достигать 100% [1].

Показано, что депрессия выявляется у 20% людей с нарушениями сна и только у 1% людей, нарушений сна не имеющих. Особенно сильная корреляция между расстройством сна и депрессией наблюдается в молодом возрасте: при наличии инсомнии риск развития депрессии составляет 31%, гиперсомнии – 25%, обоих расстройств – 54%. В старшей возрастной группе инсомния выступает предиктором развития депрессии в будущем [2]. Сочетание депрессии и наруше-

ний сна является настолько типичным, что, по мнению некоторых авторов, в случае отсутствия жалоб на плохой сон диагноз депрессии сомнителен [3].

Феноменология расстройств сна при депрессии

Наиболее распространенными видами нарушений сна при депрессии являются ночные страхи, кошмары, инсомния и гиперсомния.

Ночные страхи представляют собой форму парасомнии, которая характеризуется внезапным пробуждением из медленного сна (четвертая стадия), дезориентацией, чувством страха, при этом часто сопровождается криком и стереотипной двигательной активностью, носящей менее целенаправленный характер, чем при сомнамбулизме. Ночные страхи, как правило, сочетаются с тревогой, депрессией, обсессивно-компульсивным поведением, фобиями [4].

Кошмары также являются формой парасомнии с устрашающими сновидениями, которые вспоминаются после пробуждения из фазы быстрого сна, с быстрым



восстановлением ориентации и способностью вспомнить сновидение в мельчайших подробностях [5]. Распространенность этой парасомнии в общей популяции варьирует от 1 до 8% [6]. Кошмары чаще встречаются у женщин и ассоциированы с частыми ночными пробуждениями, трудностями засыпания, снижением памяти и тревогой. Это расстройство может быть обусловлено приемом лекарственных препаратов (антидепрессантов, наркотических анальгетиков или барбитуратов), прежде всего влияющих на уровень нейромедиаторов в центральной нервной системе. Учащение кошмаров может быть спровоцировано отменой ряда веществ, таких как этанол, барбитураты и бензодиазепины, в связи с провоцированием рикошетного увеличения фазы быстрого сна [7].

Инсомния, по определению Международной классификации расстройств сна 2005 г. [6], представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающихся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида. Клиническая феноменология инсомнии включает в себя пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства. К пресомническим расстройствам относятся трудности засыпания. В случае длительного течения заболевания у больных складываются патологические ритуалы отхода ко сну и может сформироваться «боязнь постели», которая характеризуется исчезновением желания спать, как только человек ложится в постель. Это состояние сопровождается навязчивыми мыслями и воспоминаниями, усилением двигательной активности в стремлении найти удобную позу.

Интрасомнические расстройства проявляются в основном частыми ночными пробуждениями, после

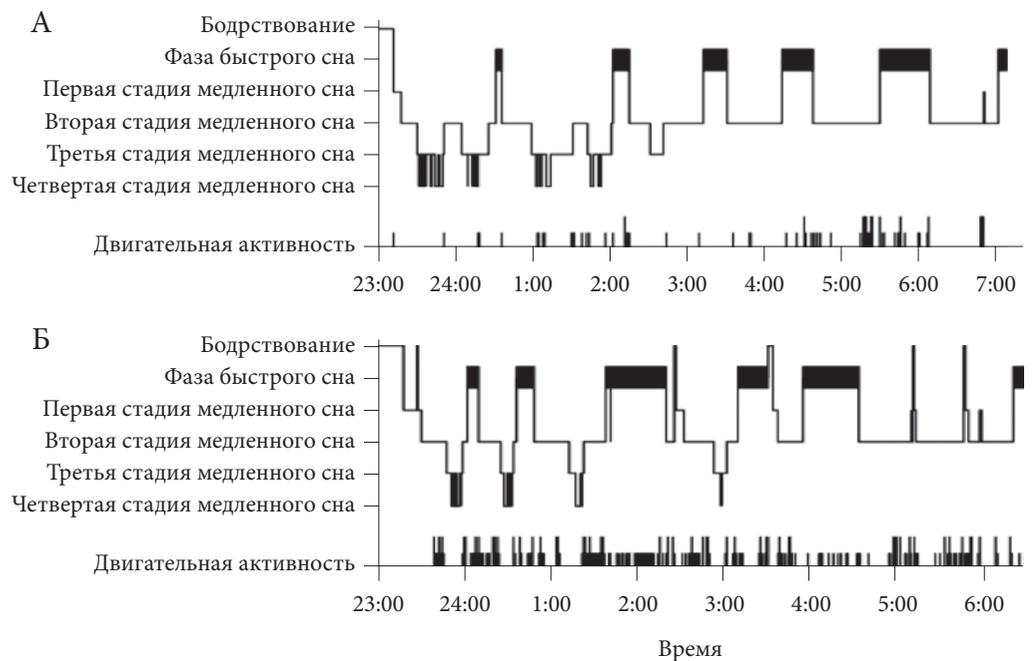


Рисунок. Изменение структуры сна при депрессии на фоне лечения (А – гипнограмма здорового человека, В – гипнограмма больного депрессией) – укорочение латентного периода быстрого сна, удлинение времени засыпания, снижение представленности глубоких стадий медленного сна, увеличение числа пробуждений и двигательной активности во сне [10]

которых пациенты долго не могут уснуть. У таких больных порог пробуждения резко снижен, в результате чего сон может прервать малейший шум, дискомфорт, болевые ощущения и т.д.

К постсомническим расстройствам относятся ранние утренние пробуждения, снижение работоспособности, ощущение разбитости, неудовлетворенность ночным сном, дневная сонливость. Считается, что разорванный сон или ранние утренние пробуждения могут служить маркером наличия депрессии даже при отсутствии пониженного настроения [1].

Гиперсомния характеризуется чрезмерной дневной сонливостью и дневными засыпаниями, которые не приносят облегчения. При этом избыточная сонливость может возникать как в ночное, так и в дневное время с общей продолжительностью сна не менее десяти часов в сутки [8]. Гиперсомния при депрессии наблюдается реже, чем инсомния, как правило, она имеет место при атипичной форме аффективно-

го расстройства у лиц молодого возраста и женщин. Гиперсомния встречается у 40% пациентов с депрессией младше 30 лет и только у 10% пациентов в возрасте 50 лет. Некоторые пациенты могут одновременно страдать от инсомнии и гиперсомнии в рамках одного депрессивного эпизода [9].

Структура сна при депрессии

Изменение структуры сна при эндогенной депрессии характеризуется сокращением дельта-сна и латентного периода фазы быстрого сна, увеличением плотности быстрых движений глаз, частыми пробуждениями (рисунок) [10]. При психогенных депрессиях в структуре инсомнии преобладают нарушения засыпания с компенсаторным удлинением утреннего сна, в то время как при эндогенных депрессиях чаще регистрируют частые ночные и окончательные ранние утренние пробуждения. Отмечено уменьшение глубины сна и возрастание двигательной активности. Обнаружена выраженная редукция четвертой стадии сна. На



фоне редукции четвертой стадии и частых пробуждений нередко отмечают увеличение поверхностных (первой и второй) стадий медленного сна. Возрастает число переходов от стадии к стадии, что свидетельствует о нестабильности работы церебральных механизмов поддержания сна. Кроме того, характерным признаком нарушений структуры сна при депрессии является увеличение числа пробуждений в последнюю треть ночи [11].

При депрессии наблюдают изменения и в фазе быстрого сна. По различным данным, у таких больных представленность быстрого сна варьирует от 16,7 до 31%. Важнейшим показателем, отражающим величину потребности в этой фазе сна, считается его латентный период. Сокращение латентного периода быстрого сна расценивается как признак усиления активности стволовых структур, генерирующих эту фазу сна, и объясняется повышенной потребностью в быстром сне при депрессии. Сокращение латентного периода быстрого сна далеко не в одинаковой степени свойственно разным типам депрессии. Короткий латентный период характерен для всех первичных депрессий и отсутствует при вторичных. При этом он не определяется другими параметрами сна и не зависит от возраста и действия лекарств. Обнаружено, что достаточно чувствительным и специфичным (60 и 90% соответственно) маркером эндогенной депрессии является редукция латентного периода быстрого сна до 70 минут. Возможно, эти данные свидетельствуют о десинхронизации циркадианных ритмов в цикле «сон – бодрствование» и их смещении на более раннее время суток.

При эндогенных депрессиях больше всего нарушается временная организация сна. Обнаружено не только ранее наступление первого эпизода фазы быстрого сна, но и увеличение его длительности, а также снижение ультрадианной периодичности цикла сна

до 85 минут (в норме у здорового человека она составляет около 90 минут). Продолжительность периодов быстрого сна последовательно уменьшается в течение ночи при сохраняющейся высокой частоте быстрых движений глаз. Это напоминает сходную закономерность, выявленную у здоровых лиц, с той лишь разницей, что у последних сокращение времени фазы быстрого сна с сохранением высокой частоты быстрых движений глаз наблюдается после четвертого или пятого цикла [1]. Таким образом, в настоящее время определенные изменения в структуре ночного сна рассматривают как предиктор развития депрессии. К таким маркерам относятся уменьшение латенции быстрого сна, сокращение длительности дельта-сна и увеличение плотности быстрых движений глаз. Эти параметры расцениваются и как маркеры эффективности терапии антидепрессантами, однако ввиду их высокой чувствительности к фармакотерапии рекомендуют проводить полисомнографическое исследование до назначения и после отмены антидепрессанта [12].

Патогенез нарушений сна при депрессии

Существует несколько патофизиологических механизмов развития инсомнии. Один из них связывают с состоянием гиперактивации нервной системы, которая наблюдается как на уровне высшей нервной деятельности, так и в вегетативном и эндокринном обеспечении жизнедеятельности. На когнитивном уровне гиперактивация поддерживается постоянными навязчивыми мыслями (руминациями), связанными со стрессовым фактором, и сопровождается повышением внимания, уровня бодрствования, готовности к реагированию. С наступлением вечера интенсивность руминаций не снижается, что приводит к трудностям засыпания вечером и во время ночных пробуждений. В дальнейшем на фоне развившихся нарушений сна ключевой темой руминаций

может становиться уже не стрессор, а отсутствие возможности достичь нормального сна, при этом формируется «боязнь не заснуть» [13].

Наличие гиперактивации на соматическом уровне подтверждается результатами исследования основного обмена: у больных инсомнией увеличивается объем потребляемого кислорода по сравнению со здоровыми людьми. Определение активности вегетативной нервной системы методом анализа временных характеристик вариабельности ритма сердца подтвердило наличие относительной симпатикотонии у больных инсомнией в течение всего 36-часового периода регистрации.

Выделение «гормонов стресса» при инсомнии также возрастает. У больных повышен уровень суточной экскреции свободного кортизола, его концентрация в моче коррелирует со временем ночного бодрствования. Экскреция катехоламинов также коррелирует со временем бодрствования в постели и первой стадией медленного сна. При сравнении уровней кортизола и адренорегуляторного гормона в плазме крови было показано, что максимальные различия этих показателей у больных инсомнией и у хорошо спящих людей отмечаются в вечернее и ночное время. Эта находка подтверждает наличие гиперактивации, мешающей засыпанию и поддержанию сна и на этом уровне регуляции [14].

Исследования мозгового метаболизма методом позитронной эмиссионной томографии подтверждают наличие гиперактивации при инсомнии и на церебральном уровне. Общий уровень потребления глюкозы в мозге больных инсомнией повышен по сравнению со здоровыми людьми. Максимальные различия, выражающиеся в снижении градиента уровня метаболизма при переходе от бодрствования к медленному сну, отмечались в тех областях мозга, которые в большей степени участвуют в эмоциональном реагировании на стресс. Это струк-



туры восходящей активирующей формации, гипоталамуса, миндалевидного тела, передней поясной извилины, коры мезиотемпоральной области и островка. В то же время метаболическая активность нейронов префронтальной коры у больных инсомнией в бодрствовании оказалась ниже, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о когнитивных последствиях нарушенного сна [15].

Одним из рассматриваемых патофизиологических механизмов нарушений сна при депрессии является нарушение циркадианных ритмов, которые управляются небольшой областью гипоталамуса, где расположены супрахиазмальные ядра. Они координируют циклическое чередование процессов сна и бодрствования, метаболические процессы, выработку гормонов и другие физиологические функции, обеспечивая работу органов и систем в 24-часовом (в большинстве случаев) и других циклах. Предполагают, что нарушение деятельности системы регуляции биологических ритмов приводит к развитию расстройств сна, раздражительности, снижению внимания, развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, а также повышает риск развития рака. Однако механизмы, связывающие нарушения циркадианных ритмов и развитие различных заболеваний, требуют дальнейшего изучения [16]. Известно, что ночной образ жизни приводит к развитию десинхроноза (рассогласования биологических ритмов), который наблюдается у людей, работающих в ночную смену или сутками, а также у людей, часто совершающих поездки в другие часовые пояса (синдром смены часовых поясов).

Расстройство циркадианного ритма сна по типу запаздывания фазы сна характеризуется трудностями инициации и окончания сна в желаемое (социально приемлемое) время. Пациенты долго не могут уснуть вечером, утром им

трудно проснуться и поддерживать необходимый уровень активности в первой половине дня. Если у них имеется возможность следовать внутреннему ритму, то есть поздно ложиться и поздно вставать, эти люди чувствуют себя совершенно здоровыми. Объективное исследование сна в этих случаях не выявляет каких-либо нарушений его структуры. Для такого расстройства характерна низкая эффективность снотворных препаратов. В лечении циркадианных расстройств типа запаздывающей фазы сна используют лекарственные средства и методики, имеющие отношение к биоритмологии (хронобиологии). Для ускорения засыпания применяются препараты мелатонина [17].

Патогенез депрессии также часто связывают с нарушением биологических ритмов. Хорошо известны сезонные и суточные колебания настроения, поведения, физиологических процессов у людей с биполярным расстройством. Сопряженность симптоматики депрессивного расстройства с ритмическими процессами не вызывает сомнений:

- циклическое, рекуррентное течение депрессий (депрессивный и маниакальный периоды образуют фазу, а фаза вместе с бессимптомным периодом составляют цикл);
- ритмичность проявления заболевания (максимально в апреле и октябре, минимально в июле и декабре-январе);
- суточный ритм колебания депрессивного настроения, ряда вегетативных и поведенческих симптомов;
- изменение ритмичности фаз сна (уменьшение латентного периода быстрого сна) [18].

У больных депрессией обнаружено понижение уровня секреции мелатонина, что может способствовать развитию у них инсомнии, но не дает представления о причинно-следственных связях развития этих расстройств. Как правило, лечение таких пациентов антидепрессантами приводит к нормализации сна, что под-

тверждает общность механизмов развития этих расстройств.

Синдром обструктивного апноэ сна рассматривают как фактор, усугубляющий течение депрессии пропорционально тяжести синдрома. Показано, что коррекция этого состояния при помощи вентиляции постоянным положительным давлением через носовую маску во время сна (СИПАП-терапия) приводит к уменьшению выраженности симптомов депрессии [19].

Лечение нарушений сна при депрессии

Терапия нарушений сна у больных с депрессией должна включать в себя лечение основного заболевания (депрессии), немедикаментозные способы коррекции сна, соблюдение гигиены сна.

Соблюдение гигиены сна является одним из важнейших факторов терапии нарушений сна у пациентов с депрессией. Правила гигиены сна включают нормализацию режима дня (ложиться и вставать в одно и то же время, не спать в течение дня), регулярные физические упражнения в утренние и дневные часы (но не перед сном), организацию режима питания (не переедать перед сном). Кроме того, рекомендуется исключить употребление кофе, чая и алкоголя во второй половине дня, отказаться от курения. Значение имеет и организация места для сна. Кровать и подушка должны быть удобными, свет в спальне приглушенным, комнату необходимо поддерживать в чистоте и регулярно проветривать. Кровать следует использовать только для сна, в ней нельзя есть, читать, смотреть телевизор и просто валяться. Если в течение 30–40 минут заснуть не удастся, рекомендуется встать и заняться другими делами до тех пор, пока не появится желание заснуть. Бывает полезным соблюдать определенный ритуал отхода ко сну (горячая ванна или прогулка перед сном). Во многих случаях помогает методика контролируемого ограничения сна



(уменьшение времени пребывания в постели до предполагаемой продолжительности сна).

К немедикаментозным способам коррекции расстройств сна при депрессии относятся психотерапия, физиотерапия, фототерапия, энцефалофония. К наиболее эффективным психотерапевтическим воздействиям относят рациональную, поведенческую и когнитивную психотерапию, методы аутотренинга, биологической обратной связи, релаксационные методики.

Одним из известных методов лечения депрессии является депривация сна – сознательное лишение ночного сна на протяжении 36–40 часов. По данным многих авторов, этот метод тем эффективнее, чем грубее выражены депрессивные расстройства. Депривация сна может быть самостоятельным методом лечения депрессии с последующим переходом к антидепрессантам. Кроме того, считается, что депривация сна повышает эффективность фармакотерапии у резистентных больных [1]. Однако существуют исследования, доказывающие негативное влияние лишения сна на дальнейшее течение депрессии, особенно у лиц молодого возраста [20].

В схему лекарственной терапии депрессии с инсомническими нарушениями помимо препаратов основного ряда (транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков) должны входить и снотворные препараты. В ожидании действия базовой терапии они позволяют быстро компенсировать нарушенный сон, способствуют быстрому облегчению состояния больного и улучшают приверженность лечению.

Учитывая патофизиологическую общность механизмов развития депрессии и нарушений сна, одним из важнейших компонентов их медикаментозного лечения является назначение антидепрессантов. Подбор антидепрессантов должен осуществляться в соответствии с феноменологией депрессии, а также

с учетом влияния препаратов на сон. Активирующие антидепрессанты (имипрамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин, венлафаксин, бупропион) должны назначаться в утренние часы и могут быть полезны больным с избыточной дневной сонливостью. Антидепрессанты с седативным эффектом (такие как доксерпин, миртазапин, миансерин) должны приниматься в вечернее время и имеют преимущество у пациентов с инсомнией. При проблемах поддержания сна свою эффективность показал доксерпин [12].

Одним из эффективных антидепрессантов, применяемых в лечении депрессии с инсомническими нарушениями, является тразодон. В России он представлен торговым наименованием Триттико («Анжелини», Италия). Тразодон относится к классу антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина. Препарат оказывает антидепрессивное (тимолоптическое) действие, сочетающееся с анксиолитическим и транквилизирующим эффектом. По фармакологическим свойствам и нейрохимическому действию он отличается от типичных антидепрессантов, не уменьшает депрессивного влияния резерпина, ослабляет центральные эффекты фенамина и периферическое действие норадреналина, не оказывает заметного влияния на нейрональный захват катехоламинов, но избирательно блокирует захват серотонина, оказывает альфа-адреноблокирующее действие [21]. Препарат применяют при депрессивных состояниях различной этиологии (эндогенных, психотических, невротических, соматогенных) с выраженной тревожностью, напряженностью, болевом синдроме при невралгии, агорафобии, алкогольном абстинентном состоянии, лекарственной зависимостью, вызванной бензодиазепинами, снижении либидо, импотенции.

В 2011–2012 гг. в России было проведено мультицентровое ис-

следование оценки эффективности и безопасности препарата тразодона (Триттико) в лечении нарушений сна при депрессии. В исследовании приняли участие 30 больных депрессивным расстройством с нарушениями сна: 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 80 лет. На фоне приема препарата в дозе 150–300 мг отмечалось улучшение показателей тревоги и депрессии, субъективных характеристик сна и бодрствования и объективных характеристик структуры сна, в частности увеличение длительности первой стадии, общего времени сна, индекса эффективности сна, продолжительности второй стадии сна и дельта-сна. Была отмечена высокая эффективность и безопасность применения препарата как по отзывам самих пациентов, так и по отчетам наблюдавших их врачей [22].

Заключение

Следует отметить: между нарушениями сна и аффективными расстройствами существует тесная связь, обусловленная, по-видимому, общностью некоторых патогенетических механизмов (когнитивные нарушения, гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, расстройства циркадианных ритмов). Причинно-следственные отношения расстройства сна и депрессии неоднозначны. С одной стороны, нарушения сна рассматривают как предиктор развития депрессии, что может свидетельствовать о первичной роли расстройства сна в возникновении или повторении депрессивного эпизода. С другой – расстройства сна очень часто сопровождают развитие депрессивного эпизода, и некоторые авторы считают их облигатным симптомом, отсутствие которого ставит под сомнение сам диагноз аффективного расстройства. Нарушение сна в этом случае может развиваться на фоне изменения основных циркадианных ритмов, изменения социальной и физической активности паци-

ТРИТТИКО

тразодон 150 мг

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КЛАССА SARI В РОССИИ

Trittico* (итал.) - триптих

SEROTONIN
(5HT₂) ANTAGONIST
& REUPTAKE
INHIBITOR

РАССТРОЙСТВО СНА

ТРЕВОГА

ДЕПРЕССИЯ



Современный антидепрессант с дозозависимым механизмом действия

- Восстанавливает структуру и качество сна с первых дней лечения
- Быстрый противотревожный эффект
- Доказанная эффективность при лечении депрессии различной этиологии
- Положительное влияние на либидо и потенцию

*P.S.: Каждый новый день
будет солнечным! :)*


ANGELINI

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, гостиница «Дом ученых» ОНЦ РАМН, 2 этаж, к.А
Тел.: 8 499 324 6940, 8 499 324 7636; Факс: 8 499 324 5508; www.cscrussia.ru

 LTD
"Си Эс Си Лтд."



ента, нарушения высших психических функций. Применение антидепрессантов с седативным действием при депрессиях с инсомническими проявлениями

благоприятно влияет как на сон, так и на основной психопатологический синдром. В настоящее время тразодон (Триттико) рассматривается как один из наи-

более эффективных препаратов для лечения нарушений сна при тревожных и депрессивных расстройствах непсихотического уровня [22]. *

Литература

1. Левин Я.И. Депрессия и сон // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 29–32.
2. Livingston G., Blizard B., Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London // Br. J. Gen. Pract. 1993. Vol. 43. № 376. P. 445–448.
3. Jindal R.D., Thase M.E. Treatment of insomnia associated with clinical depression // Sleep Med. Rev. 2004. Vol. 8. № 1. P. 19–30.
4. Llorente M.D., Currier M.B., Norman S.E. et al. Night terrors in adults: phenomenology and relationship to psychopathology // J. Clin. Psychiatry. 1992. Vol. 53. № 11. P. 392–394.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
6. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
7. Pagel J.F. Nightmares and disorders of dreaming // Am. Fam. Physician. 2000. Vol. 61. № 7. P. 2037–2042.
8. Kaplan K.A., Harvey A.G. Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis // Sleep Med. Rev. 2009. Vol. 13. № 4. P. 275–285.
9. Matza L.S., Revicki D.A., Davidson J.R. et al. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. № 8. P. 817–826.
10. Brand S., Kirov R. Sleep and its importance in adolescence and in common adolescent somatic and psychiatric conditions // Int. J. Gen. Med. 2011. Vol. 4. P. 425–442.
11. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A. et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49. № 8. P. 651–668.
12. Wichniak A., Wierzbicka A., Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression // Int. Rev. Psychiatry. 2013. Vol. 25. № 5. P. 632–645.
13. Полуэктов М.Г. Расстройства сна в практике психиатра // Современная терапия психических расстройств. 2012. № 4. С. 11–17.
14. Riemann D., Klein T., Rodenbeck A. et al. Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia // Psychiatry Res. 2002. Vol. 113. № 1–2. P. 17–27.
15. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. № 11. P. 2126–2128.
16. Bechtold D.A., Gibbs J.E., Loudon A.S. Circadian dysfunction in disease // Trends Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 31. № 5. P. 191–198.
17. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Расстройства сна и их лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 9. С. 70–75.
18. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders // Psychopharmacology: the fourth generation of progress / ed. by F. Bloom, D. Kupfer. New York: Raven Press, 1995. P. 999–1017.
19. El-Sherbini A.M., Bediwy A.S., El-Mitwalli A. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and depression and the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011. Vol. 7. P. 715–721.
20. Roberts R.E., Duong H.T. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents // Sleep. 2014. Vol. 37. № 2. P. 239–244.
21. Тразодон. Справочник лекарственных средств «Видаль» // www.vidal.ru/drugs/molecule/.
22. Михайлов В.А., Полуэктов М.Г., Полторац С.В. и др. Клинические и нейрофизиологические характеристики нарушений сна у больных с тревожными расстройствами и способы их коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013. № 3. С. 81–88.

Sleep disorders under depression

M.G. Poluektov¹, Ye.A. Lyashenko²

¹I.M. Sechenov First Moscow state medical university

²Russian medical academy of postgraduate education

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

Main sleep disorders under depression including their polysomnographic correlates, possible causes and methods of their correction are discussed in the paper. It is noted that therapy of sleep disorders should include treatment of the primary disease (depression), non-medicated methods of sleep correction, and maintenance of sleep hygiene. It is emphasized that administration of antidepressants with sedative activity under depression with insomnic manifestations was found to beneficially act both on sleep and the primary psychopathological syndrome.

Key words: depression, insomnia, sleep disorders, circadian rhythms, antidepressants

III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)



21 – 24 сентября 2014 года

21 сентября 2014 года, в первый день Конгресса, состоятся учебные циклы по актуальным проблемам двигательных расстройств на базах ведущих клинических и научных центров г. Москвы

22 и 23 сентября 2014 года Конгресс будет проходить в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

24 сентября 2014 года Конгресс будет проходить на базе ФГБУ "Научный центр неврологии" РАМН

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований.
- Данные регистров паркинсонизма в регионах России.
- Поздние стадии болезни Паркинсона: новые технологии и новые вызовы.
- Клеточные и генные технологии в изучении болезни Паркинсона.
- Национальные рекомендации экспертов по диагностике и лечению болезни Паркинсона.
- Дистония как нейросетевое расстройство. 20 лет ботулинотерапии в Российской Федерации: итоги и новые горизонты.
- Болезнь Гентингтона. Интеграция России во всемирную программу регистра и поиска биомаркеров нейродегенеративного процесса.
- Новые технологии нейровизуализации при двигательных расстройствах.
- Хирургия двигательных расстройств. Опыт работы новых специализированных центров в регионах страны.
- Медицинская и социальная реабилитация больных с экстрапирамидными заболеваниями. Вопросы качества жизни.
- Деятельность Всероссийского общества помощи пациентам с двигательными расстройствами.
- Учебные циклы по наиболее актуальным проблемам двигательных расстройств.

Подробная информация размещена на интернет-сайте: www.neurology.ru

В Конгрессе принимают участие крупные научные и клинические центры Российской Федерации: Научный центр неврологии, Центр экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ и Российская медицинская академия последипломного образования, НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Российский Национальный исследовательский медицинский университет, Военно-медицинская академия, Казанский государственный медицинский университет и др. Гости и активные участники Конгресса – ведущие специалисты в области болезни Паркинсона и расстройств движений из Германии, Франции, Испании, Украины и других стран. В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования и средств реабилитации.

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА:

Заместитель директора
Научного центра неврологии
Иллариошкин Сергей Николаевич
профессор, д.м.н.
Тел.: 8 (495) 490-20-43
E-mail: sni@neurology.ru
www.neurology.ru

Научно-координационный отдел
Научного центра неврологии
Тел.: 8 (499) 740-80-79
E-mail: nko@neurology.ru
www.neurology.ru

Технический организатор:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел/факс: (499) 978-11-85
E-mail: tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru



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

Инсомния и когнитивные нарушения

Г.В. Ковров, С.Ю. Палатов, М.А. Лебедев, А.И. Мачулина

Адрес для переписки: Геннадий Васильевич Ковров, kgv2006@yandex.ru

В статье обсуждается проблема расстройств сна у лиц пожилого возраста. Подчеркивается, что расстройства сна у пожилых людей необходимо анализировать с учетом состояния организма в целом, а ухудшение здоровья – рассматривать, обязательно оценивая качество сна. Отмечается, что оптимальной терапией нарушений сна в пожилом возрасте является сочетание нелекарственных методов с назначением препаратов, регулирующих естественные механизмы сна и бодрствования, а также улучшающих метаболизм и кровоснабжение головного мозга.

Ключевые слова: инсомния, люди пожилого возраста, нарушение когнитивных функций, дисциркуляторная энцефалопатия, поведенческая терапия, гинкго билоба, мелатонин

Введение

Одной из распространенных проблем у лиц пожилого возраста являются расстройства сна. Нарушение сна, с одной стороны, – это мощный фактор, снижающий качество жизни и ухудшающий здоровье, а с другой – следствие других соматических заболеваний [1]. В практической медицине уже стало аксиомой, что разные расстройства сна

обусловлены не только изменениями сомногенных систем, но и влиянием сопутствующих заболеваний. Важно отметить: врачи часто не уделяют проблеме инсомнии достаточного внимания. Между тем у 45% пожилых людей симптомы бессонницы позволяли поставить диагноз инсомнии (в клинической практике диагноз «инсомния» выставляется лишь в 19% случаев) [2].

В пожилом возрасте имеются свои факторы риска развития нарушений сна [3]. К ним можно отнести подавленное настроение и низкую физическую активность. Было показано, что основными причинами инсомнии являются депрессия, болезни сердца, физическая боль [4]. Когнитивные расстройства также напрямую связаны с инсомнией. Все это предполагает, что большая часть жалоб гериатрических пациентов на плохой сон может объясняться не только старением организма, но и появлением разнообразных проблем, связанных с нарушением соматического, психического, неврологического здоровья. Таким образом, расстройства сна у пожилых людей нельзя анализировать отдельно от состояния организма в целом, а ухудшение здоровья в пожилом возрасте нельзя рассматривать, не оценивая качество сна.

Изменения сна в пожилом возрасте имеют свои особенности: сокращается медленный сон (укорачивается дельта-сон и увеличиваются первая и вторая стадии



сна) и удлиняется поверхностный сон (наиболее выражено у мужчин) [5]. У женщин помимо изменения структуры сна наблюдается рост частоты жалоб на плохой сон. Одно из часто встречающихся объяснений этих изменений – особенности циркадианных ритмов. С возрастом уменьшается гомеостатическая потребность во сне. Эндогенный циркадианный центр, расположенный в ядрах гипоталамуса, регулирует синхронную активность нескольких физиологических показателей, включая гормональную активность и температуру тела. Уменьшение необходимости регулировать данные показатели во время сна также может снизить потребность во сне.

Исследование структуры жалоб на нарушения сна в пожилом возрасте показало, что пациенты в возрасте 65 лет и старше в 50% случаев предъявляют по крайней мере одну жалобу на сон, в 35% случаев отмечаются жалобы на поверхностный сон и в 40% случаев – на ночные пробуждения. Распространенность расстройств сна достаточно высокая и составляет 3,1% в популяции, что сопоставимо с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и инсульта. Исследования влияния сна на физическое функционирование и работоспособность у пожилых лиц показали: поверхностный и более фрагментированный сон приводит к ухудшению работоспособности, уменьшению времени сна, эффективности сна на 20% и увеличение времени засыпания более 90 минут – к уменьшению общей силы, скорости ходьбы, неспособности встать со стула без посторонней помощи и неспособности закончить непродолжительную прогулку. По результатам многочисленных обзоров, бессонница у взрослых может привести к ухудшению когнитивных функций: снижаются способность удерживать внимание, скорость реакций, процессы запоминания [6]. Особенно это важно для лиц пожилого возраста, поскольку

снижение когнитивных функций может быть не только проявлением инсомнии, но и ранним симптомом органических заболеваний головного мозга. Так, инсомния может быть независимым фактором развития когнитивных дисфункций преимущественно у мужчин [3]. Есть данные о том, что нарушение когнитивных функций может быть проявлением сонливости в дневное время, а не непосредственно следствием самой инсомнии [7].

Когнитивные расстройства являются значимой и самостоятельной проблемой пожилого возраста. По данным эпидемиологических исследований, не менее 5% лиц старше 65 лет страдают деменцией. Еще у 12–17% выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [1, 8–10].

В 2004–2005 гг. в России было проведено крупномасштабное исследование распространенности когнитивных нарушений среди неврологических пациентов ПРОМЕТЕЙ. В исследовании принимали участие 132 врача и более 3000 пациентов из 33 городов. Каждый пациент старшего возраста, приходящий на амбулаторный прием к неврологу, проходил короткое нейропсихологическое тестирование с использованием скрининговых шкал деменции. В результате когнитивные нарушения были выявлены в 70% случаев, при этом в 25% случаев они достигали значительной выраженности [11].

Наиболее частой причиной деменции у пожилых людей является дисциркуляторная энцефалопатия, или прогрессирующая цереброваскулярная болезнь мозга. Она возникает в результате недостаточного кровоснабжения головного мозга, вследствие чего нарушается его питание и обменные процессы. Дисциркуляторная энцефалопатия представляет собой диффузное многоочаговое поражение головного мозга с участками глиоза, некроза, кистозными и ишемическими изменениями.

В зависимости от выраженности и распространенности диффузных полиморфных изменений в веществе головного мозга клинические проявления могут быть различны – от неврологических (головные боли, головокружения, нарушение координации, пирамидные знаки) до астенических и психических (повышенная утомляемость, раздражительность, сенситивность, снижение внимания и памяти, эмоциональная лабильность). На любой стадии дисциркуляторной энцефалопатии могут присутствовать нарушения сна [1, 8, 12].

Наибольшее значение в формировании и прогрессировании сосудистой патологии головного мозга имеют атеросклероз, артериальная гипертензия или же их сочетание. В большей степени эти факторы характерны для пожилого и старческого возраста.

Нарушения сна при дисциркуляторной энцефалопатии полиморфны и характеризуются разнообразием клинической симптоматики, обусловленной прежде всего возрастными особенностями и текущими изменениями структур головного мозга.

Методы лечения нарушений сна

Анализ жалоб, истории заболевания, данных дополнительных методов исследования – основа для постановки правильного диагноза и назначения адекватного метода лечения пожилым пациентам с нарушениями сна. При этом необходимо обращать внимание на все факторы, которые могут привести к нарушению сна: субъективное время засыпания больного, оценку сна и состояние после пробуждения, время пребывания в постели, время отхождения ко сну и утреннего пробуждения, количество ночных пробуждений, наличие и продолжительность дневного сна, состояние бодрствования, прием алкоголя, кофеина или курение сигарет (особенно перед сном), прием лекарственных средств, наличие стрессовых ситуаций. Очень полезной будет информация, полученная от членов



семьи, о других нарушениях сна пациента: храпе и апноэ во сне, ночных пробуждениях, периодических движениях конечностей во сне. После анализа жалоб и получения субъективной информации следует решить вопрос о необходимости проведения дополнительных методов исследования (полисомнографии).

Немедикаментозные методы

Методы лечения нарушений сна у лиц пожилого возраста, страдающих когнитивными расстройствами, имеют свои особенности. Наиболее эффективной в данном случае является поведенческая терапия, которая включает обучение пациента правилам гигиены сна, коррекцию привычек сна и привычных убеждений по поводу собственного «плохого» сна.

Прежде всего речь идет о сокращении времени пребывания в постели, к чему склонны пожилые пациенты, старающиеся компенсировать свой плохой сон длительным пребыванием в постели (раньше лечь и позже встать).

Крайне важна физическая активность как в утренние, так и в вечерние часы. Утром целесообразно рекомендовать гимнастику, которую необходимо начинать еще лежа в постели, что позволяет пробудить организм и подготовиться к предстоящей ортостатической нагрузке (подъему с постели). Физическая нагрузка в вечернее время способствует более качественному сну. В настоящее время обсуждается профилактический эффект высокой физической активности в отношении когнитивных расстройств в целом и деменции в частности [9]. Физическая деятельность положительно влияет на индекс массы тела и сердечно-сосудистую систему [13].

Другим нелекарственным методом лечения инсомнии является использование яркого света. Терапия ярким светом может быть полезна при трудностях засыпания, а также при ранних пробуждениях и смещении циркадианных ритмов. Бессоница, проявляющаяся

трудностями засыпания, хорошо поддается терапии ярким светом, проводимой в утреннее время, в случае же ранних пробуждений, наоборот, эффективным является светолечение в вечернее время [14].

Лекарственная терапия

Качество бодрствования значительно определяет и качество последующего сна. В дополнение к вышеописанным нелекарственным методам коррекции сна у больных с когнитивными расстройствами можно рекомендовать прием препаратов, стимулирующих метаболические процессы в мозге (например, ноотропных и галеновых препаратов).

При лечении пациентов с когнитивными нарушениями в сочетании с инсомнией может быть использован гинкго билоба (препарат Танакан), который обладает доказанным положительным ноотропным и мягким антидепрессивным действием [15]. Это было показано при исследовании хронических форм недостаточности мозгового кровотока и в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Действие Танакана в целом было подтверждено с помощью объективных методов исследования, в том числе нейропсихологических тестов, психометрических шкал и электрофизиологических методик. Ноотропный эффект Танакана проявлялся прежде всего в коррекции таких когнитивных функций, как внимание и память. Следует отметить, что указанные когнитивные функции являются наиболее подвижными, поскольку во многом зависят от уровня бодрствования и психической активности пациента [13].

Танакан (EGb 761) представляет собой стандартизованный и титрованный экстракт листьев гинкго билоба. Основными действующими веществами препарата являются флавоновые гликозиды и терпеновые вещества. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют: эти вещества могут оказывать разно-

направленное положительное воздействие на микроциркуляцию, а также обладают антигипоксическим эффектом, что служит основанием для применения Танакана при сосудистых заболеваниях головного мозга и соответственно коррекции симптомов, вызванных цереброваскулярной недостаточностью [16].

После лечения зафиксирована [11] статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика в отношении нарушений, оцениваемых по следующим пунктам гериатрической шкалы клинической оценки фирмы «Сандоз» (Sandoz Clinical Assessment Geriatric): нейродинамика, память, депрессия, эмоциональная лабильность, тревожность, снижение мотивации, раздражительность, неусидчивость, безразличие, асоциальность, утомляемость, аппетит, головокружение, общая характеристика. Достоверное ($p < 0,05$) уменьшение всех вышеперечисленных нарушений было отмечено уже на 45-й день лечения. При сравнении результатов последнего осмотра с промежуточным статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика выявлена по следующим пунктам шкалы: нейродинамика, снижение памяти, депрессия, снижение мотивации, утомляемость, головокружение и общая характеристика.

В основе ноотропного эффекта Танакана, который подтвержден как нейропсихологическими, так и электрофизиологическими методами исследования, предположительно, лежат два основных механизма действия препарата. Во-первых, антиишемическое действие Танакана приводит к улучшению микроциркуляции и увеличению концентрации глюкозы в клетках коры головного мозга [16]. Во-вторых, препарат имеет холинергическую активность, увеличивая высвобождение ацетилхолина [7, 17, 18]. Оба эти механизма, возможно, и обуславливают характерный профиль действия Танакана.

Назначать гипнотики пожилым пациентам необходимо с осторож-

Циркадин

Мелатонин пролонгированного высвобождения

– новое слово в лечении бессонницы⁵



Реклама



Циркадин – пролонгированный мелатонин³:

- действует в течение всей ночи^{1,2}
- сохраняет естественную структуру сна⁴
- улучшает состояние после пробуждения^{1,2}
- улучшает качество жизни²
- не вызывает привыкания¹



RU ЛСР – 002400/10 от 24.03.10

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Циркадин ЛСР-002400/10 от 24.03.10. МНН: мелатонин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** мелатонин 2,0 мг, вспомогательные вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворное средство. **Показания к применению:** Кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозогалактозной мальабсорбции, врожденный дефицит лактазы, беременность, грудное

вскармливание; аутоиммунные заболевания, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Один раз в сутки: вечером, за 1–2 часа перед сном по 1 таблетке внутрь после приема пищи. Курс лечения – 3 недели. **Побочное действие:** головная боль, фарингит, боль в спине, астения (с одинаковой частотой регистрировались и у получавших плацебо), «приливы» (периодическое покраснение кожи лица), абдоминальная боль, запор, сухость во рту, гипергидроз, раздражительность, возбудимость, утомляемость, бессонница, патологические сновидения, мигрень, психомоторная гиперактивность, головокружение, сонливость, снижение остроты зрения, нечет-

кость зрения, повышенное слезотечение. Иные риски причинения вреда здоровью содержатся в инструкции по применению препарата. **Особые указания:** Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. **Форма выпуска:** таблетки пролонгированного действия 2,0 мг. По 21 таблетке в блистере. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптеки:** По рецепту. **Производитель:** СвиссКо Сервисез АГ, Швейцария.

¹ Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372-380.

² Wade A. G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; №10; p. 2597-2605

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (№ЛСР-002400/10 от 24.03.10)

⁴ Luthringer et al., 2009

⁵ Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx?s=циркадин>)

Материал предназначен для специалистов. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией.

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

При возникновении вопросов обращайтесь в Московское представительство компании "Ипсен Фарма"
109147, г. Москва, ул. Таганская, 17/23, тел.: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01.

Во внерабочие часы круглосуточный телефон для приема сообщений о нежелательных явлениях: 8 (916) 999 30 28

 **IPSEN**
Innovation for patient care



ностью из-за их побочных эффектов. При лечении инсомнии может использоваться прерывистая терапия, то есть прием лекарственных препаратов осуществляется не каждый день, а два-три раза в неделю.

Если раньше самыми распространенными препаратами для лечения бессонницы были препараты группы бензодиазепинов и барбитураты, то в настоящее время их назначение считается нежелательным. Это обусловлено тем, что препараты этих групп в разной степени вызывают угнетение дыхательного центра (что крайне нежелательно для больных с апноэ во сне), а также вызывают сильную зависимость и значительно ухудшают дневное бодрствование. Бензодиазепины могут иметь парадоксальный эффект – увеличивая количество быстрых ритмов при электроэнцефалографии, они могут уменьшать количество медленного сна, тем самым ухудшая объективную структуру сна и субъективную оценку качества сна [2].

При лечении нарушений сна следует помнить и о препаратах для лечения соматических заболеваний, которые могут ухудшать ночной сон и качество дневного бодрствования. К ним относятся прежде всего препараты для лечения сердечно-сосудистой недостаточности, такие как нифедипин и дилтиазем, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, бета-блокаторы и препараты, регулирующие уровень холестерина. Наиболее безопасными лекарственными средствами для лечения бессонницы являются препараты, содержащие мелатонин. Мелатонин – нейропептид, синтезируемый в головном мозге эпифизом. Описано разное позитивное влияние мелатонина на организм человека, в том числе иммуномо-

дулирующий, противострессовый, антидепрессивный и другие эффекты. Однако основная роль мелатонина на сегодняшний день заключается в организации суточных ритмов и регуляции всех циклических процессов в организме. Таким образом, мелатонин является основным веществом, отвечающим за счет «внутреннего» времени, регуляцию цикла «сон – бодрствование» и процессов старения [14]. Известно, что уровень мелатонина с возрастом снижается, а наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и атеросклероз, приводит к еще более выраженному снижению его продукции [19].

Препарат Циркадин – мелатонин пролонгированного высвобождения. Благодаря уникальной структуре таблетки вещество выделяется постепенно и достигает пика концентрации в крови в середине ночи, как и естественный мелатонин. Препарат безопасно можно применять на протяжении 12 месяцев [20] (он не вызывает побочных эффектов). Необходимо отметить, что пациенты, которые долгое время находятся на терапии барбитуратами и бензодиазепинами, могут быть не удовлетворены мелатонином, так как его механизм действия способствует запуску естественных механизмов сна и не имеет характерного для других снотворных «эффекта молотка». В этой связи в европейских странах существует практика постепенного снижения дозировки «тяжелого» снотворного на фоне применения мелатонина пролонгированного высвобождения [21]. Влияние Циркадина на сон, по результатам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, заключается в ускорении засыпания, улучшении субъективно оцениваемого качества ночного сна и утренней работоспособнос-

ти. Циркадин имеет благоприятный профиль безопасности [10]. Позитивное влияние на сон Циркадина не является единственным доказанным эффектом. Он также достоверно улучшает показатели артериального давления у больных с подтвержденной ночной гипертензией [22]. По данным метаанализа, на фоне приема препарата отмечалось улучшение ночных показателей систолического и диастолического давления. При этом такой эффект был характерен для мелатонина длительного, но не короткого действия [23].

Все это представляется важным при подборе гипнотиков у пациентов с разными сопутствующими заболеваниями, в том числе дисциркуляторной энцефалопатией.

Заключение

Следует отметить: оптимальным подходом к лечению нарушений сна в пожилом возрасте является сочетание нелекарственных методов с назначением препаратов, регулирующих естественные механизмы сна и бодрствования, а также улучшающих метаболизм и кровоснабжение головного мозга. Особое внимание должно уделяться коррекции психической и физической активности в дневное время. Как было показано, целесообразным является использование препарата Танакан, поскольку его прием в дневное время улучшает когнитивные функции и самочувствие в целом. Это, несомненно, важно для улучшения качества ночного сна, которое невозможно без нормализации состояния бодрствования [4, 24]. Назначение препаратов мелатонина (Циркадин), особенно в пролонгированной форме, способствует улучшению качества сна и биоритмов, что в итоге сказывается на качестве жизни. *

Литература

1. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000.
2. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. № 17. P. 1230–1235.
3. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C. et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from child-



- hood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan // *Sleep*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1255–1273.
4. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон у человека. М.: Нейро-медиа, 2004.
 5. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина. М.: Медпрактика-М, 2005.
 6. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L. et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities // *Sleep*. 1995. Vol. 18. № 6. P. 425–432.
 7. Gehrman P.R., Martin J.L., Shochat T. et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2003. Vol. 11. № 4. P. 426–433.
 8. Неврология для врачей общей практики / под ред. А.М. Вейна. 2-е изд., доп. М.: Эйдос Медиа, 2002.
 9. Foley D., Ancoli-Israel S., Britz P. et al. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey // *J. Psychosom. Res.* 2004. Vol. 56. № 5. P. 497–502.
 10. Агальцов М.В. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 12. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». С. 38–45.
 11. Захаров В.В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 8. С. 24–29.
 12. Захаров В.В. Лечение сосудистой мозговой недостаточности // *Consilium medicum*. 2008. Экстравыпуск. С. 3–7.
 13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение Танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 15. С. 645–649.
 14. Антропов А.В., Кветная Т.В., Козлов Л.В. и др. Особенности секреции мелатонина при сочетании атеросклероза и сахарного диабета 2 типа у пациентов пожилого и старческого возраста // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2011. № 22. Вып. 16/1. С. 10–14.
 15. Spinnewyn B., Blavet N., Clostre F. Effects of Ginkgo biloba extract on a cerebral ischemia model in gerbils // *Presse Med.* 1986. Vol. 15. № 31. P. 1511–1515.
 16. Описание лекарственного препарата Танакан® (Tanakan®). Справочник «Видаль» // www.vidal.ru/drugs/tanakan~34120.
 17. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния и ее лечение снотворными препаратами // *Лечащий врач*. 2009. № 5. С. 14–16.
 18. Инюшкин А.Н., Киселева М.А., Мистрюгов К.А. и др. Электрофизиологическая и нейрохимическая характеристика супрахиазматического ядра // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. № 1. С. 223–226.
 19. Lack L., Wright H. The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs // *Sleep*. 1993. Vol. 16. № 5. P. 436–443.
 20. Lemoine P., Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia // *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. Vol. 13. № 6. P. 895–905.
 21. Garfinkel D., Zisapel N., Wainstein J. et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. № 20. P. 2456–2460.
 22. Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C. et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events // *Circulation*. 1993. Vol. 88. № 3. P. 986–992.
 23. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 577–584.
 24. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). 2005. № 15. С. 39–44.

психиатрия

Insomnia and cognitive impairment

G.V. Kovrov, S.Yu. Palatov, M.A. Lebedev, A.I. Machulina

I.M. Sechenov First Moscow state medical university

Contact person: Gennady Vasilyevich Kovrov, kgv2006@yandex.ru

The article addresses sleep disorders in older patients. The authors emphasize that sleep disturbances are closely related to the health status of the elderly patient and, conversely, worsening of pre-existing condition should be regarded in the context of sleep disorder. In older persons, optimal management of sleep disorders involves use of non-drug treatments in combination with medicinal products possessing modulatory effects on natural sleep and wake processes and improving brain metabolism and circulation.

Key words: *insomnia, elderly, cognitive impairment, dyscirculatory encephalopathy, behavioral therapy, ginkgo biloba, melatonin*



¹ Учебно-научный
медицинский
центр Управления
делами Президента
Российской Федерации

² Центральная
клиническая больница
с поликлиникой
Управления делами
Президента
Российской Федерации

Торакалгии у пациентов трудоспособного возраста в условиях мегаполиса: особенности патогенеза, диагностики и лечения

А.С. Васильев¹, В.В. Васильева², В.И. Шмырев²

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Васильев, alexvasiliev@mail.ru

Авторами было проведено исследование с целью выявления и изучения факторов, оказывающих специфическое влияние на формирование и поддержание различных торакалгических синдромов и биомеханических торакальных дисфункций у жителей мегаполиса. На основании полученных данных разработаны рекомендации по профилактике, диагностике, немедикаментозной и фармакологической терапии таких синдромов.

Ключевые слова: болевой синдром, торакалгия, жители мегаполисов, нестероидные противовоспалительные препараты, мануальная терапия

Эпидемиология

В настоящее время болевые синдромы различной локализации по распространенности фактически приобретают характер неинфекционной эпидемии. Согласно данным, представленным в 2011 г. на втором симпозиуме «Социальные аспекты боли»

в Европейском парламенте, две трети всех случаев обращения пациентов к врачу по поводу болевых синдромов связаны с мышечно-скелетной болью. Около 25% населения Европы в течение трех месяцев и дольше испытывают боль (в том числе 5% – сильную боль) в мышцах, сус-

тавах, шее или спине [1]. Такая распространенность болевых синдромов неизбежно ведет к серьезным экономическим потерям, как прямым (неспособность пациента выполнять должностные обязанности), так и косвенным (снижение качества жизни, лечение осложнений терапии).

Хронической торакалгией (без боли в нижней части спины и иных локализаций) в Европе, по данным литературы, страдают 25,4 человека из 100 опрошенных [1]. Необходимо отметить: торакалгии в подавляющем большинстве случаев имеют многофакторный генез и вопреки широко бытующим взглядам, обычно не связаны с остеохондрозом компрессионным поражением корешка или нерва [2, 3]. Причиной



болевых синдромов в грудной клетке обычно становятся кожно-фасциальные, связочно-капсулярные и миофасциальные изменения, а также дисфункции ребер и грудины (включая связочный аппарат) [4–6].

Клиническое значение торакалгий часто недооценивается, хотя в силу особенностей анатомического строения и иннервации грудной клетки они могут быть обусловлены наличием широкого спектра патологий и состояний, представляющих в ряде случаев опасность для жизни, и серьезно негативно влиять на течение целого ряда заболеваний [2]. Так, наличие торакалгий неизбежно ведет к ограничению респираторной функции грудной клетки и нарушению кашлевого механизма санации бронхов, что проявляется отягощением течения острых и хронических заболеваний, в том числе пневмоний, острых бронхитов, хронических обструктивных бронхитов, бронхиальной астмы. При обструктивной патологии особое значение имеет рефлекторное усиление спазма бронхов за счет сомато-висцеральных рефлексов. У больных кардиологического профиля по той же причине возможно возникновение или усугубление приступов стенокардии, обусловленное рефлекторным спазмом коронарных артерий. Аналогичное влияние может иметь место и в отношении функционирования диафрагмы, дискинезий желчного пузыря, нарушения молокоотделения при лактации (с высоким риском развития мастита). При наличии синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки существенно страдает церебральная гемодинамика, причем за счет как венозного, так и артериального компонента.

Цель исследования

Нами было проведено исследование с целью выявления и изучения факторов, оказывающих специфическое влияние

на формирование и поддержание различных торакалгических синдромов и биомеханических торакальных дисфункций у пациентов, проживающих и работающих в условиях типичного мегаполиса, а также разработки на основе полученных данных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению таких синдромов.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, обратившиеся с жалобами на боль в области грудной клетки, проживающие и работающие преимущественно в Москве, то есть в условиях мегаполиса. Из исследования исключались пациенты с острой травмой грудной клетки и/или позвоночника, висцеральным или инфекционным генезом болевого синдрома (стенокардия, герпес), выраженным сколиозом (как истинным, так и ложным), тяжелыми миопатиями, острыми инсультом или черепно-мозговой травмой, перенесенными инсультом или черепно-мозговой травмой с выраженным неврологическим дефицитом, выраженным когнитивным снижением, психиатрической патологией, беременностью.

Всего в основную группу были включены 106 пациентов из 128 обследованных: 78 женщин и 28 мужчин, средний возраст $33,86 \pm 1,10$ года. Из них 77 офисных работников, 16 работников физического труда (различных специальностей), 13 профессиональных водителей. Средний стаж работы на нынешнем месте – $7,76 \pm 0,68$ года. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и характеру трудовой деятельности.

Больные прошли стандартное скрининговое клинико-лабораторное обследование: физикальный и неврологический осмотры, рентгенографию (по показаниям) с применением функционального анализа рентгенограмм, мануальную диагностику. Для

Фармакологическая терапия торакалгий имеет широкий спектр возможностей: анальгетики, витамины-антиоксиданты, минералы, микроэлементы, противоэкссудативные и противоотечные средства, вазоактивные препараты, средства для коррекции мышечного тонуса, паравертебральные блокады

уточнения генеза поражения или при наличии «красных флажков» (очаговой неврологической и иной симптоматики, опухолей, остеопороза и иных состояний в анамнезе, позволяющих предположить специфический генез болевого синдрома) использовались ультразвуковое исследование суставов и внутренних органов, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и другие методы инструментального обследования, проводились консультации у специалистов (ревматолога, травматолога).

Наряду с клиническими параметрами оценивали эргономику и логику рабочего места. Под эргономикой понимали только особенности расположения пациента на рабочем месте в «нейтральной» позиции (правильность подбора мебели, настроек автокресла). Под логикой – особенности организации движений сотрудника при выполнении его профессиональных обязанностей (расположение и доступность при биомеханически правильном движении всего оборудования, расходных материалов). Оценка производилась по десятибалльной визуальной аналоговой шкале с предварительным уточнением представлений пациента об описанных концепциях. Применялась стандартная фармакотерапия с учетом патогенеза болевого синдрома, мягкотканная мануальная терапия.



Математическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office 2007, достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента, оценка степени корреляции осуществлялась на основе шкалы Чеддока.

Результаты

Выраженность болевого синдрома в основной группе составила $4,12 \pm 0,17$ балла, а уровень эмоциональной самооценки – $3,95 \pm 0,11$ балла, что свидетельствовало о сниженном эмоциональном фоне. Следует отметить: по данным литературы, у 30–40% пациентов с хроническими болевыми синдромами определяется депрессия в соответствии с принятыми диагностическими критериями [7].

Эргономика рабочего места была оценена в $4,98 \pm 0,15$ балла, а логистика – в $4,37 \pm 0,16$ балла. В основной группе при первичном анализе значимых корреляционных зависимостей между стажем работы и выраженностью болевого синдрома ($r = 0,09$), а также уровнем эмоциональной самооценки ($r = -0,13$) не обнаружено. Выявлена заметная корреляция между выраженностью болевого синдрома и оценкой эргономики ($r = -0,66$) и логистики ($r = -0,51$) рабочего места. Высокая корреляция была установлена между выраженностью болевого синдрома и эмоциональной

самооценкой ($r = -0,71$) и между оценками эргономики и логистики рабочего места ($r = 0,79$). Последний факт указывает на общность проблем в организации рабочего места. Обнаружена умеренная корреляция между эргономикой рабочего места и привычной позой ($r = 0,48$). Из этого можно сделать вывод: эргономика является лишь одним из факторов, влияющих на нарушение оптимального режима поз и осанок.

Умеренная ($r = 0,41$) корреляция определялась между привычной позой и выраженностью боли. Вместе с тем анализ анамнеза показывает, что в большинстве случаев развитие или обострение болевого синдрома было обусловлено действием конкретного фактора – сменой рабочего места, мебели или оборудования (влияющими на эргономику или логистику), разовой нетипичной физической нагрузкой, локальным переохлаждением (кондиционер), стрессом и т.д. При этом болевой синдром не отражал характера этого воздействия, а являлся симптомом (в результате срыва компенсации) ранее возникших биомеханических, эмоциональных и иных проблем, что характерно для невропатической боли.

Для всех пациентов были характерны множественные биомеханические дисфункции грудной клетки, плечевого пояса, шеи и других отделов, а также различные поструральные нарушения. Более чем у 90% пациентов выявлены нарушения привычной осанки, приводящие к различным вторичным биомеханическим нарушениям. В пределах нормы осанка была лишь у семи (6,6%) пациентов, с умеренными отклонениями – у 32 (30,2%), со значительными отклонениями – у 67 (63,2%).

Отметим, что, как правило, типы биомеханических нарушений неодинаковы у пациентов с различными привычными позами. Для пациентов, привычно сидящих за столом, сложившись вперед на поясничном уровне и спол-

зая ногами под стол, характерны развитие дисфункций средних ребер и мышц межлопаточной области (вследствие опоры малой площадью на спинку стула), реберно-подвздошный конфликт (вследствие сближения крыльев подвздошных костей и реберных дуг), множественные дисфункции грудины и плечевого пояса в сочетании с антефлексией в шейно-грудном переходе (в сумме обычно формирующая клиническую картину синдрома функционального блока верхней апертуры грудной клетки), а также ряд других дисфункций таза и копчика (вплоть до подвывиха последнего и развития кокцигодиний). Пациентам, склонным к гиперлордозированной посадке, подвздошно-реберный конфликт несвойствен, зато у них чаще отмечаются дисфункции мышц спины и плечевого пояса, а также формирование биомеханических дисфункций по типу «опрокинутого таза». Характер дисфункций грудной клетки и плечевого пояса у этих пациентов зависит от положения в пространстве верхней части туловища, но, как правило, у всех из них развивается синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки разной степени выраженности. Наиболее часто отмечаются миофасциальные синдромы малых грудных, зубчатых, надостных и дельтовидных мышц, мышцы, поднимающей лопатку [8].

Таким образом, в настоящее время типичным жителем мегаполиса, обращающимся за медицинской помощью по поводу торакалгии, является офисный работник, для которого характерны общая гиподинамия, продолжительные статические и импульсные динамические нагрузки, неудовлетворительные эргономика и логистика рабочего места, нескорректированные нарушения осанки и двигательные стереотипы, высокие психоэмоциональные нагрузки. Сочетанное действие этих факторов формирует сложный

Идеальный для лечения выраженного болевого синдрома нестероидный противовоспалительный препарат должен обладать выраженным обезболивающим эффектом, иметь минимум побочных эффектов, вызывать быстрое наступление обезболивания, не вызывать осложнений в месте инъекции, иметь удобную форму применения



патогенез болевых синдромов и существенно затрудняет диагностику и организацию эффективного лечения. В данной ситуации очевидна необходимость обеспечения единовременного проведения фармакотерапии миофасциального болевого синдрома, психокоррекции, оптимизации двигательных паттернов и иных лечебных мероприятий.

Методы лечения

В последние десятилетия образ жизни населения больших городов, характер работы и многие другие параметры, влияющие на возникновение, течение и возможность хронизации болевых синдромов, претерпели серьезные изменения. Влияние оказывает также широкое распространение хронического стресса, ведущего к развитию различных тревожно-депрессивных состояний, наличие фоновых заболеваний, сочетание низкой приверженности терапии со склонностью к самолечению (в том числе на основе рекламных материалов, представленных в средствах массовой информации). Без учета влияния всех этих факторов обеспечение эффективной патогенетической терапии представляется затруднительным.

В большинстве случаев для коррекции миофасциальных и иных биомеханических изменений, проявляющихся синдромом торакалгии, проводится консервативное лечение (миорелаксанты, противоотечная, сосудистая терапия), а также мягкотканная мануальная терапия, массаж, лечебная физическая культура, физиотерапия, рефлексотерапия. Анализ данных литературы показывает, что только комплексная терапия позволяет добиться значимых стабильных результатов [9]. Отдельно взятые методы эффективны, по разным данным, в 36–50% наблюдений [6, 10].

Из немедикаментозных методов наиболее эффективна мягкотканная мануальная терапия (остеопатия). Можно рекомен-

довать такие техники, как пост-изометрическая релаксация мышц с использованием дыхательных и глазодвигательных синергий, миофасциальный релиз, кожно-фасциальный релизинг, метод мануальной инактивации триггерных точек, постреципрокная релаксация, периферические варианты краниосакральной техники, специально разработанные и модифицированные на основе общепринятых. Для коррекции суставных дисфункций возможно применение манипуляционных техник [8].

В данном исследовании при проведении мягкотканной мануальной коррекции дисфункций отмечалось незамедлительное улучшение респираторной функции грудной клетки с достоверным ($p < 0,001$) ростом показателей функции внешнего дыхания. Болевой синдром достоверно ($p < 0,05$) уменьшался уже после первой процедуры. У ряда больных коррекция выявленных биомеханических дисфункций не привела к существенному уменьшению или купированию болевого синдрома. При дообследовании был установлен преобладающий невропатический характер болевого синдрома. Фармакологическая терапия торакалгии имеет широкий спектр возможностей. Это в первую очередь анальгетики (преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты, в ряде случаев препараты для лечения невропатической боли), витамины-антиоксиданты, минералы, микроэлементы, противоэкссудативные и противоотечные средства, вазоактивные препараты, средства для коррекции мышечного тонуса, паравертебральные блокады.

По современным представлениям, идеальный для лечения выраженного болевого синдрома нестероидный противовоспалительный препарат должен обладать выраженным обезболивающим эффектом, иметь минимум побочных эффектов, вызывать быстрое наступление обезболи-

Эторикоксиб — наиболее селективный ингибитор циклооксигеназы 2 — по противовоспалительной и анальгезирующей активности не уступает традиционным препаратам и превосходит их по безопасности использования (частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта ниже на 55%)

вания, не вызывать осложнений в месте инъекции, иметь удобную форму применения.

Одним из препаратов, в значительной степени отвечающих указанным критериям, является лорноксикам (Ксефокам). Применение Ксефокама способствует не только обезболиванию (симптоматическое действие), но и частично купирует воспаление и отек в очаге поражения (патогенетическое действие). При резко выраженном остром болевом синдроме он назначается в дозе 8 мг в/м или в/в два раза в сутки в течение трех – пяти дней с последующим переходом на стандартную таблетированную форму 8 мг два раза в день. Недостатком Ксефокама является его существенное влияние на желудочно-кишечный тракт, что ограничивает применение препарата у пациентов, например, с язвенной болезнью желудка.

В условиях, когда заболевания желудочно-кишечного тракта — одна из распространенных, но не всегда своевременно выявляемых проблем (что характерно для российских пациентов), можно рекомендовать назначение селективных блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2, которые по противовоспалительной и анальгезирующей активности не уступают традиционным препаратам и превосходят их по безопасности использования и наименьше-



Благодаря высокой биодоступности, приближающейся к 100%, пиковая концентрация эторикоксиба (препарат Аркоксия) в плазме крови достигается через один – три часа после перорального приема. Стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба сохраняется в течение суток

му числу побочных эффектов. Одним из таких препаратов является эторикоксиб (Аркоксия), у которого частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта значительно (на 55%) ниже по сравнению с традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами. Эторикоксиб – наиболее селективный ингибитор ЦОГ-2 – превосходит по данному параметру все другие нестероидные противовоспалительные препараты. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 у препарата *in vitro* составляет 344, что существенно выше, чем у всех высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2.

Эторикоксиб имеет весьма благоприятную фармакодинамику. Благодаря высокой биодоступности, приближающейся к 100%, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через один – три часа после перорального приема. По скорости действия эторикоксиб превосходит все другие нестероидные противовоспалительные препараты, что немаловажно для лечения острой боли. Среднее время наступления анальгетического эффекта составляет 24 минуты, при этом период его полувыведения – 22 часа. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба сохраняется в течение суток.

Помимо пролонгированного обезболивающего действия эторикоксиб обладает мощным противовоспалительным действием, в результате чего улучшаются функциональная активность позвоночника и общее самочувствие больных [11, 12].

При выявлении абюзного характера боли наиболее эффективным было назначение селективного активатора калиевых каналов флупиртина (Катадолон), начиная с двух капсул вечером (200 мг) в первый день с последующим переходом на трехкратный прием по одной капсуле (300 мг в день) через равные промежутки времени.

В лечении торакалгий могут применяться и другие нестероидные противовоспалительные препараты: пироксикам, нимесулид, диклофенак, кетопрофен, мелоксикам, ацеклофенак. При миофасциальных и суставных поражениях также достаточно эффективно местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в форме мазей и гелей.

При хронических болевых синдромах, а также при опоясывающем лишае может иметь место истощение антиноцицептивной системы, приводящее к формированию невропатической боли, при которой нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны. В этом случае показано применение таких препаратов, как габапентин (Габагамма, Тебантин, Нейронтин), прегабалин (Лирика), в индивидуально подбираемых дозировках. В ряде случаев возможно использование карбамазепина (Финлепсин), однако он хуже переносится.

Противоотечная терапия обычно представляет собой сочетание местного применения препаратов веноotonического действия (троксерутин – Троксевазин гель 2%) и магнитотерапии. Необходимо с большой осторожностью относиться к применению синусоидальных модулированных токов, несмотря на то что в ряде случаев они

дают положительный эффект. Достаточно часто, особенно у длительно болеющих пациентов, отмечается усиление болей, обусловленное тетаническим сокращением мышц в ответ на электрическую стимуляцию. Согревающие процедуры также следует применять с осторожностью, поскольку они связаны с риском усиления отека за счет действия феномена «венозного жгута». В то же время утепление болезненной области без внешнего нагрева обычно способствует релаксации спазмированных мышц, уменьшению отека и болевого синдрома.

Для коррекции мышечного тонуса обычно применяются непрямые миорелаксанты, такие как тизанидин (Сирдалуд), толперизон (Мидокалм), баклофен и др. Широкий спектр препаратов этой группы позволяет обеспечить подбор терапии, учитывающий клинические и профессиональные особенности пациента. Могут применяться блокады с местными анестетиками, при этом необходимо соблюдать осторожность из-за риска развития осложнений, в частности пневмоторакса.

Если болевой синдром обусловлен острым бурситом (субдельтовидным или подлопаточным) или паратендинитом, может быть полезным проведение гормональной блокады путем введения 1–2 мл суспензии бетаметазона (Дипроспана) в синовиальную сумку или ткани, окружающие пораженные сухожилие, что облегчает боль и восстанавливает подвижность в течение нескольких часов. Существенными преимуществами препарата являются мелкий размер гранул суспензии, позволяющий использовать относительно тонкие иглы (до № 25), и пролонгированное вследствие постепенного растворения гранул действие. При необходимости можно проводить местное обезболивание путем одновременного введения 1–2%-ного раствора лидокаина или прокаина.



После купирования обострения при хронических бурситах применяют меньшие дозы препарата или физиотерапию.

В комплексной терапии торакалгий находят место препараты из различных групп, такие как минералы (Аспаркам), витамины и антиоксиданты (витамины группы В, аскорбиновая кислота, Мексидол и др.), нейротропные (амитриптилин, Афобазол и т.д.).

Заключение

Своевременная диагностика и коррекция торакалгий имеют несомненно важное клиническое значение и позволяют существенно повысить качество жизни пациентов, предотвратить хронизацию болевого синдрома [13], а в ряде случаев избежать опасных осложнений. При ведении пациентов с торакалгиями на госпитальном этапе важно,

чтобы лечащие врачи (не только неврологи) знали клинические возможности и особенности применения фармакотерапии. Кроме того, очевидна необходимость включения в штатное расписание многопрофильных стационаров должностей врача мануального терапевта с углубленной подготовкой по мягкотканым (остеопатическим) техникам. *

Литература

1. Bonomo L., Di Fabio F., Larici A.R. et al. Non-traumatic thoracic emergencies: acute chest pain: diagnostic strategies // Eur. Radiol. 2002. Vol. 12. № 8. P. 1872–1875.
2. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Яхно Н.Н., Богачева Л.А., Снеткова Е.П. и др. Болевые невисцеральные синдромы в амбулаторной практике (структура заболеваемости, клиника, диагностика, патогенез, организация лечения) // Тезисы докладов 7-го Всероссийского съезда неврологов. Нижний Новгород, 1995. № 517.
4. Васильев А.С., Васильева В.В., Шмырев В.И. и др. К вопросу о механизмах боли в спине у пациентов с постстернотомическим синдромом // Материалы Российской научно-практической конференции «Боль в спине и миофасциальные синдромы». Казань, 2006. С. 113.
5. Васильева В.В., Васильев А.С. К вопросу о синдроме Титце // Материалы III конференции «Актуальные вопросы мануальной медицины и вертеброневрологии». М., 1996. С. 58–62.
6. Головюк А.Л., Чернова Т.Г. Синдром Титце // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 10. С. 65–68.
7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Г. и др. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: МИА, 2002.
8. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки. Неврологические и общеклинические аспекты, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика (методические рекомендации). М., 2013.
9. Подчуфарова Е.В. Миогенная боль в спине: причины развития и методы лечения // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 30. С. 1909–1913.
10. Ордабеков С.О. О синдроме Титце // Клиническая медицина. 1989. № 7. С. 120–121.
11. Chang D.J., Desjardins P.J., King T.R. et al. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial // Anesth. Analg. 2004. Vol. 99. № 3. С. 807–815.
12. Patrigani P., Capone M.L., Tacconeli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
13. Котова О.В. Боль в спине: предотвратить хронизацию // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 30. С. 1872–1873.

Thoracalgia in patients of working age living in megapolis: features of pathogenesis, diagnostics and treatment

A.S. Vasilyev¹, V.V. Vasilyeva², V.I. Shmyryov²

¹ Academic medical center at the Department of presidential affairs of the Russian Federation

² Central clinical hospital with polyclinic of the Department of presidential affairs of the Russian Federation

Contact person: Aleksey Sergeevich Vasilyev, alexvasiliev@mail.ru

The study was performed aimed at unveiling and investigating factors specifically influencing on formation and maintenance of different thoracalgic syndromes and biomechanical thoracic dysfunctions in megapolis dwellers. Based on obtained data there were proposed recommendations on prophylaxis, diagnostics, non-medicated and pharmacological treatment of such syndromes.

Key words: pain syndrome, thoracalgia, megapolis dwellers, non-steroid anti-inflammatory drugs, manual therapy

Неврология



Острые болевые синдромы в неврологической практике

О.В. Котова, Е.С. Акарачкова

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Котова, ol_kotova@mail.ru

Подчеркиваются высокая распространенность, серьезные медико-социальные и экономические последствия острой боли в нижней части спины и острой головной боли. На примере нимесулида рассматривается механизм действия нестероидных противовоспалительных средств в купировании острой боли. Отмечаются эффективность и хорошая переносимость нимесулида, что позволяет использовать его в общетерапевтической и неврологической практике.

Ключевые слова: острая боль в нижней части спины, острая головная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Острая боль в нижней части спины

Примерно 40% визитов к врачу общей практики обусловлены слабой и умеренной острой болью, а причиной более 70% посещений отделений неотложной помощи является наличие у пациента интенсивной острой боли. Чаще всего пациенты обращаются за первичной медицинской помощью с жалобами на боль в нижней части спины, а боль в спине в целом является второй по распространенности причиной посещения врача [1]. Боль в нижней части спины считается острой, если сохраняется менее шести недель; подострая боль в нижней части спины длится от шести до 12 недель; хроническая – в течение 12 недель и более [2].

По данным Национального анкетирования по вопросам здоровья США (National Health Interview Survey), в 2011 г. 28,4% взрослых респондентов сообщали о боли в нижней части спины в течение предшествовавших опросу трех ме-

сяцев [3]. По данным другого исследования, в 2011 г. в США было зарегистрировано 116,5 млн случаев острой боли в нижней части спины и шее. Прогнозируется, что к 2021 г. их число может достичь 128,5 млн случаев (то есть рост в течение текущего десятилетия составит 10%) [4]. В целом от 60 до 80% населения в мире испытывали боль в нижней части спины в какой-то момент своей жизни [5]. В развитых странах, например в США, распространенность боли в спине длительностью не менее одного месяца составляет 17,8%, тогда как в развивающихся странах этот показатель значительно выше, что, возможно, связано с тем, что большая часть населения занята тяжелой физической работой. Так, в Непале годовой показатель распространенности боли в пояснице составляет 71%, общая продолжительность боли в спине < 15 дней в течение одного года встречается в 73% случаев [6]. Следует подчеркнуть также, что боль в нижней части спины являет-

ся тяжким экономическим бременем. Так, в США она обуславливает экономические потери в размере 100 млрд долларов в год, включая прямые и косвенные затраты [7]. При обследовании пациента с болью в нижней части спины врачу приходится решать вопрос о необходимости проведения нейровизуализации. М.Т. Modic и соавт. оценили влияние результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) на прогноз и исход заболевания, наблюдая пациентов с острой болью в нижней части спины или радикулопатией длительностью менее трех недель [8]. Одна группа пациентов (вместе с их лечащими врачами) знала результаты МРТ, другая – нет. На шестой неделе исследования не было выявлено никаких различий в функциональном состоянии пациентов и их удовлетворенности проведенным лечением. Кроме того, врачи определяли тактику лечения исходя из данных о клиническом состоянии пациента, не прибегая к результатам МРТ. В последующем докладе той же исследовательской группы было показано, что знание результатов не изменило исхода заболевания, но было связано с меньшим ощущением благополучия и здоровья. Другими словами, знание результатов МРТ может оказывать негативное психологическое воздействие на пациента. Кроме того, используемые методы визуализации (рентгенография, компьютерная томография и МРТ) могут быть вредны и для физического здоровья пациентов. Так, рентгенография и компьютерная томография под-



вергают пациента радиационному облучению, а любой из методов визуализации увеличивает риск постановки морфологического диагноза, который не связан с реальной причиной страдания больного [8, 10]. Таким образом, результаты МРТ не имеют существенного значения при планировании консервативной помощи больному и в определенных случаях нейровизуализация может даже приносить некоторый вред, связанный с проведением ненужного вмешательства или увеличением озабоченности пациентов своим здоровьем.

Острая головная боль

Если говорить об острой головной боли, то на нее приходится порядка 3% посещений отделений неотложной медицинской помощи и около 8% посещений отделений экстренной медицинской помощи в клиниках США [11]. Так, 2,1 млн из 115 млн пациентов, обращающихся в отделения неотложной помощи, предъявляют жалобы на головную боль [12]. Учитывая, что средняя стоимость посещения отделений неотложной помощи в США составляет 1349 долларов, экономические затраты на лечение таких пациентов внушительны [13]. Острая головная боль, с которой пациенты обращаются в больницу, как правило, представлена одним из пяти нижеперечисленных типов [11]:

- головная боль по типу удара грома – резкая, интенсивная головная боль, которая максимальна в начале своего развития;
- головная боль с лихорадкой;
- головная боль с очаговой неврологической симптоматикой – начало головной боли с «мягких» очаговых симптомов: сенсорных, визуальных или двигательных (парезы);
- впервые возникшая интенсивная головная боль – пациент, в анамнезе которого нет указаний на головную боль, и жалующийся на впервые возникшую головную боль, длящуюся несколько дней или недель;
- хроническая головная боль – пациент с диагностированной

формой головной боли, назначенная противоболевая терапия неэффективна.

Какова бы ни была причина острой головной боли, она, как и боль в нижней части спины, требует скорейшего и эффективного обезболивания.

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении острой боли

Чаще всего для купирования острой боли используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Около 70% людей в возрасте 65 лет и старше применяют НПВП по крайней мере один раз в неделю, причем половина из них принимает НПВП семь раз в неделю. В 2000 г. в США было выписано более 111 млн рецептов НПВП на сумму приблизительно 4,8 млрд долларов [14].

НПВП позволяют обеспечить быстрое обезболивание при неосложненной острой боли в нижней части спины [15]. Это подтверждается данными систематического обзора, в который были включены рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования с использованием НПВП при неспецифической боли в нижней части спины с радикулитом или без него. В общей сложности в обзор вошли 65 исследований (n = 11 237), 28 из которых (42%) были оценены как исследования высокого качества. Количество нежелательных явлений было статистически значимо выше при приеме НПВП по сравнению с плацебо.

НПВП оказались не более эффективны, чем парацетамол, при острой боли в нижней части спины, но при этом на фоне парацетамола отмечалось меньшее количество побочных эффектов. Получены убедительные доказательства того, что различные НПВП характеризуются сходной эффективностью при острой боли в нижней части спины, при этом селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 достоверно реже вызывают побочные эффекты по сравнению с традиционными НПВП. Авторы пришли

к выводу о том, что НПВП эффективны в кратковременном облегчении симптомов у пациентов с острой и хронической болью в нижней части спины без радикулита, при этом селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются меньшим числом побочных эффектов [16]. Исследования также подтвердили, что риск развития побочных эффектов на фоне приема НПВП зависит от дозы и продолжительности лечения [17, 18].

Обезболивающее действие НПВП обычно связывают с периферическим ингибированием синтеза простагландинов путем блокады фермента ЦОГ и профилактики брадикинин- и цитокин-индуцированной гипералгезии за счет предотвращения высвобождения фактора некроза опухоли альфа. Многие авторы склонны считать, что НПВП оказывают свое анальгетическое действие посредством нескольких механизмов. По последним данным, значительная концентрация ЦОГ-2 наблюдается в центральной нервной системе, где она наряду с оксидом азота играет важную роль в спинальной ноцицептивной передаче.

Эффективность и безопасность нимесулида

Нимесулид, преимущественно ингибирующий ЦОГ-2, является одним из наиболее часто выписываемых НПВП во всем мире.

С целью выяснения дополнительных характеристик обезболивающего действия нимесулида было проведено исследование на животных моделях (акцент был сделан на возможном центральном компоненте). Обезболивающее действие нимесулида оценивали у самцов крыс Sprague – Dawley. Группы из 4–10 крыс случайным образом были включены в подгруппы с различными моделями боли. В ходе эксперимента также оценивалось влияние нимесулида на нитроглицерин-индуцированную нейрональную активацию. Нитроглицерин – донор оксида азота – индуцирует состояние гипералгезии, частично опосредованного через центральные механизмы. Нимесулид проде-

Неврология



монстрировал значительное болеутоляющее действие. Кроме того, препарат оказался эффективным в борьбе с нитроглицерин-индуцированной гипералгезией. Авторы пришли к выводу о том, что нимесулид обладает выраженной обезболивающей и антигипералгезирующей активностью, которая реализуется частично через центральные механизмы [19].

Учитывая тот факт, что при сахарном диабете наблюдается активация фермента ЦОГ-2, в еще одном исследовании изучалось влияние нимесулида на сердечно-сосудистые реакции при введении адреналина крысам с индуцированным сахарным диабетом. Крыс линии Wistar (5 недель) кормили или сбалансированной пищей, или пищей с высоким содержанием фруктозы (60% от калорийности). На второй неделе половина крыс в каждой группе получила стрептозотонин (60 мг/кг внутривенно). На шестой неделе в четырех группах крыс (контроль, фруктоза, стрептозотонин, фруктоза + стрептозотонин) были оценены сердечно-сосудистые эффекты при введении адреналина до и после инъекции нимесулида (3 мг/кг внутривенно). Результаты продемонстрировали, что нимесулид частично восстанавливает артериальное и венозное сокращение в ответ на введение адреналина у крыс с индуцированным диабетом, вызванным стрептозотонином и фруктозой – стрептозотонином [20]. Следует отметить необходимость проведения подобных исследований, принимая во внимание рост во всем мире количества больных сахарным диабетом, которые зачастую испытывают болевые синдромы разной степени выраженности и длительности.

Еще один неожиданный эффект нимесулида – нейропротективный – был выявлен в недавнем исследовании на животных моделях с острым повреждением головного мозга. В частности, нимесулид продемонстрировал высокую эффективность в снижении степени ишемического повреждения головного мозга. Нейропротекторная активность была показана на животных

моделях с переходной и постоянной локальной церебральной ишемией, с инсультом вследствие эмболии и хронической ишемии головного мозга. Прием нимесулида способствовал восстановлению неврологических функций, уменьшению отека головного мозга и инфильтрации лейкоцитами ишемизированных участков мозга. Нимесулид был эффективен даже при оказании первой помощи через несколько часов после начала ишемии, что свидетельствует о широком терапевтическом окне нейропротекции нимесулидом. Кроме того, нимесулид был эффективен для длительной нейропротекции [21].

Что касается острой боли, то нимесулид показал лучшую эффективность и хорошую переносимость в отношении острой боли в нижней части спины при приеме 100 мг дважды в день в течение десяти дней по сравнению с ибупрофеном, который применяли по 600 мг три раза в день в течение десяти дней [22].

Еще в одном клиническом испытании авторы оценивали результаты лазеротерапии у больных при одновременном приеме нимесулида в дозе 200 мг/сут. В работе изучалась эффективность низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в нижней части спины, сопровождающейся сдавлением седалищного нерва – люмбаго/ишиалгией. Всего в исследование были включены 546 больных, составивших три группы. В первой группе пациенты получали нимесулид + лазеротерапию, во второй – только нимесулид, а в третьей – нимесулид и имитацию лазеротерапии (плацебо). Согласно полученным данным, в первой группе эффект был максимальным – уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее нимесулид сам по себе (вторая группа) и в комбинации с имитацией лазеротерапии весьма существенно облегчал не только «механическую» боль в спине, но и радикулярную (невропатическую) боль. В среднем болевые ощущения в пояснице уменьшились в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм, а в ноге – на 33, 17

и 20 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Переносимость лечения была очень хорошей: ни лазеротерапия, ни прием нимесулида не привели к развитию каких-либо серьезных осложнений [23].

Эффективность нимесулида в купировании головной боли также была подтверждена в клинических исследованиях. В российском исследовании 48 пациентов (возраст 32–56 лет), страдающих cervикогенной головной болью, без указаний на черепно-мозговую или cervикальную травму в анамнезе, получали нимесулид в дозе 200 мг/сут (по 100 мг – одна таблетка два раза в сутки) в течение 15 дней. Для определения эффективности нимесулида до начала и по окончании терапии проводилась оценка интенсивности боли по ВАШ. В ходе исследования получена положительная динамика восприятия головной боли по показателям ВАШ: до начала приема нимесулида – 7–12 баллов, по окончании – 1–6 баллов. Побочные эффекты на фоне приема нимесулида отмечены не были. Таким образом, был подтвержден выраженный анальгезирующий эффект нимесулида в сочетании с хорошей переносимостью у данной категории больных [24].

Найз® (нимесулид) – эффективный препарат при острой боли. Найз® селективно ингибирует ЦОГ-2, что приводит к развитию противовоспалительного и анальгетического эффектов препарата. Благодаря отсутствию значимого взаимодействия с ЦОГ-1, Найз® более безопасен в отношении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, системы свертывания крови. Найз® – препарат с относительно низким риском развития аллергических реакций. При кратковременном использовании (менее 15 дней) Найз® не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых анальгетиков-антипиретиков (парацетамола, ибупрофена) [25] и может быть рекомендован для лечения распространенных болевых синдромов в повседневной практике врачами-терапевтами и неврологами. *

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

100.000.000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

* Продажи бренда Найз® за период I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.



Литература

1. *Panchapakesa R.C.* Low back pain // Textbook of medicine / ed. by S.N. Shah, A.N. Paul. 7th ed. Mumbai: Association of Physician of India, 2006. P. 1148–1151.
2. *Tulder M.W., Becker A., Bekkering T. et al.* European guidelines for the management of acute low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S169–S191.
3. Health, United States, 2012: with special feature on emergency care. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2013 // www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus12.pdf.
4. *Vuurma A.K., Sosa M.P., Witt A.S.* Acute Pain: Pain Management Study. Decision Resources, 2012 // www.decisionresources.com.
5. *Doherty M., Lanyon P., Ralston S.H.* Presenting problems in musculoskeletal disease. Back and Neck pain // Davidson's principle and practice of medicine / ed. by N.A. Boon, N.R. Colledge, B.R. Walker. 20th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2006. P. 1083–1084.
6. *Shrestha B.P., Niraula S.R., Khanal G.P. et al.* Epidemiology of back pain in the Teaching Districts of B.P. Koirala Institute of Health Sciences // NepJOL. 2012. Vol. 10. № 3. P. 170–174.
7. *Golob A.L., Wipf J.E.* Low back pain // Med. Clin. North Am. 2014. Vol. 98. № 3. P. 405–428.
8. *Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S. et al.* Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome // Radiology. 2005. Vol. 237. № 2. P. 597–604.
9. *Ash L.M., Modic M.T., Obuchowski N.A. et al.* Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29. № 6. P. 1098–1103.
10. *Deyo R.A., Mirza S.K., Turner J.A. et al.* Overtreating chronic back pain: time to back off? // J. Am. Board Fam. Med. 2009. Vol. 22. № 1. P. 62–68.
11. *Forbes R.B.* Acute headache // Ulster Med. J. 2014. Vol. 83. № 1. P. 3–9.
12. *Coda B.A., Bonica J.J.* General considerations of acute pain // Bonica's Management of Pain / ed. by J.D. Loeser, S.H. Butler, C.R. Chapman et al. 3rd ed. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 222–240.
13. *Fine M.* Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events // Am. J. Manag. Care. 2013. Vol. 19. № 14. Suppl. P. 267–272.
14. *Laine L.* Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient // Gastroenterology. 2001. Vol. 120. № 3. P. 594–606.
15. *Malmivaara A., Hakkinen U., Auro T. et al.* The treatment of acute low back pain: bed rest, exercises, or ordinary activity // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. № 6. P. 351–355.
16. *Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 1. CD000396.
17. *Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.* Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
18. *Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population // Am. J. Kidney Dis. 2005. Vol. 45. № 3. P. 531–539.
19. *Tassorelli C., Greco R., Sandrini G. et al.* Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia // Drugs. 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 9–22.
20. *Leung J.Y., Pang C.C.* Effects of nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, on cardiovascular function in two rat models of diabetes // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2014. [Epub. ahead of print].
21. *Candelario-Jalil E.* Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences // Pharmacol. Res. 2008. Vol. 57. № 4. P. 266–273.
22. *Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al.* Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine (Phila Pa 1976). 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
23. *Konstantinovic L.M., Kahjun Z.M., Milovanovic A.N. et al.* Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Photomed. Laser Surg. 2010. Vol. 28. № 4. P. 553–560.
24. *Чухловина М.Л.* Использование препарата Найз (нимесулид) при лечении цервикогенной головной боли // Препараты та технології. 2009. № 1. С. 53–55.
25. *Воробьева О.В.* Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида и особенностей его механизма действия, химической структуры и фармакокинетики // Consilium medicum. 2010. № 2. С. 5–8.

Acute pain syndromes in the practice of neurologist

O.V. Kotova, Ye.S. Akarachkova

I.M. Sechenov First Moscow state medical university

Contact person: Olga Vladimirovna Kotova, ol_kotova@mail.ru

Acute low back pain and head ache are characterized by high prevalence and serious medicosocial and economical consequences. Using the example of nimesulide, the authors discuss the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory agents in the treatment of acute head ache. Nimesulide is effective and well-tolerated and may be recommended for use in the practice of general practitioners and neurologists.

Key words: acute low back pain, acute head ache, non-steroidal anti-inflammatory agents, nimesulide



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8-11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

www.aptekaexpo.ru



Применение прамипексола с длительным высвобождением в лечении болезни Паркинсона

О.С. Левин

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

В статье рассматриваются клинико-фармакологические особенности прамипексола быстрого и длительного высвобождения. Представлены данные многочисленных исследований эффективности препарата на ранней, развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона. Даны рекомендации по переходу с одной формы препарата на другую. Отмечается, что прамипексол длительного высвобождения, допускающий однократный прием в течение дня, делает терапию болезни Паркинсона не только более удобной, но и более эффективной, обеспечивая высокую приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, леводопа, прамипексол длительного высвобождения

Введение

Болезнь Паркинсона – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, требующее постоянного приема лекарственных средств, корригирующих дефицит дофамина в полосатом теле (основной нейрохимический дефект, который лежит в основе многих клинических проявлений заболевания). Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет в течение многих лет эффективно контролировать основные

двигательные симптомы болезни Паркинсона, поддерживать мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных [1, 2].

Однако по мере прогрессирования заболевания неизбежно увеличивается число необходимых препаратов и растет кратность их приема. Чем сложнее становится схема лечения, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача, приверженность терапии снижается. В этой связи разработка

новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих длительное высвобождение агонистов дофаминовых рецепторов и допускающих однократный прием препарата в течение дня, делает терапию не только более удобной, но и более эффективной (особенно длительную). Кроме того, при медленном высвобождении лекарственного средства в течение суток достигается стабильная концентрация действующего вещества в крови, что может обеспечить лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания как в дневное, так и в ночное время [3–5].

Клинико-фармакологические особенности прамипексола

Прамипексол (препарат Мирепекс) – синтетический неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов, преимущественно действующий на дофаминовые рецепторы D3, относящиеся к группе D2-подобных рецепторов, в стриатуме и лимбической системе. Прамипексол относится к наиболее часто применяемым в мире агонистам дофаминовых рецепторов и активно используется в лечении болезни Паркинсона



с 1998 г. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что прамипексол может быть полезен как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях заболевания.

На ранней стадии болезни Паркинсона прием прамипексола (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы типа В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно уменьшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет. При этом снижается риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопой. Длительные проспективные исследования показывают, что у пациентов, лечившихся прамипексомом, даже через шесть лет терапии частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, изначально принимавших препарат леводопы [6–10].

Низкая частота дискинезий при применении прамипексола и других агонистов дофаминовых рецепторов может объясняться двумя факторами:

- 1) длительным действием, обеспечивающим более физиологическую (тоническую) стимуляцию дофаминовых рецепторов;
- 2) избирательным действием на D2/D3-дофаминовые рецепторы (дискинезии в большей степени опосредуются активацией D1-рецепторов).

Кроме того, клинический эффект прамипексола может основываться на трех факторах. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в том числе сохраняющимся при удержании позы) благодаря прамипексолу уменьшается дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в том числе плацебоконтролируемых, прамипексол оказывает антидепрессивный эффект у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренной степенью депрессии,

причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В-третьих, в эксперименте показан нейропротекторный эффект прамипексола, который может объясняться активацией пресинаптических ауторецепторов с уменьшением кругооборота дофамина и переходом дофаминергических нейронов в более щадящий режим работы, прямым антиоксидантным действием, стимуляцией трофической активности и торможением процессов апоптоза, опосредованного активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксайтотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции [5, 11–14].

Тем не менее по мере прогрессирования заболевания эффективность монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов неизбежно снижается, возникает потребность в приеме препаратов леводопы. В условиях снижения численности nigrostriарных окончаний при пульсирующей стимуляции, а также сочетанного действия леводопы на D1- и D2-рецепторы риск флуктуаций и дискинезий повышается. Процесс гибели клеток черной субстанции одновременно снижает эффективность приема агонистов дофаминовых рецепторов, создавая потребность в применении леводопы, и приближает момент развития флуктуаций и дискинезий на фоне ее приема.

На развернутой или поздней стадии болезни Паркинсона прамипексол применяется в комбинации с препаратами леводопы. Это позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий.

Прамипексол и другие агонисты дофаминовых рецепторов превосходят препараты других групп противопаркинсонических средств (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, ингибито-

На ранней стадии болезни Паркинсона прием прамипексола (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы типа В, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно уменьшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы, нередко на несколько лет

ры моноаминоксидазы типа В, амантадин) по эффективности при моторных флуктуациях. При этом агонисты дофаминовых рецепторов обеспечивают более длительный период выключения, снижают оценку по частям II и III Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) в периоде включения и существенно уменьшают суточную дозу леводопы.

Особенности действия прамипексола с длительным высвобождением

Традиционный препарат прамипексола (с немедленным высвобождением) отличается высокой (почти 100%-ной) биодоступностью, быстрым всасыванием активного соединения, но относительно короткой продолжительностью периода полувыведения (8–12 часов), что предполагает обязательный трехкратный прием в течение дня [9, 14].

Лекарственная форма прамипексола с длительным (контролируемым) высвобождением, позволяющая принимать препарат однократно в течение дня, используется в странах Европы и США с 2009 г. Препарат представляет собой таблетку, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. Прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде независимо от ее pH. В желудочно-кишечном



На развернутой или поздней стадии болезни Паркинсона прамипексол (препарат Мирапекс) применяется в комбинации с препаратами леводопы. Это позволяет снизить дозу леводопы и уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопой, а позднее провести коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий

тракте матрикс впитывает жидкость и превращается в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. При этом скорость опорожнения желудка и моторика кишечника также не оказывают существенного влияния на действие препарата. Параметры всасывания не зависят и от того, как принимается препарат – натощак или после еды [5].

При разработке новой лекарственной формы была учтена возможность одномоментного перехода на нее с традиционной формы препарата. Это стало возможным благодаря тому, что равные суточные дозы препарата с быстрым высвобождением (принимается три раза в день) и длительным высвобождением (принимается один раз в день) оказывают одинаковое противопаркинсоническое действие [3, 5].

Различие между новой и традиционной лекарственными формами прамипексола заключается лишь в скорости высвобождения активного вещества. Активное вещество одно и то же, имеет тот же профиль рецепторного действия, поэтому существенных различий в эффективности этих двух лекарственных форм нет. Период полураспада прамипексола при применении обеих форм одинаков, но контролируемое высвобождение обеспечивает более длительное поддержание терапев-

тической концентрации препарата в крови.

Эквивалентность действия равных суточных доз препаратов прамипексола с быстрым и длительным высвобождением была подтверждена в целом ряде клинических испытаний. Так, O. Rascol и соавт. (2009) показали, что при одномоментном (день в день) переводе пациентов, принимавших ранее препарат с быстрым высвобождением, на равную суточную дозу препарата с длительным высвобождением достигнутый эффект сохраняется в 84,5% случаев (изменение суммарной оценки по частям II и III шкалы UPDRS у этих пациентов не превышало 15%). Кроме того, при переходе на препарат с контролируемым высвобождением наблюдалась тенденция к снижению оценки по шкале UPDRS, отмечалась более высокая оценка по шкале общего впечатления, увеличивалось число пациентов, ответивших на терапию, хотя эти показатели и не достигали уровня статистической достоверности. Не было существенных различий и по частоте побочных эффектов. В то же время 13,8% пациентов при переводе на препарат с длительным высвобождением требовалось увеличение дозы, а 3,8% – снижение дозы [15].

Похожий результат был получен японскими исследователями Y. Mizuno и соавт. (2009), которые осуществили успешный одномоментный перевод на препарат прамипексола с длительным высвобождением 83% пациентов. При этом было отмечено повышение эффективности препарата при сохранении той же суточной дозы [16].

Применение прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии болезни Паркинсона

Эффективность применения прамипексола с длительным высвобождением на ранней стадии болезни Паркинсона подтверждена в нескольких плацебоконтроли-

руемых исследованиях. В исследовании W. Poewe и соавт. (2011) были включены 539 пациентов, средняя продолжительность заболевания составила 12 месяцев. Пациентов распределили на три группы (соотношение 2 : 2 : 1). Первая группа получала препарат с быстрым высвобождением, вторая – с длительным высвобождением, а третья – плацебо в течение 26 недель. Оказалось, что обе лекарственные формы в равной степени уменьшают выраженность симптомов паркинсонизма, оцениваемую суммарным показателем частей II и III шкалы UPDRS, а также по шкале общего впечатления. Не выявлено существенных различий и в частоте побочных эффектов [17].

В исследовании L. Salin и соавт. (2009) было отмечено, что, несмотря на сопоставимые результаты при применении обеих лекарственных форм прамипексола (оценка с помощью шкалы UPDRS и шкалы общего клинического впечатления), показатель по шкале общего клинического впечатления пациентов был выше при использовании препарата с длительным высвобождением. Это может отражать более благоприятное действие данной лекарственной формы на немоторные симптомы [18].

R. Hauser и соавт. (2009), проводившие плацебоконтролируемое исследование препарата с быстрым и длительным высвобождением с участием 259 пациентов с болезнью Паркинсона (длительность заболевания около года), также пришли к выводу об эквивалентной эффективности равных суточных доз обеих лекарственных форм (оценка по частям II и III шкалы UPDRS снизилась на 7,5 и 7,4 балла соответственно), при этом профиль и частота побочных эффектов были сопоставимыми [19].

Следует подчеркнуть, что на ранней стадии болезни Паркинсона данный препарат можно принимать один раз в день, что особенно важно для пациентов с болезнью Паркинсона, продолжающих работать.

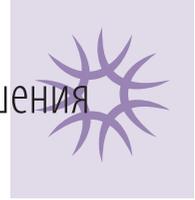


Таблица 1. Сравнение эффективности средств, корригирующих моторные флуктуации

Группа препаратов	Длительность «выключения», ч/сут	Доза леводопы, мг/сут	UPDRS II, баллы	UPDRS III, баллы	Частота дискинезий, ОШ	Выход из исследования, ОШ
Агонисты дофаминовых рецепторов	-1,54	-116	-2,05	-4,86	2,70	0,56
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы	-0,83	-52	-0,91	-2,02	2,50	1,06
Ингибиторы моноаминоксидазы типа В	-0,93	-29	-	-2,90	0,94	0,74
Средний показатель	-1,05	-55,65	-1,31	-2,84	2,50	0,71

ОШ – отношение шансов.

На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы на ранних стадиях.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что поддержание относительно стабильной концентрации препарата в крови обеспечивает более постоянную дофаминергическую стимуляцию, а следовательно, способствует снижению риска дискинезий или их ослаблению, если они уже развились. Показано, что величина периода полураспада препарата в этом случае не имеет значения.

Применение прамипексола с длительным высвобождением на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона

Одной из важнейших проблем развернутой и поздней стадий болезни Паркинсона являются моторные флуктуации и дискинезии, развивающиеся на фоне длительного приема препаратов леводопы. Для их коррекции изменяют кратность приема и/или дозы препарата леводопы, переводят пациентов на препараты леводопы с замедленным высвобождением, добавляют в схему лечения агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы или моноаминоксидазы типа В.

Метаанализ, основанный на непосредственном сопоставлении эффективности трех групп вспомогательных средств, используемых в коррекции моторных флуктуаций, показал преимущество агонистов дофаминовых рецепторов перед двумя другими классами препаратов (табл. 1).

Наиболее важное исследование прамипексола с длительным высвобождением на развернутой стадии болезни Паркинсона было выполнено А. Schapira и соавт. (2011). В нем приняло участие 517 пациентов с болезнью Паркинсона (длительность заболевания около шести лет), которые принимали в среднем 600 мг леводопы в сутки. Пациенты были разделены на три группы в соотношении 1 : 1 : 1, при этом одна из групп принимала традиционную форму прамипексола, другая – современную форму препарата, третья – плацебо. По сравнению с исходным уровнем на фоне приема прамипексола с длительным высвобождением отмечено снижение оценки по частям II и III шкалы UPDRS на 11 баллов (4,9 балла в сравнении с плацебо) и сокращение периода выключения на 2,1 часа (0,7 часа по отношению к плацебо). Достоверных различий в клинической эффективности с препаратом прамипексола быстрого высвобождения отмечено не было. Например, период выключения снизился при приеме прамипексола с длительным вы-

свобождением на 13,3%, а при приеме препарата с быстрым высвобождением – на 15,9%. Частота и степень выраженности побочных эффектов при применении обеих лекарственных форм были сопоставимы, однако тошнота и головокружение на фоне приема препарата с длительным высвобождением отмечались реже, нежели при приеме препарата с быстрым высвобождением [20]. Таким образом, препарат длительного высвобождения может быть так же эффективен в коррекции моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий у пациентов с болезнью Паркинсона, как и препарат с быстрым высвобождением. Вместе с тем более высокая приверженность лечению, достигаемая благодаря уменьшению кратности приема препарата, позволяет лучше контролировать симптомы заболевания. При приеме прамипексола, как и других агонистов дофаминовых рецепторов, повышен риск возникновения симптомов импульсивных и компульсивных действий, дневной сонливости, отеков нижних конечностей, психотических нарушений. Пока остается неясным, влияет ли длительное высвобождение препарата и поддержание относительно стабильной его концентрации в крови на повышение риска осложнений, которые могут ограничить применение агонистов дофаминовых рецепторов в течение длительного времени.

Неврология



Таблица 2. Схема титрования прамипексола с длительным высвобождением

Неделя	Доза
Первая	0,375 мг один раз в день
Вторая	0,75 мг один раз в день
Третья	1,5 (0,75 + 0,75) мг один раз в день
Четвертая	2,25 (1,5 + 0,75) мг один раз в день
Пятая	3 мг один раз в день
Шестая	3,75 (3 + 0,75) мг один раз в день
Седьмая	4,5 (3 + 1,5) мг один раз в день

Показания к применению и назначение прамипексола с длительным высвобождением в клинической практике

Прамипексол (препарат Мирапекс) с длительным высвобождением показан в тех же случаях, что и прамипексол быстрого высвобождения:

- на ранней стадии болезни Паркинсона – с целью отсрочить назначение леводопы или минимизировать эскалацию ее дозы;
- на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона – для коррекции моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий;
- на всех стадиях – для коррекции тремора покоя и депрессивной симптоматики [1, 11, 12].

Если больной до начала приема прамипексола не получал агонистов дофаминовых рецепторов, во избежание побочного действия препарат назначается по той же схеме, что и препарат с быстрым высвобождением, но в меньших дозах с последующим их увеличением. Сейчас прамипексол с длительным высвобождением выпускается в дозировках 0,375, 0,75, 1,5, 3 и 4,5 мг. Лечение начинают с дозы 0,375 мг один раз в день, при условии хорошей переносимости каждые семь дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта максимально (до 4,5 мг/сут) (табл. 2). После достижения дозы 1,5 мг/сут титрование иногда целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может потребовать нескольких

недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии (как на ранней, так и на развернутой или поздней стадии заболевания) может колебаться от 0,375 до 4,5 мг/сут [3]. Наиболее часто применяемая доза – 3 мг/сут.

Препарат рекомендуется принимать в одно и то же время, наиболее удобное для пациента. Практика показывает, что на ранней стадии болезни Паркинсона предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться. Хотя, как и в случае прамипексола с быстрым высвобождением, употребление жирной пищи может увеличить время всасывания активного вещества на 25%, это не оказывает существенно влияния на эффективность препарата.

Если прамипексол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Доза леводопы снижается при возникновении дофаминергических осложнений либо если она явно чрезмерна. Наш опыт показывает, что после назначения прамипексола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых шести месяцев удалось снизить более чем у половины больных, причем на I и II стадиях заболевания – в среднем на 20%, а на III и IV стадиях – на 10%. Если пациентам с болезнью Паркинсона на I и II стадиях в течение 12 месяцев после снижения средней дозы леводопы увеличивать ее не понадобилось, то пациентам с III и IV стадиями

заболевания к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось повысить, в результате средняя доза леводопы вернулась к исходному уровню [7].

Если больной ранее получал традиционный препарат прамипексола, то переводить его на новую форму имеет смысл лишь в том случае, если принимаемый препарат был эффективным, но был назначен в неадекватно низкой дозе. Перевод следует производить день в день при соотношении доз 1 : 1. Например, если пациент принимал прамипексол с быстрым высвобождением по 1 мг три раза в день, прамипексол с длительным высвобождением следует назначить в дозе 3 мг один раз в день. В большинстве случаев при одномоментном переводе состояние пациента существенно не изменяется, то есть ощутимого прироста эффективности лечения (если больной был привержен лечению) не наблюдается, но при этом дискинезии или галлюцинации не усиливаются. Тем не менее у небольшого числа пациентов эффективность лечения может снизиться, что потребует увеличения дозы прамипексола.

Некоторые пациенты предпочитают препарат с быстрым высвобождением. Это связано с тем, что быстрее увеличивается концентрация активного средства и достигается пик дозы, соответственно наблюдается более ощутимый эффект. Однако надо помнить, что стабильная концентрация препарата может ослабить побочные эффекты, возникающие на пике дозы.

Перечень и частота побочных эффектов при применении новой формы прамипексола те же, что и при использовании традиционной формы.

Следует избегать внезапной отмены прамипексола, не компенсированной назначением другого дофаминомиметического средства. По общему правилу дозу прамипексола следует уменьшать на 0,75 мг/сут до достижения 0,75 мг/сут, в дальнейшем дозу снижают

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Новый Мирапекс® ПД
сочетает в себе доказанные клинические преимущества
обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

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



000 «Берингер Ингельхайм»
125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

**Контроль движения
и даже больше**

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией



Возможность приема препарата один раз в день – главное достижение формы прамипексола (препарат Мирапекс) с длительным высвобождением. Это делает лечение болезни Паркинсона более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания

на 0,375 мг/сут. Наличие печеночной недостаточности не требует коррекции дозы препарата, равно как и наличие почечной недостаточности при клиренсе креатинина > 50 мл/мин (> 3 л/ч) [3].

Более сложная проблема – перевод с одного агониста дофаминовых рецепторов на другой. Прежде всего следует подчеркнуть: если агонист дофаминовых рецепторов приносит ощутимую пользу, то его не следует менять на другой, пусть и более привлекательный препарат. Замена препарата целесообразна, если ранее назначенный агонист дофаминовых рецепторов в адекватных дозах неэффективен или вызывает побочные эффекты. Возможны три схемы замены одного агониста дофаминовых рецепторов на другой [2]:

- медленная: постепенная отмена одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата;
- промежуточная: разумное наложение постепенной отмены первого и титрование дозы второго препарата;
- быстрая (самая распространенная): одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата.

Быстрая схема привлекательна не только простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии. Если агонист дофаминовых рецепторов заменяется из-за недостаточной

эффективности, то, безусловно, следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола соответствует по эффективности 4–5 мг ропинирола, 10 мг бромкриптина и 100 мг пирибедила. Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к разным препаратам, поэтому перед тем, как поменять препарат, врач должен обсудить это с пациентом. Если замена агонистов производится из-за плохой переносимости принимаемого препарата, новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной.

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Проблема приверженности терапии у пациентов с болезнью Паркинсона стоит довольно остро. Им приходится принимать противопаркинсонические препараты много лет, при этом схема приема постоянно усложняется и, как правило, предусматривает многократный прием препаратов. Она может меняться в зависимости от результатов лечения, переносимости лекарственных препаратов и др. Нередко пациент ощущает пользу от приема каждой дозы препарата (например, в случае приема препаратов леводопы), что, с одной стороны, может подкреплять его приверженность лечению, а с другой – создает соблазн увеличить предписанную дозу.

Наиболее крупное многоцентровое исследование, проведенное F. Valldeoriola и соавт., показало, что лишь 60% пациентов (по результатам теста Morisky – Green) могут считаться приверженными терапии, в то время как лечащие врачи были уверены на основании клинического наблюдения, что число таких пациентов не менее 93% [21]. Таким образом, врачи переоценивают приверженность пациентов лечению.

В многоцентровом европейском исследовании D. Grosset и соавт.

с помощью флаконов с электронным контролем (регистрировались дата и время открывания крышки) определили, что 12% пациентов принимали менее 80% назначенной дозы [22].

Недостаточная приверженность лечению при приеме противопаркинсонических препаратов отмечалась и в других исследованиях. Низкая приверженность пациента лечению может усугубить симптомы паркинсонизма и стать причиной неоправданного изменения схемы приема препаратов, их дозировок и вместо положительного эффекта вызывать развитие побочных эффектов, что в конечном итоге ослабляет приверженность лечению, таким образом, круг замыкается.

Есть данные о наличии связи между выраженными симптомами болезни Паркинсона и низкой приверженностью лечению противопаркинсоническими препаратами, однако причинно-следственная связь между этими фактами недостаточно ясна. Превышение назначенной дозы дофаминергических препаратов, равно как и периодические перерывы в их приеме, может повышать вероятность развития моторных осложнений, особенно дискинезий.

В то же время упрощение схемы лечения может улучшать приверженность. Упрощение схемы лечения может быть достигнуто назначением препаратов с более низкой частотой приема, пролонгированных лекарственных форм, комбинированных препаратов.

Заключение

Возможность приема препарата один раз в день – главное достижение формы прамипексола с длительным высвобождением. Появление такой формы делает лечение болезни Паркинсона более удобным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания. *



Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
3. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 4. P. 327–336.
4. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
5. Jenner P., Könen-Bergmann M., Schepers C. et al. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies // Clin. Ther. 2009. Vol. 31. № 11. P. 2698–2711.
6. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. 2000. № 15–16. С. 42–51.
7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // Фарматека. 2007. № 1. С. 28–34.
8. Яхно И.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. № 3. С. 25–30.
9. Dzedzicka-Wasylewska M., Ferrari F., Johnson R.D. et al. Mechanisms of action of pramipexole: effects on receptors // Rev. Contemp. Pharmacother. 2001. Vol. 12. № 1–2. P. 1–31.
10. Kverntoft T., Härtter S., Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 8. P. 1065–1078.
11. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Церенсодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. № 3. С. 31–37.
12. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166.
13. Mierau J., Schneider F.J., Ensinger H.A. et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 290. № 1. P. 29–36.
14. Möller J.C., Oertel W.H. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments // Expert Rev. Neurother. 2005. Vol. 5. № 5. P. 581–586.
15. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release (ER) in early Parkinson's disease // Mov. Disord. 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
16. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of pramipexole extended release (ER) and switching from pramipexole immediate release (IR) to ER in Japanese advanced Parkinson's disease (PD) patients. 18th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. FL, USA. 2009. Poster 2.192.
17. Poewe W., Rascol O., Barone P. et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial // Neurology. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
18. Salin L., Hauser R., Koester J. Double-blind evaluation of maintenance of efficacy of pramipexole extended-release in early Parkinson's disease // Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2009; Seattle, Wash, USA. Abstract P06.150
19. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial // Neurology. 2011. Vol. 77. № 8. P. 767–774.
20. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease // Mov. Disord. 2010. Vol. 25. № 15. P. 2542–2549.
21. Valldeoriola F., Coronell C., Pont C. et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study // Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18. № 7. P. 980–987.
22. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.

Pramipexole extended release in the management of Parkinson's disease

O.S. Levin

Russian medical academy of postgraduate education, center of extrapyramidal diseases

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

The article addresses clinical and pharmacological characteristics of immediate and extended-release pramipexole formulations. The results of numerous studies of efficacy of pramipexole in early, moderate and advanced Parkinson's disease (PD) are presented along with the recommendations on switching from immediate- to extended-release pramipexole. The author emphasizes that once daily extended-release pramipexole is characterized by improved efficacy and therapy convenience producing better medication adherence in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, levodopa, extended-release pramipexole



Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А. Шамалов

Адрес для переписки: Николай Анатольевич Шамалов, shamalovn@gmail.com

В статье рассматриваются возможности применения в остром периоде ишемического инсульта технологий реперфузионной терапии: системной тромболитической терапии, селективного внутриартериального тромболитика и тромбоэмболэктомии. Отмечается, что указанные технологии при применении в первые часы ишемического инсульта достоверно улучшают исходы заболевания, обуславливая снижение смертности, и достоверно увеличивают количество пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, селективный внутриартериальный тромболитик, тромбоэмболэктомия

Широкая распространенность, высокий процент инвалидизации и смертности обуславливают медицинскую и социальную значимость инсульта. Новые подходы к лечению ишемического инсульта заключаются в применении современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания. Методы направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде и предотвращение необратимых повреждений вещества головного мозга либо уменьшение их объема, что позволяет минимизировать выраженность остаточного неврологического дефицита.

Системная тромболитическая терапия

В соответствии с рекомендациями Европейской организации

по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association – ASA) (класс доказательности 1, уровень В) системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые четыре с половиной часа с момента развития симптоматики [1, 2]. Безопасность и эффективность системного тромболитика с применением rt-PA при ишемическом инсульте изучались в ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, в ходе которого была доказана безопасность и эффективность системной тромболитической терапии с использованием rt-PA в первые три часа от момента развития заболевания. Вероятность отсутствия инвалидизации или наличия лишь минимальных неврологических расстройств спустя три месяца после инсульта была выше по крайней мере на 30% у пациентов, получавших rt-PA (основная группа), чем у больных, получавших плацебо (контрольная группа). Несмотря на увеличение частоты симптомного внутримозгового кровоизлияния среди пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы (6,4 против 0,6%, $p=0,001$), достоверных различий по уровню смертности выявлено не было (17% при использовании rt-PA и 21% – плацебо, $p=0,3$) [3]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I и II [4, 5] оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг, а ECASS II – 0,9 мг/кг) в течение шести часов от начала развития ишемического инсульта. Результаты ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности использования rt-PA, были сопоставимы с результатами, полученными в исследовании NINDS, однако не было выявлено достовер-



ных различий по эффективности между группами rt-PA и плацебо. В исследованиях ATLANTIS (Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) A и B оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в течение пяти часов от начала развития инсульта. При начале терапии в период от трех до пяти часов с момента появления симптоматики существенного положительного эффекта от применения rt-PA по сравнению с плацебо не было [6]. В то же время у пациентов, которые получали rt-PA в течение трех часов от начала инсульта, увеличивались шансы благоприятного исхода спустя 90 дней ($p=0,01$). Метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS A и B [7] подтвердил, что применение rt-PA у пациентов с ишемическим инсультом в течение трех часов снижает риск летального исхода или зависимости от окружающих через 90 дней. Шанс сохранить самостоятельность в повседневной жизни после применения rt-PA в указанное время (\leq трех часов от начала заболевания) повышался на 50% (в сравнении с плацебо). Было также показано, что при применении rt-PA в указанное трехчасовое терапевтическое окно смертность не увеличивается, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). Вероятность благоприятного исхода в случае применения rt-PA была тем выше, чем раньше начиналась тромболитическая терапия. Через 3–4,5 часа от начала заболевания сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,72); начиная с 4,5 до шести часов тромболитис был неэффективен (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,84–1,29). Данное обоснование эффективности системной тромболитической терапии в первые 4,5 часа явилось предпосылкой проведения исследования ECASS III, завершено в 2008 г. [7]. Как показали результаты исследования ECASS III, применение rt-PA

в период до 4,5 часов от начала заболевания увеличивает количество благоприятных функциональных исходов по сравнению с плацебо (52,4 против 45,2%, ОШ 1,34, 95% ДИ 1,0–1,65, $p<0,05$) [8]. При этом внутричерепные кровоизлияния развивались чаще у пациентов, получавших rt-PA, по сравнению с пациентами в группе плацебо (27 против 17,6%, $p=0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (2,4% против 0,2%, $p=0,008$). По количеству летальных исходов различий между группами выявлено не было (7,7 против 8,4%, $p=0,68$). По результатам ECASS III были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по лечению ишемического инсульта, в том числе увеличена продолжительность терапевтического окна при проведении системного тромболитиса до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкцию к препарату алтеплаза были внесены 25 мая 2011 г. Теперь выполнение системной тромболитической терапии стало возможным в первые 4,5 часа после развития заболевания. Многоцентровые исследования острого инсульта MAST-I, MAST-E (Multicentre Acute Stroke Trial) и ASK (Australian Streptokinase Trial), в которых для проведения тромболитиса при инсульте использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно из-за увеличения риска смерти в группе стрептокиназы вследствие более высокой частоты геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта [9–11]. Изучение другого фибринолитика, полученного из слюны летучих мышей, – десмотеплазы, более фибринспецифичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA, проводилось в исследованиях DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) [12] и DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) I и II [13, 14]. Десмотеплаза вводилась в течение

трех – девяти часов от начала заболевания при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В первой части исследования DIAS пациенты получали 25, 37,5 или 50 мг препарата либо плацебо. Исследование было досрочно прекращено из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотеплазы (26,7%). Во второй части исследования DIAS использовались меньшие дозы препарата (62,5, 90 и 125 мкг/кг), что значительно снизило количество случаев симптомной геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта (2,2%). Реканализация в группе, получавшей десмотеплазу (125 мкг/кг), наблюдалась в 71,4% случаев, в то время как в группе плацебо – только в 19,2% случаев ($p=0,0012$). В группе плацебо благоприятные исходы заболевания к 90-му дню были выявлены у 22,2% пациентов, а в группе десмотеплазы – у 13,3% больных при введении дозы 62,5 мкг/кг ($p=0,757$), у 60% больных при введении дозы 125 мкг/кг ($p=0,0090$). Было показано, что применение десмотеплазы в интервале трех – девяти часов от начала развития ишемического инсульта у пациентов с верифицированным перфузионно-диффузионным несоответствием, установленным при МРТ, ассоциируется с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с плацебо. В исследование DEDAS [12] было включено 37 пациентов. Обязательным критерием участия было наличие перфузионно-диффузионного несоответствия при МРТ головного мозга. Больные получали десмотеплазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо. Реканализация наблюдалась у 37,5% пациентов, получивших плацебо, у 18,2% пациентов, получивших десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг, и у 53,3% пациентов, получивших препарат в дозе 125 мкг/кг.

Неврология

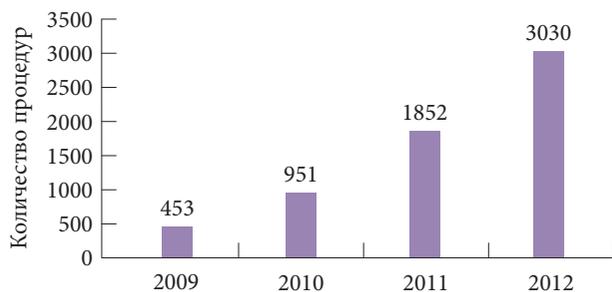


Рисунок. Количество процедур системной тромболитической терапии, выполненных в сосудистых центрах Российской Федерации

Однако при дальнейшем исследовании десмотеплазы в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DIAS II [14] безопасность и эффективность десмотеплазы не получили подтверждения. В исследовании участвовали 186 пациентов, у которых с начала развития симптомов ишемического инсульта еще не прошло девяти часов. Пациенты были распределены на три группы и получали десмотеплазу в дозе 95 мкг/кг (n = 57), десмотеплазу в дозе 125 мкг/кг (n = 66) или плацебо (n = 63). Благоприятные клинические исходы заболевания

к 90-му дню в группах пациентов, получивших десмотеплазу в дозах 95 и 125 мкг/кг, наблюдались в 47 и 36% случаев (27 и 24 пациентов соответственно). В группе плацебо благоприятные клинические исходы к указанному сроку отмечены в 46% (n = 29) случаев. Частота симптомов внутрисердечных кровоизлияний при использовании десмотеплазы в дозах 95 и 125 мкг/кг составила 3,5 и 4,5% соответственно. В группе плацебо данное осложнение не отмечалось.

Таким образом, в настоящее время rt-PA является единственным препаратом с доказанными безопасностью и эффективностью при ишемическом инсульте.

Селективный внутриартериальный тромболитический

Наиболее радикальными подходами к лечению острого ишемического инсульта являются селективный внутриартериальный тромболитический и тромбоэмболектомия. Данные методы базируются на возможностях церебральной ангиографии, с помощью которой осуществляются не только диагностические исследования, но и различные рентгенохирургические операции на сосудах мозга.

Селективный внутриартериальный тромболитический является методом выбора, если фибринолитическая терапия может быть начата спустя 4,5–6 часов от начала ишемического инсульта в системе сонной артерии, 9–12 часов при окклюзии основной артерии, а также в ситуациях, когда системный тромболитический оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков изучалось в исследованиях PROACT (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [15], EMS (Emergency Management of Stroke) [16], IMS (Interventional Management of Stroke) [17], IMS II [18].

Впервые эффективность и безопасность внутриартериальной тромболитической терапии при

ишемическом инсульте были доказаны в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании PROACT [15]. Активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа – r-pro-UK) вводился пациентам в первые шесть часов развития заболевания. Симптомные внутрисердечные кровоизлияния в группе r-pro-UK (основная) зарегистрированы в 15,4% случаев, а в группе плацебо (контрольная) – в 7,1% случаев. Частичная или полная реканализация в течение 120 минут от начала терапии была достигнута в 15 (57,7%) случаях в основной группе и только в двух (14,3%) случаях в группе плацебо. По данным ангиографии, у пяти пациентов основной группы была достигнута полная реканализация сосуда, в то время как в контрольной группе ее добиться не удалось. Статистически значимых различий в группах по частоте геморрагических трансформаций, явившихся причиной неврологического ухудшения, выявлено не было. На основании этого был сделан вывод о том, что внутриартериальное введение r-pro-UK при ишемическом инсульте в течение шести часов от начала симптоматики является эффективным и безопасным методом лечения.

Целью исследования EMS [16] явилось сравнение эффективности комбинированной тромболитической терапии и внутриартериальной терапии. Была доказана безопасность комбинированной тромболитической терапии при лечении ишемического инсульта.

В нерандомизированном исследовании IMS [17] (n = 80) оценивались безопасность и эффективность комбинированной тромболитической терапии. В течение 90 дней после ее проведения смертность составила 16%. Это значительно ниже, чем в группе плацебо (24%), и сопоставимо с соответствующим показателем в основной группе (17%) исследования NINDS. Симптомные внутрисердечные кровоизлияния наблюдались в 6,3% случаев, что также оказалось сопоставимым

Таблица 1. Характеристики пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия

Показатель	Характеристика пациентов
Пол, %	
■ мужской	59
■ женский	41
Возраст, медиана, лет	62 (54, 71)
Патогенетический вариант, %	
■ атеротромботический	47
■ кардиоэмболический	27
■ лакунарный	3,5
■ другой этиологии	4,5
■ неуточненной этиологии	18
Балл по NIHSS при поступлении, медиана	13 (9, 17)
Артериальное давление при поступлении, медиана, мм рт. ст.	
■ систолическое	160 (140, 170)
■ диастолическое	90 (80, 100)

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США.



с данными исследования NINDS, где подобное осложнение регистрировалось в 6,6% случаев. Среди участников исследования IMS отмечалось большее количество благоприятных исходов по сравнению с контрольной группой в исследовании NINDS. Смертность и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний в исследовании IMS (16 и 6,3% соответственно) были сопоставимы с таковыми в основной группе в исследовании NINDS (17 и 6,4% соответственно).

Для дальнейшего изучения безопасности комбинированного тромболитического при ишемическом инсульте было проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование IMS II [18], в которое был включен 81 больной. За три месяца летальные исходы отмечены в 16% случаев. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний (9,9%) оказалась сопоставимой с таковой в исследовании NINDS (6,6%). Однако было показано: проведение комбинированного тромболитического способствует лучшему восстановлению неврологических функций после инсульта (в сравнении с основной группой исследования NINDS).

По результатам многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования IMS III [19], в первые три часа от начала инсульта эндоваскулярные вмешательства и системный тромболитический имеют сходные показатели безопасности (летальность 19,1 и 21,6% соответственно) и эффективности. Так, оценку 0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина (modified Renkin scale – mRs) имели 40,8% пациентов в группе эндоваскулярной терапии и 38,7% в группе, в которой проводилась системная тромболитическая терапия.

Метаанализ 27 исследований, опубликованных в 2001 г., подтвердил, что при внутриартериальной тромболитической терапии чаще по сравнению с плацебо отмечались положительные функциональные исходы (41,5 против 23% соответственно) [20]. Несмотря на то что частота симптомных внут-

римозговых кровотечений в группе тромболитического была выше (9,5 против 3%), частота смертельных случаев в ней оказалась ниже (27,2 против 40%).

В метаанализе [21] было убедительно показано, что проведение внутриартериального фибринолиза не только достоверно чаще приводит к высокой степени функционального восстановления (0–2 балла по mRs), но и увеличивает количество больных с восстановлением нарушенных неврологических функций (0–1 балл по mRs). Несмотря на более высокую частоту развития внутричерепных геморагий в основной группе, включая симптомные геморагические инсульты, это увеличение не сопровождалось достоверным увеличением показателей смертности.

Тромбоэмбоэктомия

В настоящее время более эффективной по сравнению с внутриартериальным тромболитическим является механическая реканализация пораженного участка артерии с использованием специального инструментария – тромбоэмбоэктомия. Данное оперативное вмешательство выполняется в условиях рентгеноперационной. Преимуществами тромбоэмбоэктомии являются минимизация риска системных геморагических осложнений и возможность воздействия на тромб или эмбол после безуспешного внутривенного тромболитического. К настоящему времени опубликованы результаты исследований с такими устройствами, как Merci, Penumbra и Catch [22–24].

Системный и селективный внутриартериальный тромболитический в России

Впервые в Российской Федерации методы системного и селективного внутриартериального тромболитического были внедрены в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского государственного медицинского университета на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [25, 26]. Метод тромболитической

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с летальным исходом, благоприятным функциональным восстановлением и развитием любого типа геморагической трансформации зоны ишемического инсульта после тромболитической терапии

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
<i>Летальный исход</i>			
Возраст	1,029	1,002–1,056	0,035
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,121	1,062–1,184	0,0001
Систолическое артериальное давление при поступлении	1,009	1,001–1,016	0,02
<i>Благоприятное функциональное восстановление (0–2 балла по mRs)</i>			
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,117	1,070–1,166	0,001
Диастолическое артериальное давление при поступлении	1,012	1,001–1,023	0,034
<i>Геморагическая трансформация (все типы)</i>			
Возраст	1,034	1,012–1,057	0,003
Наличие ранних признаков инфаркта головного мозга при проведении компьютерной томографии	2,057	1,206–3,509	0,008
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,097	1,049–1,147	0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, mRs – модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США.

терапии был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в качестве новой медицинской технологии (разрешение от 01.08.2008 № 2008/169). С 2008 г. тромболитический является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [27].



Таблица 3. Сравнение результатов внедрения тромболитической терапии в Российской Федерации с результатами исследований NINDS, ECASS III, SITS-MOST

Показатель	Российская Федерация	NINDS	ECASS III	SITS-MOST
Летальность, %	13,2	17	7,7	11,3
Симптомная геморрагическая трансформация, %	6,7	6,4	2,4	6,8
Хорошее функциональное восстановление (0–2 балла по mRs), %	49	–	52,4	54,8
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	13	14	10,7	12

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США; mRs – модифицированная шкала Рэнкина.

С 2009 по 2012 г. включительно в первичных и региональных центрах было проведено 6286 процедур системной тромболитической терапии (рисунок). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Тромболитическая терапия проводилась в основном пациентам с инсультом средней степени тяжести: медиана балла по шкале оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенной Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), составляла 13 баллов. Среди больных преобладали мужчины (59%), медиана возраста составила 62 года. Уровень 30-дневной летальности – 13,2%.

Симптомная геморрагическая трансформация была диагностирована в 6,7% случаев.

Согласно результатам регрессионного анализа, с летальным исходом ассоциированы такие факторы, как возраст, уровень систолического артериального давления при поступлении, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS. На функциональное восстановление оказывали влияние уровень диастолического артериального давления при поступлении, тяжесть инсульта по шкале NIHSS. Вероятность возникновения геморрагической трансформации очага поражения головного мозга (как симптомной, так и бессимптомной) зависела от возраста, наличия ранних при-

знаков инфаркта головного мозга по данным компьютерной томографии, а также выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS (табл. 2). Таким образом, на тяжесть инсульта влияли все анализируемые исходы, что еще раз подчеркивает необходимость тщательного обследования и отбора пациентов для тромболитической терапии. В целом результаты безопасности и эффективности внедрения метода тромболитической терапии в Российской Федерации были сопоставимы с результатами наиболее крупных исследований и регистра SITS-MOST (Safe implementation of treatments in stroke Monitoring Study) (табл. 3). Более высокие показатели симптомной геморрагической трансформации и смертности по сравнению с показателями исследований ECASS III и регистра SITS-MOST, вероятно, связаны с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по шкале инсульта NIHSS при поступлении (13 баллов против 10,7 и 12 соответственно). Таким образом, новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта активно внедряются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных и достоверно улучшая исходы заболевания, обуславливая снижение смертности и высокодостоверное увеличение количества пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций. *

Литература

- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. European Stroke Organisation, 2008 // www.eso-stroke.org.
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P.Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2013. Vol. 44. № 3. P. 870–947.
- Caplan L.R. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 16. P. 1240–1241.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // JAMA. 1995. Vol. 274. № 13. P. 1017–1025.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9136. P. 1245–1251.
- Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke // JAMA. 1999. Vol. 282. № 21. P. 2019–2026.



Акtilизе®

алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом **Акtilизе®**, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»¹

Препарат **Акtilизе®** рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов²

Он перенес инсульт... но вовремя получил **Акtilизе®**



Применение препарата **Акtilизе®** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Регистрационный номер: П N014214/01
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Реклама

1. Акtilизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.
2. Инструкция по применению препарата Акtilизе®

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com



**Boehringer
Ingelheim**



7. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 768–774.
8. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 13. P. 1317–1329.
9. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group // Lancet. 1995. Vol. 346. № 8989. P. 1509–1514.
10. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial: Europe Study Group // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 3. P. 145–150.
11. Yasaka M., O'Keefe G.J., Chambers B.R. et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group // Neurology. 1998. Vol. 50. № 3. P. 626–632.
12. Furlan A.J., Eyding D., Albers G.W. et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset // Stroke. 2006. Vol. 37. № 5. P. 1227–1231.
13. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase // Stroke. 2005. Vol. 36. № 1. P. 66–73.
14. Hacke W., Furlan A.J., Al-Rawi Y. et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 2. P. 141–150.
15. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J. et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism // Stroke. 1998. Vol. 29. № 1. P. 4–11.
16. Lewandowski C.A., Frankel M., Tomsick T.A. et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial // Stroke. 1999. Vol. 30. № 12. P. 2598–2605.
17. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study // Stroke. 2004. Vol. 35. № 4. P. 904–911.
18. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study // Stroke. 2007. Vol. 38. № 7. P. 2127–2135.
19. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for Stroke // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. № 10. P. 893–903.
20. Lisboa R.C., Jovanovic B.D., Alberts M.J. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2866–2871.
21. Lee M., Hong K.S., Saver J.L. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. 2010. Vol. 41. № 5. P. 932–937.
22. Gobin Y.P., Starkman S., Duckwiler G.R. et al. MERCI 1: a phase I study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia // Stroke. 2004. Vol. 35. № 12. P. 2848–2854.
23. Smith W.S., Sung G., Saver J. et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial // Stroke. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1205–1212.
24. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease // Stroke. 2009. Vol. 40. № 8. P. 2761–2768.
25. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 12. С. 24–31.
26. Скворцова В.И., Волынский Ю.Д., Голухов Г.Н. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитического при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 12. С. 32–40.
27. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р. и др. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 12. С. 17–22.

Reperfusion therapy for acute ischemic stroke

N.A. Shamalov

Russian national research medical university named after N.I. Pirogov, research institute of cerebrovascular pathology and stroke

contact person: Nikolay Anatolyevich Shamalov, shamalovn@gmail.com

The article addresses applicability of several reperfusion techniques (systemic thrombolysis, selective intra-arterial thrombolysis with thromboembolectomy) in patients with acute ischemic stroke. If used during the first few hours of stroke, these methods significantly improve disease outcome, reduce mortality and significantly increase the proportion of patients with good neurological function recovery.

Key words: ischemic stroke, systemic thrombolysis, selective intra-arterial thrombolysis, thromboembolectomy



V Юбилейная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ и смежных специальностях

9 декабря 2014

Здание Правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, д.39/9

Научный руководитель и председатель конференции

В.И.Шмырёв, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научно-консультативный комитет

И.А.Завалишин, И.А.Егорова, В.Ф.Казаков Т.И.Кравченко, А.М.Мартынов, Т.Г.Маховская, А.М.Мкртумян, Б.А.Сидоренко, А.Е.Саморуков, А.А.Скоромец, И.Д.Стулин, П.С.Турзин, А.И.Федин, С.А.Чорбинская, Б.А.Цыганков

Основные темы — сосудистая неврология, заболевания периферической нервной системы, демиелинизирующие заболевания, дегенеративные заболевания, другие заболевания нервной системы, нейрореабилитация, новые технологии в диагностике, смежные медицинские специальности, экспериментальная медицина

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

Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании — выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺+7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Департамент здравоохранения города Москвы
Психиатрическая больница №5 Департамента здравоохранения города Москвы
ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России
Российское общество психиатров



Научно-практическая конференция

СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА клинические, экспертные, организационные, правовые аспекты

К 25-летию организации принудительного лечения специализированного типа в Психиатрической больнице №5 Департамента здравоохранения города Москвы

1-2 октября 2014

ГКУЗ Психиатрическая больница №5
Московская область, Чеховский район, село Троицкое, д.5

Научно-консультативный совет: член-корреспондент РАМН Г.Н.Голухов, д.м.н. А.С.Карпов, профессор З.И.Кекелидзе, профессор Н.Г. Незнанов, профессор Б.Д.Цыганков, профессор В.П.Котов, заслуженный врач РФ В.С.Воронин, д.м.н. Н.Д.Букреева, д.м.н. О.А.Макушкина, профессор А.А.Ткаченко, профессор А.С.Дмитриев, к.п.н. В.Г.Булыгина

Основные темы конференции – место принудительного лечения лиц, страдающих психическими расстройствами, в системе мер судебно-психиатрической профилактики, особенности реабилитационно-терапевтического процесса при исполнении принудительных мер медицинского характера, вопросы судебно-психиатрической экспертизы – выбор меры медицинского характера, правовые аспекты принудительных мер медицинского характера, принудительное лечение лиц с расстройствами сексуального предпочтения (педофилией)

Приглашаются главные психиатры органов управления здравоохранением субъектов РФ, руководители психиатрических учреждений, врачи-психиатры, психотерапевты, медицинские психологи, юристы и иные специалисты, занимающиеся вопросами принудительного лечения психически больных, а также сотрудники правоохранительных органов и судов

По окончании конференции выдается сертификат участника

Подробная информация о конференции и условия участия на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕД**знания⁺+7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru



¹Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

²Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³Смоленская
государственная
медицинская
академия

Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга

О.В. Воробьева¹, П.Р. Камчатнов², А.П. Рачин³

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

Обобщены результаты применения Дивазы – препарата с двойным механизмом действия (модифицирующим влиянием на функциональную активность белка S-100 и эндотелиальную NO-синтазу) у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью. Препарат назначали в течение трех месяцев дополнительно к комплексной базовой терапии основной и ассоциированной патологии. Обследования (серия тестов и шкал), которые проводились ежемесячно в течение курса лечения, показали терапевтическую эффективность Дивазы: значимую редукцию астеноневротических, психовегетативных нарушений, эмоциональной лабильности и повышенной тревожности, а также положительное влияние на когнитивные функции. Коррекция общеневрологической симптоматики у пациентов, лечившихся Дивазой, была более выраженной, чем в группе базовой терапии. Препарат безопасен и может применяться для лечения пациентов различных возрастных групп, в том числе старше 70 лет.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, астеноневротические нарушения, нейротропная терапия, Диваза

Введение

Хроническая ишемическая болезнь мозга, или хроническая недостаточность мозгового кровообращения, приводит к развитию медленно прогрессирующей церебральной дисфункции вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений отдельных нейронов, глиоцитов и воло-

кон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в конечном итоге способствует формированию очаговых и диффузных изменений головного мозга и церебральной атрофии [1, 2].

Наиболее частыми причинами хронической ишемии мозга являются патологические изменения церебральных сосудов на фоне атеросклероза и/или артериальной гипертензии [1, 3, 4]. Хроническая

цереброваскулярная недостаточность характеризуется прогрессирующим течением, стадийностью, полисиндромностью. Основными клиническими синдромами являются нарушения в эмоциональной сфере, полиморфные двигательные расстройства, ухудшение памяти и способности к обучению, постепенно приводящие к дезадаптации больных [1, 2, 5–7].

Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности преследует такие цели, как замедление темпов прогрессирования разрушительного процесса ишемизации мозга, активация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика острой дисгемии [1, 2, 3, 5, 8]. Методы лечения цереброваскулярной болезни разработаны с различной степенью доказательности. В настоящее время существуют стандарты терапии, базирующиеся на доказательной медицине, и комплексы профилактических мероприятий, направленные на коррекцию факторов риска хронической ишемии мозга. Однако стандартная терапия не всегда способна предотвратить прогрессирование заболевания и купировать основные его симптомы. В этой связи больным, постоянно принимающим препараты базисной терапии, дополнительно назначают курсовую «сопроводительную» терапию, которая включает ан-



тиоксидантные, метаболические, ноотропные средства. Однако тактика их применения остается недостаточно разработанной, не определены целевые показания и длительность назначения конкретных препаратов. Более того, эффективность некоторых из них остается дискуссионной. Именно поэтому актуальными и высоко востребованными задачами остаются разработка и внедрение в клиническую практику новых препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью применения у пациентов с хронической ишемией мозга.

Перспективным представляется использование у лиц с цереброваскулярной недостаточностью нового отечественного лекарственного средства Диваза в связи с уникальным составом и механизмом действия препарата [9, 10]. Диваза, созданная на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100 (анти-S100) и эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS), является релиз-активным препаратом (от англ. release – высвобождение), активность которого обеспечивается за счет особой технологической обработки исходного вещества [10]. Спектр фармакологических эффектов Дивазы обусловлен модифицирующим влиянием препарата на функциональную активность белка S-100 и eNOS – ключевых компонентов, участвующих в реализации важнейших процессов в центральной нервной системе. Совместное применение анти-S100 и анти-eNOS в составе Дивазы характеризуется ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, ангиопротекторным и анксиолитическим действием. Корректирующее влияние препарата на процессы нейрональной пластичности и церебральной гемодинамики проявляется в стимуляции репаративных процессов в центральной нервной системе, восстановлении процессов обучения и памяти, повышении умственной работоспособности, нормализации соматовегетативной дисфункции [11–19]. В ходе клинических исследований проде-

монстрировано позитивное влияние препарата на выраженность астеновегетативных, тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга [20]. Диваза, как и компоненты, входящие в ее состав, не обладает седативным и миорелаксантным действием, не вызывает пристрастия и привыкания.

Материал и методы

В данной публикации представлены обобщенные результаты опыта клинического применения Дивазы в медицинских центрах Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Казани, Новосибирска, Смоленска. Препарат назначался пациентам с хронической цереброваскулярной болезнью, диагностированной врачом-неврологом по результатам клинко-инструментального обследования. Всего в динамике было обследовано 160 пациентов: основная группа (n = 122) в течение 12 недель получала Дивазу по две таблетки три раза в сутки (в дополнение к базовому комплексу разрешенной терапии), а группе сравнения (n = 38) назначали только препараты базовой терапии.

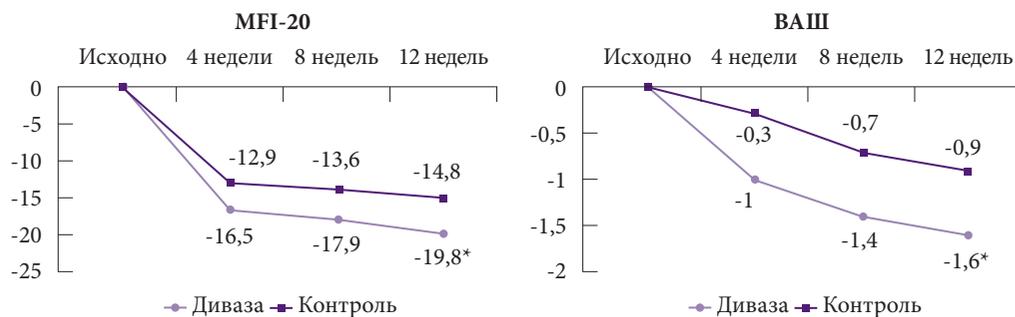
Средний возраст пациентов составил $59,8 \pm 8,9$ лет. Диапазон возрастных колебаний варьировал от минимального в 40 лет до максимального в 80 лет, но большая часть пациентов была в возрасте 58–70 лет (85% из них – женщины). Хроническая цереброваскулярная болезнь в обеих группах была представлена пятью основными вариантами. У большинства был выявлен церебральный атеросклероз (n = 122, 80%), чаще всего в сочетании с артериальной гипертензией (n = 112, 70%). Реже диагностировалась гипертензивная энцефалопатия (n = 6; 4%) или цереброваскулярная болезнь неуточненная с гипертензией или без таковой (n = 32; 20%). Всего же артериальная гипертензия имела место у 78% больных (n = 125). Из других ассоциированных с цереброваскулярной болезнью состоя-

ний отмечались сахарный диабет (n = 18, 11%), редко – ожирение (n = 5, 3%) и курение (n = 6, 4%).

По поводу основного и сопутствующих заболеваний участники исследования получали лекарственные средства различных классов, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов (кроме нимодипина, циннаризина), тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, антиагреганты, статины, а также инсулин, сахароснижающие препараты и др. Исключение составляли периферические вазодилататоры, психотропные препараты, препараты для устранения головокружения (в том числе беттагистин), модуляторы синтеза азота (за исключением нитратов по требованию при приступах стенокардии), другие релиз-активные препараты (Тенотен, Пропротен-100, Импаза, Колофорт), препараты для заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме (эстрогены, гестагены, комбинированные препараты). От их применения пациенты воздерживались в течение трех месяцев, предшествующих курсу лечения Дивазой, а также в течение трех месяцев самого лечения. Таким образом, Диваза включалась в комплекс медикаментозной терапии, состоявшей у каждого пациента из двух и более лекарственных средств. Тем не менее дополнительный трехкратный прием Дивазы, помимо обычных для пациента лекарственных препаратов в течение дня, хорошо переносился больными и ни один пациент не отказался от его применения.

Не назначали препарат пациентам с выраженными когнитивными нарушениями (деменцией), неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями и синдромом мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную недостаточность.

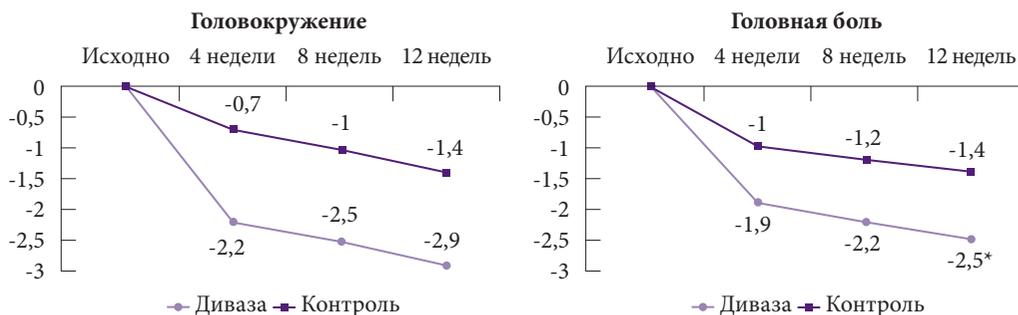
Неврология



* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем – $F_{2/316} = 2,8$; $p < 0,05$; между группами – $F_{1/158} = 2,2$; $p < 0,05$.

* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем – $F_{2/316} = 2,7$; $p < 0,05$; между группами – $F_{2/316} = 2,8$; $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика выраженности астении по данным субъективной шкалы астении (MFI-20) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на фоне лечения (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)



* Значимость различий: по сравнению с исходным показателем – $F_{2/316} = 2,6$; $p < 0,05$; между группами – $F_{1/158} = 2,2$; $p < 0,05$.

* Различия по сравнению с исходным показателем маргинально значимы: $F_{2/316} = 2,8$; $p = 0,056$.

Рис. 2. Динамика выраженности головокружения и головной боли на фоне лечения по данным визуальной аналоговой шкалы (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)

Результаты и обсуждение

Исходно до начала терапии Дивазой, а затем ежемесячно в течение курса лечения пациентам проводили дополнительный комплекс обследования, который позволял оценить степень выраженности симптомов цереброваскулярной болезни и включал серию тестов и шкал: визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), субъективную шкалу астении (Multidimensional fatigue inventory – MFI-20), краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental state examination – MMSE), шкалу тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale – HAM-A), шкалу тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS), схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений, шкалу балльной оценки субъек-

тивных характеристик сна, а также у части больных использовался опросник «Самочувствие, активность и настроение» (САН) [21]. В клинической картине доминировали начальные либо умеренно выраженные признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения. Ведущими были астенический, цефалгический и вестибулярно-атактический синдромы в сочетании с вегетативными/психовегетативными нарушениями. Больные предъявляли жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, головную боль и ощущение тяжести в голове, головокружение чаще несистемного характера, эмоциональную лабильность, снижение памяти и внимания, нарушения сна. Очаговые неврологические знаки были представлены в пер-

вую очередь дисбазией преимущественно с дискоординаторным компонентом.

Исходная выраженность астенического синдрома, по данным тестирования по шкале MFI-20, составила $73,4 \pm 11,2$ балла в группе Дивазы и $77,4 \pm 9,6$ балла в группе сравнения, по ВАШ – $5,7 \pm 1,7$ и $5,9 \pm 2,0$ балла соответственно. На фоне применения Дивазы отмечалось значимое снижение выраженности астении. Наиболее существенный ответ на терапию был получен в течение первых четырех недель (MFI-20: $-16,5 \pm 12,4$ балла; ВАШ: $-1,0 \pm 1,2$ балла). В последующие восемь недель лечения достигнутый эффект стабилизировался и несколько нарастал, что проявлялось в итоге в значимой редукции всех компонентов астенического синдрома (физической астении, пониженной активности, мотивационных нарушений, психического компонента астении). Двухфакторный ковариационный анализ для повторных измерений (two-way repeated measures ANCOVA) показал достоверное снижение выраженности астении через 12 недель лечения по сравнению с исходными показателями в группе Дивазы ($-19,8 \pm 1,2$ балла по шкале MFI-20 и $-1,6 \pm 1,4$ балла по ВАШ), а также значимые различия при сравнении показателей между группами ($p < 0,05$) (рис. 1). Параллельно с положительной динамикой астенического синдрома на фоне приема Дивазы снижалась выраженность головокружения, интенсивность которого по результатам первичного осмотра в среднем оценивалась (с помощью ВАШ) в $6,1 \pm 1,9$ балла у пациентов группы Дивазы и $5,3 \pm 3,1$ балла в группе контроля. Наиболее отчетливые перемены пациенты группы Дивазы отметили в течение первых четырех недель приема препарата, когда интенсивность головокружения, по их мнению, в среднем снизилась на $2,2 \pm 2,4$ балла (против $0,7 \pm 2,3$ балла в группе сравнения). В последующие четыре недели терапии эффект стабилизировался и на заключительном этапе



трехмесячного лечения в среднем несколько усиливался, о чем свидетельствовали результаты апостериорного анализа Шеффе (post-hoc analysis Scheffé), показавшего значимые различия при попарных сравнениях показателей (Неделя 4 – Неделя 8; z -value = -2,3; p = 0,03; Неделя 8 – Неделя 12; z -value = -3,4; p = 0,02). В результате за 12 недель терапии выраженность головокружения уменьшилась на $-2,9 \pm 2,5$ балла, что было значимо ($p < 0,05$) эффективнее базовой терапии ($-1,4 \pm 2,4$ балла) (рис. 2). Цефалгический синдром у пациентов характеризовался полиморфностью и непостоянством, наличием связи с астеническими и тревожными расстройствами, а также психовегетативными нарушениями. Применение Дивазы, по мнению пациентов, оказывало положительное влияние на выраженность головной боли, интенсивность которой уменьшилась на фоне терапии от исходных $5,9 \pm 2,6$ до $3,4 \pm 2,2$ балла по ВАШ (против $5,9 \pm 2,0$ и $4,5 \pm 2,8$ балла в группе сравнения). Это снижение по данным ANCOVA достигало маргинальной статистической значимости ($p = 0,056$) (рис. 2).

Легкие, реже умеренные когнитивные расстройства, подтвержденные клинико-психологическим тестированием, отмечали все пациенты. Средний суммарный балл шкалы MMSE в группе Дивазы составил $27,8 \pm 1,4$; в группе сравнения – $28,3 \pm 1,3$. Повторное MMSE-тестирование показало улучшение когнитивных функций, в том числе памяти, однако это улучшение ($+0,7 \pm 1,2$ балла в группе Дивазы и $+0,1 \pm 1,2$ балла в группе сравнения), как и исходная выраженность когнитивных расстройств, у большинства обследованных были незначительными. Возможно, длительность терапии была недостаточной для существенного влияния на ментальный статус пациентов.

Различные эмоциональные и вегетативные расстройства также исходно наблюдались у всех больных. Проявления эмоциональной лабильности, включая быстрые

перемены настроения, плаксивость, исходно оценивались пациентами группы Дивазы в среднем в $6,3 \pm 1,9$ балла по ВАШ, группы сравнения – в $6,4 \pm 2,3$ балла (из максимально возможных 10 баллов). Выраженность тревоги по шкале HAM-A была $25,3 \pm 5,1$ и $23,3 \pm 7,8$ балла соответственно. Средний суммарный балл по результатам обследования по схеме исследования для выявления признаков вегетативных нарушений составил $47,4 \pm 11,8$ и $48,3 \pm 12,5$ балла соответственно. У большинства пациентов имели место легкие либо умеренные нарушения сна ($17,7 \pm 2,9$ и $16,8 \pm 3,5$ балла соответственно). На фоне терапии Дивазой существенно снижалась эмоциональная лабильность ($-2,3 \pm 1,8$ против $-0,2 \pm 2,6$ балла в группе сравнения), положительную динамику ($p < 0,01$) и достоверность различий между группами ($p = 0,045$) подтверждал анализ ANCOVA (рис. 3). Значимые различия при попарных сравнениях показателей через 4 и 8 (z -value = -2,12; $p = 0,02$) и 8 и 12 (z -value = -3,1; $p = 0,01$) недель лечения свидетельствовали о прогрессивном повышении эмоциональной устойчивости по мере увеличения срока терапии (рис. 3). Ожидаемым оказалось улучшение самочувствия, активности и настроения на фоне редукции астенических и эмоциональных нарушений (достоверность различия конечных и исходных данных $p < 0,0001$). Данный анализ функционального состояния по опроснику САН дополнительно использовался в двух медицинских центрах у 36 пациентов, получавших Дивазу (табл. 1).

Лечение Дивазой через три месяца привело к выраженному снижению тревожных расстройств ($17,8 \pm 7,3$ балла по шкале HAM-A; в результате разница с исходными показателями составила $-7,5 \pm 3,5$ балла), в то время как в контрольной группе динамики уровня тревоги практически не наблюдалось ($21,6 \pm 9,4$ балла по шкале HAM-A и разница с исходным баллом составила $-1,7 \pm 1,8$) (рис. 3).

Таблица 1. Уровень самочувствия, активности и настроения по шкале «Самочувствие, активность и настроение» на фоне лечения Дивазой ($n = 36$)

Показатель, баллы	Исходно	12 недель	Достоверность различий
Самочувствие	$2,0 \pm 0,6$	$13,8 \pm 6,0$	$t = -11,7$; $p < 0,0001$
Активность	$2,2 \pm 0,7$	$14,7 \pm 5,2$	$t = -14,2$; $p < 0,0001$
Настроение	$2,0 \pm 0,8$	$13,2 \pm 5,1$	$t = -12,8$; $p < 0,0001$

Таблица 2. Уровень тревоги и депрессии по шкале тревоги и депрессии на фоне лечения Дивазой ($n = 36$)

Показатель, баллы	Исходно	8 недель	12 недель	Достоверность различий
Тревога	$14,6 \pm 3,9$	$8,4 \pm 2,8$	$4,6 \pm 2,2$	$F_{2/70} = 251$; $p < 0,0001$
Депрессия	$13,8 \pm 3,5$	$9,1 \pm 1,7$	$7,2 \pm 1,9$	$F_{2/70} = 67$; $p < 0,0001$

Дополнительная оценка уровня тревоги и депрессии с помощью шкалы HADS в двух центрах также продемонстрировала эффективность Дивазы. Если исходно у большинства обследованных выявлялась клинически значимая тревога/депрессия (среднее значение суммарного балла превышало $14,2 \pm 9,2$), то через три месяца терапии у них не определялись достоверно выраженные симптомы аффективных нарушений (табл. 2). За три месяца лечения Дивазой средний суммарный балл вегетативных расстройств снизился примерно на 30% (до $32,6 \pm 12,4$ против $43,6 \pm 15,0$ баллов в группе сравнения). Анализ ANCOVA подтвердил значимую положительную динамику показателей ($p < 0,05$), отражавших коррекцию вегетативной дисфункции в процессе лечения Дивазой и значимость различий по сравнению с контролем (рис. 3).

Повторная, через три месяца, оценка качества сна у пациентов выявила значимое повышение суммарного балла, среднее значение которого составило $21,1 \pm 2,4$ (в группе сравнения – $17,9 \pm 4,0$ балла, $p < 0,05$) (рис. 3). У некоторых пациентов суммарный балл достигал ≥ 22 , что свидетельствовало об отсутствии

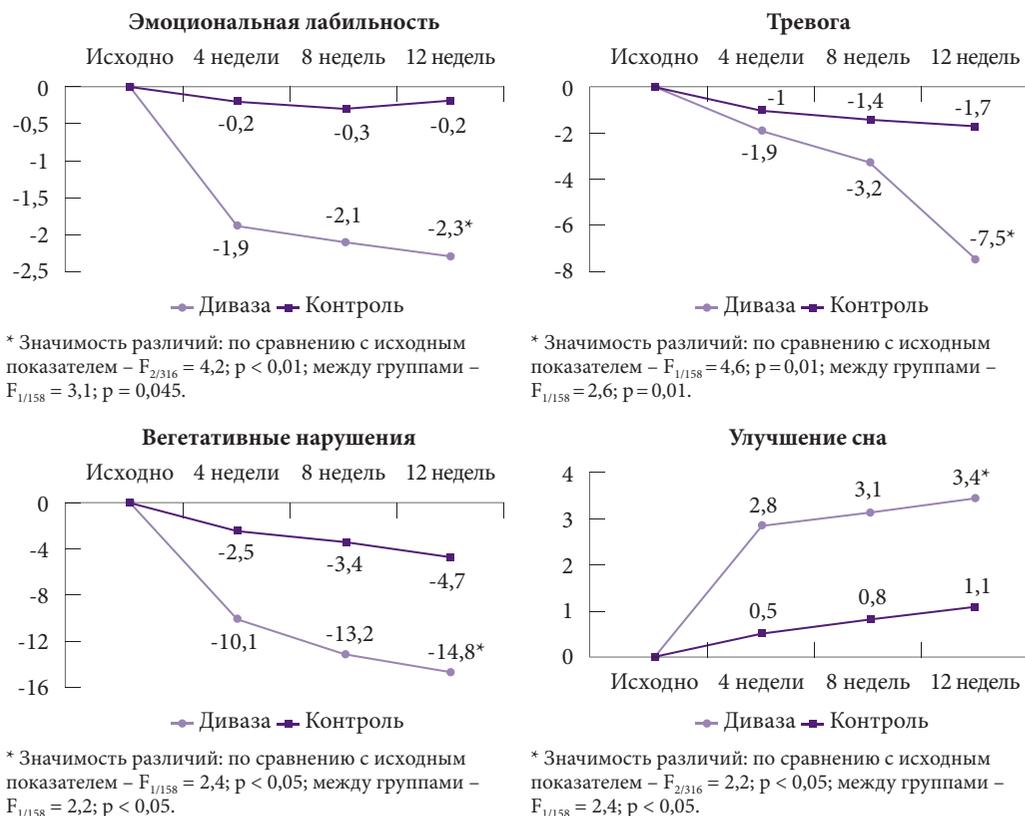


Рис. 3. Динамика выраженности эмоциональной лабильности (по визуальной аналоговой шкале), тревоги (по шкале тревоги Гамильтона), показателей вегетативных расстройств и нарушений сна на фоне лечения (результаты ковариационного анализа – two-way repeated measures ANCOVA)

диссомнии к окончанию лечения Дивазой.

Таким образом, Диваза через модифицирующее влияние на функциональную активность белка S-100 и eNOS оказывала положительное влияние на структурно-метаболические и дисциркуляторные изменения в центральной нервной системе у пациентов с хронической церебральной ишемией и, как следствие, способствовала редукции астенического, вестибулярно-атакического и психовегетативного симптомокомплекса.

Эффективность терапии сочеталась с низкой частотой побочных

явлений. Отсутствие зарегистрированных в ходе трехмесячного применения препарата нежелательных явлений, имеющих достоверную связь с терапией, результаты повторной оценки показателей витальных функций пациентов, электрокардиограммы, лабораторных тестов (биохимических показателей, общеклинических анализов крови и мочи) подтвердили безопасность Дивазы. Прием препарата по апробированной схеме характеризовался высоким уровнем приверженности пациентов, совместимостью препарата с лекарственными средствами различ-

ных классов, используемыми для лечения основной и ассоциированной патологии.

Заключение

Обобщая полученный опыт применения, следует отметить, что Диваза обладает умеренно выраженной терапевтической эффективностью у пациентов с хронической церебральной ишемией. Наиболее значимые эффекты, полученные в ходе 12 недель лечения, заключаются в коррекции астеноневротических, психовегетативных нарушений, эмоциональной лабильности и повышенной тревожности. Наличие тревожно-астенического симптомокомплекса следует рассматривать как основное показание для назначения Дивазы у пациентов с хронической ишемией головного мозга первой-второй стадии. Недостаточно статистически значимое улучшение когнитивных функций, в том числе памяти, обусловлено исходной незначительной выраженностью когнитивных расстройств и относительной непродолжительностью терапии. Максимальный ответ на терапию развивается в течение первых четырех недель, в последующие два месяца полученный эффект стабилизируется и несколько усиливается. С учетом времени регресса основных симптомов и повышения активности пациентов курсовое лечение Дивазой должно составлять не менее 8–12 недель. Диваза имеет высокий уровень безопасности и может применяться для лечения пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью различных возрастных групп, включая пациентов старше 70 лет. *

Литература

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Пирадова. М.: МЕДпрессинформ, 2009.

3. Battistin L., Cagnin A. Vascular cognitive disorder. A biological and clinical overview // Neurochem. Res. 2010. Vol. 35. № 12. P. 1933–1938.
4. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
5. Путилина М.В., Радишевский М.В., Батороева Ц.С. Астенические синдромы при хронической

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат с оригинальным механизмом действия для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения

- ▶ Улучшает когнитивные функции
- ▶ Снижает общую, психическую и физическую астению
- ▶ Уменьшает проявления эмоциональной лабильности, тревоги
- ▶ Снижает интенсивность головной боли и головокружения



Рекомендованная схема приема:



РУ ЛСР-006646/10-090710

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
127473; Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
Телефон/факс: +7 (495) 684-4333

www.materiamedica.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



- ишемии мозга и их коррекция // Consilium medicum. Неврология и ревматология. 2012. № 2. С. 22–25.
6. Miralbell J., Soriano J.J., López-Cancio E. et al. Vascular risk factors and cognitive performance in patients 50 to 65 years-old // Neurologia. 2010. Vol. 25. № 7. P. 422–429.
 7. Schneider J.A., Bennett D.A. Where vascular meets neurodegenerative disease // Stroke. 2010. Vol. 41. № 10. Suppl. P. S144–146.
 8. Маркин С.П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Русский медицинский журнал. 2010. № 8. С. 445–450.
 9. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
 10. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиологических наук. 2013. № 44. № 3. С. 54–76.
 11. Абдурасулова И.Н., Мухин В.Н., Клименко В.М. и др. Сравнительное исследование эффективности Тенотена, Импазы и Дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс // Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014. С. 191.
 12. Белоус А.С., Покровская Т.Г., Покровский М.В. и др. Изучение эндотелиопротективных эффектов смеси гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота (ENOS) C12, C30, C200 при экспериментальном моделировании L – NAME индуцированного дефицита оксида азота // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2007. С. 348–349.
 13. Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л. и др. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 148. Приложение «Экспериментально-клиническая фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций». С. 170–173.
 14. Денисова Т.Д., Саликова Л.Р., Лебедева С.А. и др. Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте // Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014. С. 213.
 15. Жавберт Е.С., Гурьянова Н.Н., Суркова Е.И. и др. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов // Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014. С. 242.
 16. Хейфец И.А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и др. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза // Материалы VIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2012. С. 421.
 17. Эпштейн О.И., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. и др. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Приложение 2 «Труды НИИ фармакологии Томского научного центра сибирского отделения РАМН». С. 82–88.
 18. Epstein O., Dugina J., Voronina T. et al. Oral anti-S100 protein antibodies – a novel anxiolytic with antidepressant and neuroprotective potential // Acta Pharmacol. Sin. 2006. Vol. 27. Suppl. 1. P. 75.
 19. Voronina T.A., Sergeeva S.A., Martyushev-Poklad A.V. et al. Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions // Animal models in biological psychiatry / ed. by A.V. Kalueff. New York: Nova Science Publishers, 2006. P. 137–152.
 20. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 4. С. 52–56.
 21. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошеников М.П. и др. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопросы психологии. 1973. № 6. С. 141–145.

Efficacy and safety of the novel neurotropic drug Divaza in combination therapy of chronic cerebral ischemia

O.V. Vorobyova¹, P.R. Kamchatnov², A.P. Rachin³

¹I.M. Sechenov First Moscow state medical university

²Russian national research medical university named after N.I. Pirogov

³Smolensk state medical academy

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Results of using Divaza, a drug with a dual mode of action (by modifying functional activity of S-100 protein and endothelial NO-synthase), in patients with chronic cerebrovascular disease are summarized. The drug was administered for three months additionally to a combination basal therapy that included anti-hypertensive medicines, diuretics and disaggregants. Monthly examinations (a set of tests and scales) were performed during entire course therapy that revealed a therapeutic efficacy of using Divaza: significantly reduced asteno-neurotic and psycho-vegetative disturbances, emotional lability and increased anxiety. General neurological symptoms were corrected more profoundly in Divaza-treated patients compared to patients treated with basal therapy alone. Divaza was found to be safe and may be used to treat patients of different age groups, including patients over 70.

Key words: chronic cerebral ischemia, asteno-neurotic disturbances, neurotropic therapy, Divaza



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 6 по 8 октября 2014 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями и мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2*}

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



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

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.

Ключевая информация по безопасности для препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом 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, терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций. 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; анкилозирующий спондилит; острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день, не более 8 дней. 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 Идеа, 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-1015771-0055, 02. 2014