

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолқын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86  
БЦ «ALMATAU», офис 4  
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 8 (39), 2014

Неврология. Психиатрия

## Уважаемые коллеги!



Серию тематических журналов «Человек и Лекарство – Казахстан» мы продолжаем с номером «Неврология. Психиатрия». Журнал сохраняет свою практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, освещающих актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы.

В этом номере мы вспоминаем замечательного человека, блестящего врача-невролога, ученого, общественного деятеля – Кайшибаева Нурлана Смагуловича.

Для практических врачей несомненный интерес представляет Руководство по

головокружениям и нарушениям пространственной ориентации.

Этот номер журнала содержит много интересных материалов, но особенно хотелось бы обратить ваше внимание на статьи в разделах: «Инсульт: системный взгляд», «Клуб неврологов».

Мы выражаем огромную признательность авторам за сотрудничество от редакции и наших читателей.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию: «Клиническая неврология: современные возможности терапии», которая будет проходить в рамках VII Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», 30 октября 2014 г. в г. Алматы (Дом приемов «Бакиасарай» (Атакент) и 31 октября в г. Шымкент (Театр оперы и балета).

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЛИЧНОСТЬ

Нурлан Смагулович Кайшибаев – личность, ученый, талантливый доктор .....	5
--	---

## ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Руководство по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации. <i>Тринус К.Ф., Клауссен К.Ф.</i> .....	8
Головокружение: алгоритм диагностики и выбор оптимального препарата для лечения. <i>Каймак Т.В.</i> .....	19

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин.	
Проблемы женского здоровья. <i>Акарачкова Е.С.</i> .....	28

## ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий.	
Результаты исследования ROCKET AF. <i>Парфенов В.А., Вербицкая С.В.</i> .....	35
Новые оральные антикоагулянты и инсульт: беспрецедентные возможности профилактики и лечения тромбэмболических осложнений. <i>Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Гаврылив И.Р., Самосюк Н.И., Кушнеренко Л.Л., Матяш Ю.А.</i> .....	42

## КЛУБ НЕВРОЛОГОВ

Магний и его препараты в психоневрологии.	
<i>Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Звонкова Н.Г., Пак Л.А., Шелковский В.И.</i> .....	50
Пациент с болью в спине: возможности терапии. <i>Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А.</i> .....	54

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Фармакотерапия императивных расстройств мочеиспускания у неврологических больных.	
<i>Шварц П.Г., Кадыков А.С., Мулач А.Н., Родионова Ю.В.</i> .....	62
Электронейромиографические изменения при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). <i>Ярошенко Т.Ф.</i> .....	67
Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. <i>Баранцевич Е., Андреев В.</i> .....	69

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тромболитическая терапия в неврологии: личный опыт. <i>Мурашко Н.К., Марухно Ю.И., Галуша А.И., Чемер Н.М.</i> ....	78
Аффективные расстройства при эпилепсии и современные подходы к их эффективной терапии. <i>Распопова Н.И.</i> ....	81

## ОБЗОРЫ

Амтолметин гуацил. Можно ли создать улучшенный НПВП? <i>Каратеев А.Е.</i> .....	87
Мышечно-фасциальная дисфункция, пути ее коррекции. <i>Зозуля И.С., Бредихин А.В., Бредихин К.А., Чеха О.А.</i> .....	93
Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. <i>Головченко Ю.И., Трещинская М.А.</i> .....	102
Способы коррекции астенического синдрома в амбулаторной практике. <i>Грищенко Е.Б.</i> .....	106

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Женская мигрень. <i>Латышева Н.В.</i> .....	112
Атипичный нейролептик сульпирид: спектр эффектов и возможности использования в клинической практике. <i>Данилов Д.С.</i> .....	120

## КЛУБ ПСИХИАТРОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Рекуррентное депрессивное расстройство (F33).	
Расстройство адаптации, пролонгированная депрессивная реакция (F43.21).	
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). <i>Распопова Н.И.</i> .....	128
Психотерапия депрессии: миф или реальность? <i>Карачевский А.Б.</i> .....	134
Псевдоневротическая шизофрения и современные возможности ее эффективной терапии. <i>Распопова Н.И.</i> .....	138

НОВОСТИ .....	144
---------------	-----

# Нурлан Смагулович Кайшибаев – личность, ученый, талантливый доктор

Прошел год, как не стало с нами замечательного человека, блестящего врача-невролога, ученого, общественного деятеля.

Коллеги и сотрудники говорят, что ушел их соратник и с этой утратой невозможно смириться. Молодые специалисты потеряли мудрого учителя, доброго советчика, чуткого руководителя.

Друзья потеряли верного товарища и с грустью отмечают, что стали реже встречаться.

Семья скорбит и тоскует по заботливому сыну, трогательно любящему отцу и дорогому мужу.

Те, кто знал его близко, считают, что только они знают его настоящего и не перестают восхищаться, как много он успел в своей жизни и профессиональной деятельности.



Нурлан Кайшибаев – продолжатель дела отца, известного в нашей стране невропатолога Смагула Кайшибаева, профессора, академика Академии профилактической медицины, имевшего почетное звание «Еңбек сіңірген қайраткері», основателя знаменитой «Кайшибаевской школы».

Сразу после окончания медицинского института Нурлан Смагулович начал заниматься практической неврологией, достигнув в своей специальности высшей категории. Врач, спасший жизнь и здоровье тысячам пациентов, всегда совмещал практику с наукой. После

защиты докторской диссертации в 2004 году начал преподавать неврологию, а в 2007 после ухода из жизни глубоко любимого отца, начал работу на его кафедре профессором. Он автор 90 научных трудов, учебных пособий для студентов и врачей-невропатологов.

В 2008 году Нурлан Кайшибаев создал Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» и являлся его бессменным директором. С 2010 года параллельно заведовал кафедрой неврологии Алматинского Государственного института усовершенствования врачей.

Награжден значком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау үздігіне» – «Отличник здравоохранения РК», почетными грамотами КазНМУ.

Блестяще проявил себя Нурлан Кайшибаев и как общественный деятель, создав общественное объединение «Лига неврологов Казахстана», был избран ее Председателем, являлся членом «Всемирной федерации неврологии». Он, как и его отец, был активным членом Национальной Медицинской Ассоциации.

Он стремился применять на практике последние достижения мировой медицины и мечтал вы-





вести казахстанскую неврологию на мировой уровень. Был убежден, что врачам необходимо быть в курсе новейших научных исследований, обмениваться идеями, кадрами, использовать инновационные технологии диагностики и лечения, разработанные зарубежными коллегами.

Нурлан Кайшибаев проводил огромную работу по организации международных и республиканских конференций, медицинских форумов, семинаров, мастер-классов на актуальные темы в области неврологии. Он имел высокий авторитет среди коллег из ближнего и дальнего зарубежья, поэтому известные ученые в области неврологии всегда с удовольствием откликались на его приглашения, и мероприятия проводились на высоком научном и академическом уровне и отличались глубоким содержанием.

Профессор Н.С. Кайшибаев является основоположником разработок клинических протоколов по нейрореабилитации в Республике Казахстан. Его детище – «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» ведет успешную научно-практическую работу, созданы «Школа нейропатической боли», «Школа родственников больных, перенесших инсульт», «Школа миастении», «Школа головокружения». Сотрудники института проводят тематические мастер-классы, «круглые столы» по всему Казахстану.

Он всегда понимал, как важно работать в регионах и повышать квалификацию врачей, оказывающих медицинскую помощь населению в глубинке.

С 2010 года он организовывал и проводил ежегодную международную научно-практическую конференцию «Кайшибаевские чтения: Актуальные проблемы неврологии». Теперь это стало доброй традицией Института неврологии имени Смагула Кайшибаева и данью памяти двум выдающимся ученым, внесшим неоценимый вклад в развитие казахстанской медицины.

Его коллеги отмечают, что Нурлан был беззаветно предан истинной медицине – гуманной, бескорыстной, высокопрофессиональной, академичной. В его

целостной натуре удивительно сочетались талант руководителя и отзывчивость, аккуратность до педантичности и душевная щедрость, блестящие организаторские способности и аналитические навыки, внимание к пациентам и требовательность к себе. Похоже, он действительно все проверял сердцем и доверял ему.

Нурлан Кайшибаев обладал яркими лидерскими качествами – мог подвигнуть коллег на организацию благотворительной акции и одновременно привлечь студентов к участию в научных проектах. Он был очень организован, скрупулезно готовился к каждому мероприятию, планировал свою работу и расписывал все действия на месяцы вперед. Его ежедневник был всегда аккуратно заполнен, и он с вечера проверял, что должен сделать завтра.

При этом он всегда уделял много внимания, времени и тепла своей семье, успевал регулярно проводить родителей, запросто созывал друзей.

Поразительно, как Нурлан Кайшибаев успевал совмещать общественные функции с основной работой практикующего врача, а ведь он каждый день принимал пациентов в клинике. Его консультации чрезвычайно ценились специалистами, когда больному требовалась профессиональная помощь невролога. Он никогда и



никому не отказывал в помощи, пожалуй, это было его жизненное кредо.

Династия невропатологов, начатая профессором Смагулом Кайшибаевым, достойно продолженная профессором Нурланом Смагуловичем, сохранена. Институт неврологии, названный именем отца, сегодня возглавляет его сестра, Гульназ. Коллектив и ученики активно продолжают дело своего Учителя и соратника, сохраняя лучшие традиции отечественной неврологии. Отрадно, что старший сын Нурлана пошел по стопам отца и деда, став нейрохирургом.

Казахстанское здравоохранение и казахстанское сообщество врачей понесли большую утрату, потеряв блестящего специалиста, ученого, педагога, замечательного врача, друга и коллегу.

Нурлан Кайшибаев навсегда останется в истории отечественной медицины как выдающийся ученый, мудрый учитель, основатель «Лиги неврологов Казахстана», врач, спасший жизни и вернувший здоровье многим пациентам. Он был очень талантлив и имел великодушное сердце!



Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии Алматинского Государственного института усовершенствования врачей.

Кайшибаев Н.С. родился 20 сентября 1961 года в г. Караганде. После окончания средней школы в 1978 году поступил и в 1984 году закончил лечебный факультет Алма-Атинского государственного медицинского института по специальности «лечебное дело».

С сентября 1984 г. по июль 1985 г. прошел на «отлично» интернатуру по специальности «Невропатология» в областной клинической больнице г. Алматы.

В 1988 г. прошел первичную специализацию по специальности «Невропатология» в АГИУВ с оценкой «отлично».

За время трудовой деятельности приобрел опыт работы:

1984–1985 гг. Областная клиническая больница г. Алматы – интернатура по неврологии;

1985–1988 гг. Больница скорой медицинской помощи г. Алматы, Больница кабинета Совета министров КазССР – врач-невропатолог;

1988–1990 гг. Алматинский государственный медицинский институт – младший научный сотрудник;

1992–2002 гг. Центральная городская клиническая больница г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2002–2004 гг. Городская клиническая больница № 1 г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2004–2005 гг. АО «Каз Транс Ойл» – директор санатория «Алтын-Булак», г. Сарыагаш;

2005–2006 гг. Городская клиническая больница № 1 г. Алматы, заведующий неврологическим отделением;

2006–2007 гг. Санаторий «Окси» – главный врач, г. Сарыагаш;

2007–2010 гг. КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова – профессор кафедры нервных болезней;

С 2004 по 2007 г. в должности и.о. доцента начал преподавательскую деятельность в Южно-Казахстанской государственной медицинской академии на кафедре нервных болезней, нейрохирургии, психиатрии, наркологии и медицинской психологии;

С августа 2007 по август 2010 года – профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова;

С августа 2010 года – заведующий кафедрой неврологии АГИУВ.

В 1994 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Применение гипербарической оксигенации и мануальной терапии в комплексном лечении атеросклероза с транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базиллярном бассейне», в 2003 году докторскую диссертацию на тему «Преходящие нарушения мозгового кровообращения, обусловленные церебральным атеросклерозом» по специальности 14.00.13 – нервные болезни.

Автор 90 научных работ, учебного пособия для студентов старших курсов, интернов и врачей, а также методических рекомендаций «Диагностика и лечение преходящих церебральных ишемий атеросклеротического генеза», «Электронейромиографические критерии ранней диагностики и мониторинг медикаментозной коррекции субклинических и клинических проявлений полинейропатии у пациентов с впервые установленным диагнозом «Сахарный диабет 2 типа», «Раннее распознавание неврологических расстройств в общей практике и тактика ведения больных».

Награжден значком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау үздігіне» «Отличник здравоохранения РК», почетными грамотами КазНМУ.

Член Ассоциации неврологов Республики Казахстан.

Председатель Лиги неврологов.

Член Всемирной федерации неврологии (WFN).

Редакция выражает благодарность семье Кайшибаевых за предоставленные материалы.



# Руководство по головокружениям и нарушениям пространственной ориентации



Тринус К.Ф., Клауссен К.Ф.

Нейроотологическое и эквилибриометрическое общество,  
г. Бад-Киссинген, Германия;

Научно-практический центр профилактической и клинической медицины  
Государственного управления делами, г. Киев

## Масштабы и серьезность проблемы

На головокружения жалуются более 20% населения Земного шара. Головокружение является третьей по частоте причиной обращений больных к врачу в США (Desmond, 2004). Согласно кокрановским отчетам, в Германии проанализировали национальную представительную выборку 4869 пациентов, страдающих данным расстройством. Еще 1003 лиц с головокружениями заполнили валидизированные нейроотологические опросники для дифференцировки истинного (vertigo) от неясного головокружения (dizziness) в соответствии с диагностическими критериями. Головокружения всех типов имели место у 22,9% опрошенных за последние 12 месяцев, встречаемость (первый эпизод истинного/неясного головокружения) составила 3,1%. Распространенность истинного головокружения была 4,9%, а встречаемость – 1,4%. Только 1,8% из случайно опрошенных взрослых консультировались у врача за последние 12 месяцев по поводу головокружений (0,9% с истинным). По сравнению с неясными головокружениями истинные чаще сопровождаются обращени-

ями к врачу (70 vs. 54%;  $p < 0,001$ ), больничными листами (41 vs. 15%;  $p < 0,001$ ), нарушением ежедневной активности (40 vs. 12%;  $p < 0,001$ ) и избеганием выхода на улицу (19 vs. 10%;  $p = 0,001$ ). Более половины участников с вестибулярными истинными головокружениями высказывали «невестибулярные» жалобы. Качество жизни у пациентов с головокружениями оказалось ниже, чем в контрольной группе без жалоб на таковые.

## Заболеваемость

Среди основных причин головокружений отмечены болезнь Меньера с 5% распространенностью среди лиц с головокружениями, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – до 81% случаев истинного головокружения, ишемия ЦНС у 73% пациентов с вертебробазилярной недостаточностью и 60% лиц с посттравматическим синдромом. Головокружение оказывается инициальным симптомом в 5–15% случаев рассеянного склероза, оно сопровождает дегенеративные заболевания, интоксикации, расстройства общего кровообращения, шейные нарушения, психологические и психи-

атрические заболевания и т.д. Обструкции вертебральных артерий обнаружены лишь у 0,3% из 6400 умерших, страдавших головокружениями, а статистический анализ показал отсутствие корреляций между нарушением тока крови в вертебральной артерии и дисфункцией на уровне ствола мозга (Bertora, Bergmann, 1986). Помимо «классических» нейроотологических нозологий, существует ряд атипичных форм, например синдром Меньера (СМ), под которым подразумевают ряд особых клинических форм, связанных с триадой Меньера. Эпидемиологические данные указывают на значительное увеличение заболеваемости СМ. Предварительные результаты демонстрируют рост встречаемости СМ с 3,5 до 513 на 100 тыс. населения. В США использовали медицинские и фармацевтические отчеты с базами данных более 60 млн. лиц. В период с 2005 по 2007 гг. встречаемость составила 190 на 100 тыс. популяции, соотношение женщины: мужчины – 1,89:1. Отмечается нарастание заболеваемости с возрастом, начиная с 9 для диапазона до 18 лет до 440 для 65 лет и старше на 100 тыс. населения (Harris, Alexander, 2010).

## Определения

В источниках литературы определения головокружения не являются четкими: «...любое дискомфортное ощущение в голове можно рассматривать как головокружение» (Kventon, 1994). Отсутствие лаконичности в понятиях приводит к субъективизму в диагностике, что отражено в кокрановских обзорах. Предполагают, что доказательная база для оценки и лечения головокружений достаточно слаба. Для клиницистов особенно важны мета-анализы и систематические обзоры, поскольку их дизайн направлен на накопление очевидности и уменьшение двусмысленностей, необходимых для клинической практики. В большинстве исследований, посвященных головокружениям, проводится оценка вестибулярных тестов (методов испытания). Лишь в немногих руководствах предлагается согласованная специалистами поддержка клинической ценности методов обследования вестибулярного анализатора. Кроме того, в руководствах не обобщены важнейшие характеристики диагностической значимости методов (чувствительность, специфичность и коэффициенты подобия) – информации, наиболее ценной при принятии медицинских решений. Когда при помощи мета-анализа оценивали чувствительность и специфичность постурографии, обе оперативные характеристики показали в среднем 50% значимость для диагностики вестибулярных нарушений. Использование нейровизуализации при оценке головокружений увеличивается, однако не выявлены мета-анализы по определению оперативных характеристик этих методов в оценке головокружений. Кроме того, нет руководств для клиницистов, регламентирующих потребности в нейровизуализации. Фактически ни одно из руководств не является пособием для применения в клинической практике при головокружениях.

Наиболее точное определение предложено в книге The Merck Manual (руководство по медици-

не: диагностика и лечение): «Истинное головокружение – расстройство, при котором возникает субъективное ощущение движения в пространстве (субъективное головокружение) или ощущение, что предметы движутся вокруг больного (объективное головокружение), обычно сопровождаемое потерей равновесия. Истинное головокружение следует отличать от предобморочного, легкости в голове или других форм неясного головокружения. Истинное головокружение является результатом расстройства в аппарате равновесия: полукружных каналах, вестибулокохлеарном нерве, вестибулярных ядрах ствола мозга, связанных с височной извилиной или зрительными центрами» (Trinus, 1986). В этом определении нет критериев дифференциации головокружений, методов документации или принципов терапии. Нечетким представляется понятие «невестибулярные головокружения», включающее общемозговые симптомы, а также сердечно-сосудистые, метаболические головокружения и др. (Neuhauser, Lempert, 2009). С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что многие виды головокружений, в том числе зрительные, формируются именно в вестибулярной системе.

В последнее время в англоязычной литературе появился диагноз «психогенная постуральная неустойчивость». Он основан на постурографическом обследовании (пробе Ромберга). Согласно Herdman et al. (2011), для установления диагноза необходимо наличие следующих критериев (достаточно двух и более):

- высокий уровень колебаний нарушения координации;
- чрезмерные медлительность и неуверенность;
- избыточные колебания при пробе Ромберга, уменьшающиеся при отвлечении внимания;
- неуклюжие позы, приводящие к повышенным потерям мышечной энергии;
- повышенная осторожность

при ходьбе (хождение по льду);

- неожиданное подкашивание колен, обычно без падений.

Даже с первого взгляда видна субъективная природа названных критериев. Во-первых, они основаны на пробе Ромберга, чувствительность которой приближается к 40% (Di Fabio, 1995). Во-вторых, авторы не указывают, каким образом они измеряют чрезмерные медлительность и неуверенность, увеличение раскачиваний при позе Ромберга, неуклюжесть позы, приводящей к потере мышечной энергии, повышенную осторожность при ходьбе (при выполнении позы Ромберга!) и оценивают неожиданность подкашивания коленей. В-третьих, психологическое состояние больного определяют по характеру вестибуломоторных реакций.

В то же время в литературе имеется значительное количество источников, указывающих, что ряд вестибулярных расстройств связан с четко идентифицированными рекомендациями нарушениями пространственной ориентации (НПО). Неясное головокружение определяют как нарушение восприятия пространства, движения и времени, высотное головокружение или акрофобию – как дискомфорт от пребывания на высоте, клаустрофобию – как страх закрытых пространств, истинное головокружение – как иллюзию несуществующего движения. Эти определения являются четкими и не вызывают сомнений. Поэтому представляется вполне рациональным использовать обозначение всей группы расстройств как НПО с уточнением в виде идентификации конкретного нарушения. Более того, оказалось, что эти нарушения имеют специфические анатомические и физиологические механизмы, лежащие в основе их формирования. Начнем с определения топикки возникновения неясных и истинных головокружений.

## Дифференциация неясных и истинных головокружений

Были изучены электрофизиологические характеристики сим-



птомов неясного и истинного головокружений. Тщательно регистрировали ощущения пациентов в ходе калорической пробы. Только 60% больных отмечали головокружения, остальные 40% указывали на ощущение тепла, влаги, чувства, не относящиеся к вестибулярной системе. Исключительно неясное головокружение называли 8% пациентов, истинное – 20%. В ходе одних процедур у 28% больных имело место неясное головокружение, в ходе других – истинное. С этой точки зрения привлекает внимание факт, что некоторые авторы рассматривают неясное головокружение как симптом «невестибулярного» происхождения, возникающий в ходе вестибулярной стимуляции (Neuhauser, Lempert, 2009). Что касается дополнительных проявлений, головные боли и тошнота описаны у 4% больных. Частотный анализ нистагмографии показал, что в случаях сочетания с неясным головокружением частота составила  $0,7 \pm 0,2$  Гц, истинным –  $1,0 \pm 0,4$  Гц (различие статистически достоверно по качественному критерию Фишера,  $p=0,04$ ). Нистагм бывает физиологическим и патологическим. У здоровых добровольцев частота нистагма определена в пределах 0,8–1,4 Гц (Mierzewski et al., 2000). Claussen на большой выборке пациентов оценил частоты физиологического нистагма в диапазоне 0,67–1,67 Гц. Высокочастотный патологический нистагм относят к гиперрефлексии, низкочастотный – к гипорефлексии.

Оценка латерализации и температурной зависимости истинного и неясного головокружений показала следующие результаты. Истинное головокружение более выражено при ирритации наружных слуховых проходов холодной водой. Ощущение иллюзии движения более типично для стимуляции левого лабиринта. Последний факт может отражать специфику межполушарных взаимодействий. Принимая во внимание наличие нескольких вестибулярных корковых представительства (как минимум, двух), можно предположить пре-

имущественное доминирование формирования описанных ощущений в различных нервных центрах и полушариях: в правом – истинного, в левом – неясного головокружения.

Регистрация вестибулярных вызванных потенциалов (ВВП) продемонстрировала значительное увеличение латентных периодов всех пиков, указывающее на дисфункцию периферических и центральных отделов анализатора, что характерно для истинного головокружения. В то же время зрительные, соматосенсорные (ССВП) и слуховые вызванные потенциалы (СВП) были в диапазонах нормы. В другом случае умеренное увеличение латентных периодов  $P_1$  и  $N_1$  ВВП свидетельствовало о развитии максимально выраженной дисфункции в областях периферии, ствола и среднего мозга, подкорковой зоны  $P_2$ ; в норме вызванные потенциалы (ВП) остальных модальностей типичны для неясного головокружения (пример: ликвидаторы аварии на ЧАЭС, обследовано 884 пострадавших [Trinus, 1996]). У больных диабетом с жалобами на головокружения полимодальные ВП выявили дисфункцию периферических нервов, особенно выраженную в вестибулярном и зрительном периферических органах. ВП (включая ВВП) использовали для дифференциальной диагностики неврозов, энцефалитов и эпилепсии у лиц с доминировавшими жалобами на головокружения, вследствие чего было обнаружено наличие вестибулярной патологии (Trinus, 1999).

#### Типы нарушений пространственной ориентации

У 849 опрошенных больных среди прочих жалоб более 10% встречали: неясное, субъективное, объективное головокружения, псевдоголовокружение (giddiness, pseudovertigo), нарушение равновесия, ортостатики, кинетозы, акро-, агора-, никто-, клаустро-, асцендо-, десцендофобию, оптикинез, тошноту, эпизоды рвоты, головные боли,

потемнения в глазах, ушные шумы и онемения. Все названные «фобии» пациенты отмечали на уровне дискомфорта, а не выраженных психиатрических признаков. Лица с психиатрическими диагнозами исключены из исследования. У 35 больных произведен расчет коэффициентов корреляции (в скобках) указанных жалоб относительно результатов инструментальных обследований. Коэффициенты корреляции, превышающие значения 0,40, принимали как значимые. Получены следующие результаты.

**Неясное головокружение** – нарушение восприятие пространства, движения и времени. ВВП: особенно увеличены латентные периоды пиков  $P_1$  и  $N_1$ . Постурография: отрицательная корреляция с ограничением стабильности влево ( $-0,4172$ ). Маятниковая проба (вестибулоокуломоторный рефлекс [ВОР]) с подавлением зрительной фиксации на частоте 0,04 Гц: отрицательная корреляция со сдвигом фазы ( $-0,4754$ ), случайные саккады – отрицательная корреляция с точностью ( $-0,4016$ ), гладкого слежения – положительная корреляция с усилением движения правого глаза на 0,2 Гц (0,4101), пупиллометрии – положительная корреляция с анизокорией при выполнении пробы Такагаши (0,5329).

**Объективное головокружение** – ощущение, что предметы движутся вокруг больного. ВВП: латентные периоды всех пиков значительно увеличены. По 20-балльной шкале – отрицательная корреляция с результатами пробы слежения ( $-0,4039$ ), постурография – отрицательная корреляция с ограничением стабильности назад ( $-0,4661$ ), ВОРФИКС на 0,04 Гц – выраженная положительная корреляция с асимметрией (0,74742) и фазовым сдвигом (0,8570), вращательная проба по часовой стрелке (ЧС) – асимметричная корреляция с постоянной времени (ПВ) постротаторного нистагма (0,5495). ЭКГ: отрицательная корреляция с длительностью QRS ( $-0,4237$ ).

**Субъективное головокружение** – иллюзия несуществующего



движения, больному кажется, что он движется сам. ВВП: латентные периоды всех пиков увеличены. ВОР: положительная корреляция с усилением на частотах 0,08 (0,4042) и 0,16 Гц (0,4251), асимметрия усиления при вращении против часовой стрелки (ПЧС) (–0,4914).

**Псевдоголовокружение** – интенсивное головокружение, не похожее ни на объективное, ни на субъективное, – очень интенсивное, трудно поддающееся описанию. Больные указывают, что что-то вращается внутри них самих или в голове. Отрицательная корреляция с ростом (–0,4522), положительная – с жалобами на тошноту при приступах головной боли (0,6455). ВВП: латентные периоды всех пиков увеличены (Trinus, 2008). Маятниковая проба с фиксацией взора на частоте 0,04 Гц – отрицательная корреляция с асимметрией (–0,4760) и фазой (–0,6848). Вращательная проба: положительная корреляция с постоянной времени нистагма при вращении по ЧС (0,5469). ЭКГ: положительная корреляция с длительностью интервала QRS (0,5447).

Нарушение координации движений иногда встречается отдельно. Больные жалуются на раскачивания, пошатывания, спотыкания, ощущения, как будто их толкнули (Garcia, 1999). Коррелирует с жалобами на акро- (0,4328) и десцендофобию (0,4995). ВВП: латентные периоды всех пиков могут быть интактными (Trinus, 2010). Отмечают положительную корреляцию с результатами 20-балльной шкалы тестов (0,4311). ВОР: положительная корреляция с асимметрией усиления на частоте 0,01 Гц (0,5862). ВОРФИКС: на 0,04 Гц отмечают выраженную связь с асимметрией усиления (0,7811), особенно со сдвигом фазы (0,9081). ЭКГ: положительная корреляция с длительностью зубца Р (0,69561) и отрицательная – комплекса QRS (–0,5375).

**Ортостатика** – дискомфортные ощущения, возникающие при резком вставании (Haralanov et al., 1986; Vicini, Ghilardi, 1986). Коррелирует с жалобами на тошно-

ту (0,4267). Отмечается положительная корреляция с усилением вращательного (0,4531) и перротаторного нистагма (0,5290), негативная – с асимметрией усиления (–0,4536 и –0,6916 соответственно) и ПВ при вращении ПЧС (–0,4697). Зарегистрирована положительная корреляция с усилением при ступенеобразном вращении как по ЧС (0,4531), так и ПЧС (0,52909).

**Кинетозы** – расстройства, вызываемые повторными угловыми, линейными ускорениями и замедлениями, характеризующиеся первичными тошнотами и рвотами. Связаны с повышением веса (0,4146) и фотофобиями при приступах мигрени (0,4414). Постурография: положительная корреляция с ограничением стабильности влево (0,5933). ВОР: положительная корреляция с усилением на частоте 0,16 Гц (0,4549). ВОРФИКС: на частоте 0,04 Гц имеет место положительная корреляция с усилением (0,4474) и асимметрией (0,4028). При вращательной пробе наблюдается отрицательная корреляция с усилением при вращении по ЧС (–0,4588) и с ПВ ПЧС (–0,4893), положительная – с асимметрией усиления нистагма при вращении ПЧС (0,4221) и негативная – с усилением постротационного нистагма при вращении по ЧС (–0,4588).

**Акрофобия** (высотное головокружение, не относится к истинным) – дискомфорт, появляющийся на высоте. Положительно коррелирует с нарушениями равновесия (0,4328). Постурография – позитивная корреляция с результатами, получаемыми при помощи теста с использованием помехи зрению на нестабильной платформе (0,4109). При вращательной пробе имеет место положительная корреляция с усилением по ЧС (0,4304) и усилением постротаторного нистагма (0,4304). ЭКГ: выраженная положительная корреляция с зубцом Р (0,7258).

**Агорафобия** – боязнь открытого пространства, дискомфорт в местах скопления народа (супермаркет-синдром) (The Merck Manual, 1992). Положительно связана с

асцендофобией (0,4588) и ассоциированными головными болями (0,4588). При исследовании ВОР положительно коррелирует с асимметрией усиления на частоте 0,64 Гц (0,4038), а при ВОРФИКС на 0,04 Гц отмечается отрицательная корреляция с асимметрией усиления (–0,7026) и сдвигом фазы (–0,5288). При проведении вращательной пробы наблюдали положительную корреляцию с асимметрией усиления при вращении по ЧС (0,4243) и ПВ для ротаторного (0,6366) и постротаторного нистагма (0,4736). Путилометрия: положительная корреляция с анизокорией и пробой на диадохокinez (0,4385).

**Никтофобия** – дискомфорт, неуверенность в темноте или сумерках. ВОР – положительная корреляция со сдвигом фазы на 0,32 Гц (0,5794), при видео-вестибулоокуломоторном рефлексе зарегистрировали положительную корреляцию с асимметрией усиления нистагма на частоте 0,16 Гц (0,4048). При вращении ПЧС выявили негативную корреляцию с усилением (–0,4144). Гладкое слежение: негативная корреляция с усилением левого глаза на 0,1 (–0,4034) и 0,4 Гц (–0,4084) и позитивная – с асимметрией левого глаза на 0,1 (0,4548) и 0,4 Гц (0,4521), а также выраженная положительная корреляция с асимметрией правого глаза на 0,1 (0,6678) и 0,4 Гц (0,5277). На ЭКГ – выраженная положительная корреляция с длительностью комплекса QRS (0,8321) и отрицательные корреляции с пиком Р (–0,5185), интервалами PQ (–0,4623) и ST (–0,4082).

**Клаустрофобия** – дискомфорт, появляющийся в ограниченных, закрытых пространствах (Claussen, 1992). Постурография: отрицательная корреляция со скоростью движений тела на стабильной платформе с открытыми глазами (–0,4581). ВОР: положительная корреляция с асимметрией усиления нистагма (0,4094) и сдвигом фазы (–0,600) описана на частоте 0,01 Гц. ВОРФИКС: на частоте 0,04 Гц выраженная положительная корреляция с асимметрией (0,7474) и сдвигом фазы (0,8570). При вращении обна-

ружена отрицательная корреляция с усилением ПЧС ( $-0,4376$ ), при вращении по ЧС – положительная корреляция с асимметрией ( $0,5947$ ) и отрицательная – с ПВ ( $-0,6785$ ). Пупиллометрия позволила выявить корреляцию с анизокорией при проведении пробы Такагаши ( $-0,4825$ ). ЭКГ: отрицательная корреляция с длительностью интервала ST ( $-0,4082$ ).

**Асцендофобия** – дискомфорт при подъеме по лестнице, не связанный с физической нагрузкой, больные отмечают необходимость зрительного контроля. Среди прочих жалоб зарегистрирована связь с агора- ( $0,4588$ ) рекомендации и десцендофобией ( $0,5784$ ). По 20-балльной шкале: положительная корреляция с письменной пробой Фукуды ( $0,4071$ ) и общим показателем ( $0,4678$ ). ВОР: положительная корреляция с асимметрией на частоте  $0,08$  Гц ( $0,4308$ ) и с ПВ ( $0,6320$ ) при вращении по ЧС. ЭКГ: выраженные положительные корреляции с длительностью P ( $0,7259$ ) и PQ ( $0,6472$ ), отрицательная – с продолжительностью интервала ST ( $-0,4082$ ).

**Десцендофобия** – дискомфорт при спускании по наклонной поверхности или лестнице, пациенты отмечают необходимость зрительного контроля. Среди прочих признаков имеет место положительная корреляция с возрастом ( $0,4037$ ), нарушением координации ( $0,5000$ ), асцендофобией ( $0,5784$ ) и одышкой ( $0,4461$ ). ВОР: положительная корреляция с асимметрией на  $0,01$  ( $0,4638$ ),  $0,04$  ( $0,4352$ ) и  $0,08$  Гц ( $0,4920$ ). Вращательный тест со ступенеобразно нарастающей скоростью по ЧС позволил выявить положительную корреляцию с ПВ ( $0,7105$ ). Исследование случайных саккад показало отрицательную корреляцию с точностью движений правого глаза вправо ( $-0,4865$ ). ЭКГ: выраженная положительная корреляция с P ( $0,7259$ ) и PQ ( $0,6472$ ), отрицательная – с длительностью ST ( $-0,4082$ ) (Trinus, 2010).

**Оптокинеза** – дискомфорт, вызываемый оптокинетическими стимулами, движением поезда или

автомобилей, мельканием солнечных лучей через ряд деревьев и т.д. Положительно коррелирует с повышением систолического ( $0,5202$ ) и диастолического ( $0,5033$ ) кровяного давления. ВОР: отрицательная корреляция с усилением на частоте  $0,64$  Гц ( $-0,4002$ ) и положительная – с асимметрией на  $0,04$  ( $0,4223$ ) и  $0,08$  Гц ( $0,6080$ ). При вращательном тесте обнаружена положительная корреляция с ПВ вращения по ЧС ( $0,4841$ ).

Тошноту определяют как предпосылку к рвоте. Она положительно связана с жалобами на ортостатику ( $0,4267$ ), эпизоды рвоты ( $0,4148$ ) и приступы одышки ( $0,4148$ ). ВОР: положительная корреляция с асимметрией на  $0,01$  Гц ( $0,4702$ ), отрицательная – на  $0,08$  Гц ( $-0,4141$ ), а также положительная корреляция со сдвигом фазы на  $0,64$  Гц ( $0,4115$ ). При пробе ВОРФИКС выявлена выраженная отрицательная корреляция с асимметрией ( $-0,8788$ ) и сдвигом фазы ( $-0,6550$ ) на частоте  $0,04$  Гц. Вращательная проба позволила выявить положительную корреляцию с усилением как ПЧС ( $0,4594$ ), так и вращением по ЧС ( $0,4815$ ), а также отрицательную – с усилением асимметрии нистагма при вращении ПЧС ( $-0,6031$ ). У больных также описана отрицательная корреляция с повышением систолического давления ( $-0,411$ ), а также с длительностью комплекса QRS ( $-0,6472$ ), при регистрации ЭКГ.

Рвота представляет собой насильственное выведение содержимого желудка наружу. Она имеет положительную корреляцию с тошнотой ( $0,4148$ ). По 20-балльной шкале координации движений – положительная корреляция с результатами пробы Уемуры ( $0,4266$ ). Пупиллометрия: отрицательная корреляция с анизокорией при пробе калькуляции ( $-0,5363$ ). ЭКГ: отрицательная корреляция с длительностью комплекса QRS ( $-0,6472$ ).

Головная боль как заменитель головокружения положительно коррелирует с агорафобией ( $0,4588$ ). При постурографии вы-

явлена положительная корреляция с пробой ограничения стабильности назад ( $0,4534$ ). ВОР: положительная корреляция с асимметрией на частотах  $0,01$  ( $0,4675$ ) и  $0,64$  Гц ( $0,4786$ ).

Потемнения в глазах могут появляться при резких движениях головой, физических нагрузках или сами по себе. При исследовании случайных саккад выявлена положительная корреляция со скоростью движения левого глаза влево ( $0,5514$ ). При регистрации ЭКГ обнаружена положительная корреляция с длительностью зубца P ( $0,5101$ ) и интервала PQ ( $0,62017$ ) и отрицательная – ST ( $-0,5477$ ).

При шуме в ушах, частом симптоме при головокружении, имеет место положительная корреляция с онемениями ( $0,4462$ ). Латентные периоды пиков ВВП оказались увеличенными. При вращении ПЧС отрицательная корреляция обнаружена с усилением нистагма ( $-0,4397$ ), а положительная – с асимметрией этого усиления ( $0,5069$ ), а также с ПВ вращения по ЧС ( $0,4320$ ). Случайные саккады продемонстрировали положительную корреляцию с точностью движений левого глаза влево ( $0,4838$ ).

Онемение представляет собой неприятное чувство временной потери ощущения и сознательного контроля частей тела. Связано с жалобами на шум в ушах ( $0,4462$ ). Видео-вестибулоокуломоторный рефлекс позволил выявить положительную корреляцию со сдвигом фазы ( $0,4245$ ), при вращательной пробе – корреляцию с ПВ адаптации нистагма при вращении по ЧС ( $0,4502$ ).

Таким образом, описаны четко определенные субъективные жалобы, сочетанные с головокружением, которые можно использовать при описании данного расстройства. Представленные данные подчеркивают важность роли вестибулярной информации при формировании названных НПО, различии их природы (между собой), что было документировано при помощи всемирно признанных стандартных методов диагностики.



## Концепция вестибулярной системы и пространственной ориентации

Считают, что головокружение является не заболеванием, а симптомом, который может встречаться отдельно или быть ассоциированным с определенными болезнями либо группами нозологий. Оно сопровождается морской болезнью, метеочувствительностью, диабетом и прочие метаболические заболевания, нарушения функции печени. Головокружение встречается в гинекологии – у девочек в возрасте 14–15 лет, в первом триместре беременности, во время климакса, при сердечно-сосудистых заболеваниях, в послеоперационный период, в онкологии, особенно при химиотерапии, а также как результат стресса, травмы головы, интоксикации или инфекции (The Merck Manual, 1992). Головокружение может иметь профессиональное происхождение в форме вибрационной или мониторной болезни, быть результатом воздействия ионизирующих или электромагнитных излучений.

Во многих случаях головокружение имеет функциональный, а не органический характер. Только у 29% больных с жалобами на головокружения выявляли нарушения при помощи КТ-исследования, у 40% патологические изменения обнаружены при выполнении МРТ: атрофии, инфаркты, демиелинизации. В целом, будучи широко распространенными, головокружения изучены недостаточно, часто резистентны к терапии и могут приводить к инвалидизации больных [244]. Широкомасштабные исследования головокружения, проводимые с 1974 г. Нейроотолитическим и эквивалиметрическим обществом, а также знания, накопленные Обществом имени Роберта Барани и Обществом нейронаук, привели к созданию концепции вестибулярной системы, которая включает понятия вестибулярных периферических датчиков, тетраду ориентации в пространстве, вестибулярные проекции в мозге и ве-

стибулярные представительства в коре больших полушарий мозга.

## Датчики вестибулярной периферии

Каждый анализатор состоит из периферического органа чувств и его проводящих путей к специфической корковой зоне. Орган чувств нередко состоит более чем из одного датчика, обеспечивая высокую чувствительность к разным стимулам одного вида модальности. Например, сетчатка глаза состоит из палочек и колбочек, которые воспринимают белый свет и цвета соответственно. По крайней мере, четыре типа рецепторов находятся на языке и воспринимают соленый, кислый, сладкий и горький оттенки вкуса. Описаны также структуры, модулирующие чувствительность периферических рецепторов. Во внутреннем ухе имеются наружные волосковые клетки, в глазном яблоке – диаметр зрачка, обеспечивающие тонкую настройку чувствительности, защиту от перевозбуждения и т.д.

С этой точки зрения вестибулярный орган является уникальным по нескольким причинам. Его периферическая часть состоит из серии замкнутых пространств, в которых располагается ряд рецепторов. Макулы с отолитами локализованы в саккулюсе, утрикулюсе и лагене, тогда как кристы (гребни) и купулы – в ампулах полукружных каналов. Макулы состоят из отолитов и сенсорного эпителия. Первые представляют собой мелкие кристаллы (отоконии), конгломерат которых соединен между собой при помощи отокониальных мембран, тонких протеиновых тяжей, лигатур. Купула отличается от макулы отсутствием неорганических компонентов, выглядит парусовидно, перекрывая часть канала в ампуле. Главный принцип вестибулярной иннервационной функции базируется на факте, что масса, зафиксированная на живом упругом элементе, отклоняется пропорционально приложенному ускорению. Взаимное расположение макул и купул таково, что они перекрывают все

возможные направления движения, как линейные, так и угловые. Воспринятый сигнал кодируется в последовательность потенциалов действия, которая поступает в ЦНС. Помимо этого, описанные структуры также оценивают изменения гравитационного поля и его направление, вибер-, гипогравитацию и невесомость (Rossini et al., 2009). Датчик гравитации отвечает не только на положение головы по отношению к гравитационному полю Земли, но также на изменения микрогравитации, происходящие из-за перемещения небесных светил. Эти изменения достаточны для формирования приливов и отливов огромных масс воды в океанах. Многие больные ощущают возбуждение, бессонницу, тревогу в дни полнолуния.

Микроструктура лабиринтов имеет ряд специфических особенностей. Среди них – макулярные ласинии (незначительные макулы), которые впервые обнаружили у рыбок. Они представляют собой отдельные, беспорядочно расположенные, маленькие по размеру макулярные структуры, локализованные в саккулюсе и лагене, отличающиеся от обычной макулы отсутствием желатинозной субстанции и отоконий. Цилии волосковых клеток этих структур имеют наибольшую разницу по длине. Эта особенность позволяет предполагать, что именно незначительные макулы являются той морфологической структурой, которая специфически воспринимает низкочастотные вибрации. Восприятие вибрации как отдельной сенсорной модальности особенно важно у рыбок, для которых этот стимул означает приближение опасности или врага. В природе вибрации встречаются при землетрясениях, шторме, урагане и означают приближение опасности. Современные города полны вибраций, генерируемых техногенно: метро, грузовыми автомобилями и пр. Среди млекопитающих незначительные макулы описаны у семейства кошачьих и людей. Это является доказательством, что низкочастотная



вибрация является отдельной модальностью стимула, воспринимаемой вестибулярным органом.

Показано, что лабиринт также воспринимает звуки (Shall, 2009). У больных с разрушенной улиткой зарегистрировали плоскую аудиограмму от инфразвука до 16 кГц с порогом чувствительности в 30–40 дБА. Саккулярный слух используют для так называемых «вестибулярных вызванных миогенных потенциалов». Отличительные параметры звука, такие как частота, спектр, направление, мелодию, воспринимает орган слуха, а эмоциональные (особенно опасны резкие звуки) – лабиринт.

Ведутся дискуссии относительно значения наличия магнитных частичек в отолитах рыбок. Они также были обнаружены в лабиринтах и этмоидальных синусах млекопитающих. Предполагают, что живые существа имеют магнитные датчики, причем система, воспринимающая магнитные импульсы, является динамической и связана с макулой (Trinus, Kwasnitska, 2011). Есть мнение, что магнитные частички, расположенные в этмоидальных костях, будучи жестко фиксированными, выполняют функцию магнитного компаса, позволяющего ориентироваться по направлению силовых линий Земли. Оказалось, что на магнитные импульсы возможна выработка и запоминание условных рефлексов. Зарегистрирован ВП в ответ на импульс электромагнитного поля (ЭМП), что указывает на наличие нейронного проводящего пути от периферии к соответствующей зоне коры в мозге человека. Умеренная магнитная нагрузка влияет на состояние координации движений у чувствительных к ЭМП больных, что предполагает наличие тесных взаимоотношений между магнитной и вестибулярной чувствительностью. Возникает вопрос, почему мы сознательно не воспринимаем ЭМП, подобно зрительным или слуховым стимулам? Ответ возможен при анализе нетехногенных, природных магнитных импульсов. Они возникают, когда облака,

обычно несущие отрицательные электрические заряды, движутся над Землей или при грозовых разрядах. В природе облака появляются перед дождем, который приводит к намоканию организма и потерям энергии. Во время дождя лучше спрятаться, переждать – в этом и есть биологический смысл специфического сенсора ЭМП: не оценка спектрально-фазовых либо амплитудных характеристик ЭМП, а штормовое предупреждение. Это объясняет реакцию на изменения погоды – сонливость, слабость. Тесные связи магнитного и вестибулярного анализаторов приводят к появлению головокружений, нарушений моторных, вегетативных, лимбических вестибулярных реакций при ЭМП-стимулах. С этой точки зрения становится понятным увеличение количества аварий во время солнечных бурь и в геопатогенных зонах. Современные люди изменили Землю: сегодня мы живем в условиях «магнитного смога», который покрывает планету и постоянно действует на все живое. У более слабых людей это вызывает не просто вялость, а патологические реакции – головокружение и нарушение координации, головные боли, сердцебиения, тошноту и эпизоды рвоты.

Важным открытием было то, что животные с энуклеированными лабиринтами перестают реагировать на электромагнитные импульсы. Более того, анализ данных литературы показал, что именно вестибулярная система наиболее чувствительна как к неорганическим, так и к органическим токсинам. Многие промышленные токсины приводят к вестибулярной дисфункции в концентрациях, которые не влияют ни на одну другую функцию организма. Химические восстановители повышают ее чувствительность, а окислители – понижают.

Механизм этого явления был раскрыт в экспериментах на вестибулярном органе моллюсков. Перфузия цилий волосковых клеток восстановителями повышала жесткость цилий, а окислителями – понижала. В обоих случаях изменял-

ся характер механоэлектрического преобразования. Чувствительность волосковых клеток к изменениям окислительно-восстановительного потенциала на 2–5 порядков выше, чем любых других тканей. Представленные данные указывают, что вестибулярный анализатор в организме дополнительно играет роль датчика метаболизма (состояния окислительно-восстановительных процессов). В этом контексте становится понятной связь между вестибулярной чувствительностью и устойчивостью к воздействию ионизирующей радиации. Ионизирующая радиация приводит к накоплению перекисных продуктов, изменяющих вестибулярную функцию. Чем чувствительнее структура, тем раньше она включает компенсаторные механизмы. С другой стороны, это объясняет идентичность симптомов кинетозов и интоксикации. Проникновение токсина в организм возбуждает находящийся в лабиринте датчик, который запускает механизмы его эвакуации из организма. Кинетоза, или болезнь движения также представляет собой чрезмерное раздражение вестибулярного органа (Namann, 2009; Ishikawa, 1985). Это объясняет появление головокружений у лиц с диабетом, заболеваниями почек, при хемотерапии и т.д.

Обобщая представленные данные, можно установить, что лабиринт состоит из серии датчиков, для которых адекватными являются шесть модальностей стимула (Trinus, 1988):

- ускорение;
- гравитация;
- низкочастотная вибрация;
- звуки и инфразвуки;
- магнитные импульсы;
- изменения метаболизма.

#### Тетрада ориентации в пространстве

Головокружение принадлежит к расстройствам ориентации в пространстве, поэтому важно осветить механизмы восприятия пространства в мозге. Роль анализаторов оценивали при помощи электрофизиологических методов. Уже на

уровне ромбовидной ямки вестибулярные ядра получают информацию от других сенсорных систем. Например, 28% вестибулярных нейронов, отвечающих на возбуждение горизонтального канала, также реагируют на слуховые и соматосенсорные стимулы. Реакция всегда заключается в повышении частоты импульсации. Для соматосенсорной информации данное увеличение больше, чем для слуховой (62–145 и 20% соответственно). Латентные периоды этих ответов находятся во временном диапазоне от 5 до 40 мс, указывая на наличие как олиго-, так и полисинаптических проводящих путей. Нейроны вестибулярных ядер также реагируют на зрительные стимулы (65% клеток, отвечающих на линейные ускорения). Этот вход имеет признаки полисинаптического. Сочетанное действие зрительного стимула и линейного ускорения приводит к сдвигу фазы в направлении максимальных ускорений. Более того, в этой зоне расположены нейроны (около 24%), отвечающие на пассивные движения глаз, то есть от проприорецепторов глазодвигательных мышц. Латентные периоды этих ответов составляют от 6 до 30 мс, указывая на наличие нескольких проводящих путей с разными количествами синаптических переключений. Кроме того, 14% нейронов ядра Дейтерса реагируют на стимуляцию роговицы с достаточно коротким латентным временем (6–16 мс). Это дает основание утверждать о наличии специальных проводящих путей от роговицы к спинальной моторной системе и их теснейшем контакте с вестибулярной. Такой комплекс выполняет роль координатора, являясь основой ноцицептивного рефлекса, защищающего лицо и глаза. Исследование множества других рефлексов показало их формирование в структурах ромбовидной ямки.

Столбозомозговые вестибулярные ядра у рептилий считаются наивысшим уровнем мозга, подобно коре у приматов. Поэтому представленные данные показы-

вают, что вестибулярные ядра являются наиболее древней ассоциативной областью мозга с точки зрения восприятия пространства, ориентации и координации движений. Первичный координирующий вестибулярный ассоциативный центр ромбовидной ямки локализован в месте соединения латеральной части медиального вестибулярного ядра, медиальной части латерального и нисходящего вестибулярных ядер. Физиологические исследования позволили выявить среди прочих проводящих путей теснейшие связи этого центра с близлежащими вегетативными центрами, контролирующими перераспределение крови, частоту сердцебиений и т.д. при наклонах, вставании, передвижении, особенно при поднятии и опускании головы. Поэтому значительная часть ортостатических проблем связана с нарушением функции именно в этой области мозга. В процессе восприятия пространства важнейшую роль играют и вышележащие структуры мозга – медиальный продольный пучок и четверохолмие, где происходит распознавание направления движения. Далее следуют хвостатое ядро и гиппокамп, вестибулярная дисфункция приводит к их дегенерации, что клинически проявляется в виде нарушения пространственной памяти и в когнитивном дефиците. Распознавание предметов, праксис, гнозис относятся к корковым функциям. Полная пространственная дезориентация описана при поражении коры у больных.

Анализ влияния различных сенсорных входов на функцию вестибулярных нейронов ромбовидной ямки показал наибольшее влияние соматосенсорной и зрительной систем и наименьшее – слуховой. Это нашло свое отражение в утверждении, что восприятие пространства формируют три органа чувств (триада): зрение, соматосенсорная и вестибулярная системы. Идея триады восприятия пространства является основой целого диагностического направления – постурографии. Другая

теория предлагает рассматривать слух как важнейший орган при пространственной ориентации. Фонация больных при проведении динамической постурографии позволяет выявить топографию вклада слуховой дисфункции в возникновение головокружений и нарушений координации. Обычно это происходит на уровне ромбовидной ямки и медиального продольного пучка. На обоих уровнях слуховые и вестибулярные ядра тесно прилегают друг к другу. Более того, латеральный продольный пучок считают тем местом, где происходит определение направления и расстояния к источнику звука. Разрушение медиального и латерального продольного пучка или четверохолмия приводит к тому, что функция определения направления звука нарушается. Таким образом, межсенсорное взаимодействие может быть полезным для понимания возникновения головокружения, слух обеспечивает информацию о звуке, вестибулярный орган интегрирует эту информацию в пространственную ориентацию.

Следующий важный вопрос касается «невестибулярного головокружения», появляющегося «где-то в глазах». Исследование головокружения, возникающего в первый час ношения сильных несоответствующих очков, показало, что возбуждение происходит в вестибулярных ядрах на уровне медиального продольного пучка или четверохолмия, но не выявило нарушения функции зрительных ядер. Эти данные поддерживают гипотезу, что пространственная ориентация формируется вестибулярными ядрами в результате интегративных процессов, в первую очередь за счет информации из органов тетрады, четырех важнейших входов – вестибулярного, зрительного, соматосенсорного и слухового.

Значительный объем данных литературы свидетельствует о том, что головокружение является вестибулярной дисфункцией. Ушные шумы также связаны с вестибулярными нарушениями. Низкочастотная общая вибрация вызывает



вестибулярное нарушение. У больных диабетом полимодальные ВП выявили поражение периферических нервов, особенно выраженное в вестибулярном и зрительном органах. Среди лиц с аритмиями 15–30% оказались зависимыми от вестибулярной активации. Малые дозы радиации вызывают вестибулярные повреждения, требующие коррекции вестибулярной функции. Последняя принципиально улучшает состояние больного (Trinus, 1995). Вестибулярная дисфункция сопровождается пациентами с головокружениями при неврозах, энцефалитах и эпилепсии (Trinus, 1999). Вестибулярное поражение у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, а также шахтеров, подверженных вибрации, в дальнейшем приводило к появлению иммунного дефицита (Nikolenko, 1999).

Длительный мониторинг отдаленных последствий вестибулярного повреждения показал, что первичное периферическое нарушение через пару лет распространяется на более высокие уровни мозга, шаг за шагом вовлекая двигательную, вегетативную и лимбическую системы, приводя к появлению органической патологии – неврологической, сердечно-сосудистой, к поражению внутренних органов, включая железы внутренней секреции, и психиатрическим расстройствам. Когда процесс достигает коры мозга, нарушается баланс корковых процессов, приводя к «обвалу» иммунитета, что заканчивается хроническими инфекционными, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. В случае тяжелых повреждений (высокие дозы ионизирующей радиации) этот процесс протекает быстро, при умеренных становится хроническим вялотекущим, но протекает одинаково (Trinus, 1992).

#### Вестибулярные проекции мозга

Проводящие пути от лабиринта в ЦНС многочисленны и довольно сложны. Выделяют несколько групп, объединяя их в проекции (Krylov, 1985):

- вестибулокорковая (сенсорная);
- вестибуломоторные;
- вестибуловегетативные;
- вестибулолимбические.

#### *Вестибулокорковая проекция.*

В соответствии с электрофизиологическими данными, она состоит, по крайней мере, из трех проводящих путей:

- трехнейронного кратчайшего пути к контралатеральному полушарию;
- пятинейронного проводящего пути к ипсилатеральному полушарию;
- мультинейронного пути к контралатеральному полушарию.

Первый из них начинается толстыми волокнами, иннервирующими большие волосковые клетки I типа, расположенными в центральных частях периферических рецепторов. Нейроны первого порядка в основном представляют кристаампулярные проекции. Первое переключение происходит в центральной части верхнего и частично латерального вестибулярных ядер. Гигантские нейроны этой области посылают аксоны к вентральной задней области таламуса, медиальному продольному пучку, ядру Дейтерса и интерстициальному ядру Кахала. Нейроны второго порядка также посылают коллатерали к окуломоторным ядрам, что характеризует их как важный генератор нистагма. В других электрофизиологических исследованиях были обнаружены ответы на вестибулярные стимулы в разных соматических теменных областях коры. Этот вход происходит от гигантских нейронов таламуса, расположенных в оральной порции вентропостеролатерального и вентропостеронижнего ядер. Ядра получают терминалы от контралатеральных латерального и медиального вестибулярных ядер. Латентный период ответа этого проводящего пути составляет 3–5 мс при прямой стимуляции вестибулярного нерва в электрофизиологическом эксперименте.

Похоже, что второй путь начинается преимущественно тонкими волокнами, иннервирующими мел-

кие волосковые клетки II типа, расположенными в периферических частях рецепторных структур. Входы нейронов первого порядка приходят во все вестибулярные ядра ствола мозга. Проводящий путь идет через медиальный продольный пучок, ядра Дейтерса и интерстициальное ядро Кахала, древний мозжечок и стриопаллидарный комплекс в подкорке. Латентное время этого пути составляет около 8 мс при прямой стимуляции нерва в электрофизиологическом эксперименте.

Мультинейронный проводящий путь или пути к контралатеральному полушарию выявлены в исследованиях ВП. Коровый пик  $P_2$  имеет латентный период 120–150 мс; предполагают, что он проходит через ретикулярную формацию.

Описанная проекция представляет собственно анализатор в его общепфизиологическом понимании. В норме проявлением его функции является восприятие пространства, движения и времени. Количественной мерой функции анализатора считается порог чувствительности у обследуемого объекта (Trinus, 1997). Изучение субъективных ощущений на пороговом уровне выявило три типа ощущений: недискриминированные, инвертированные и дискриминированные, которые являются фундаментальной характеристикой восприятия движения, независимо от его направления. Количественной мерой восприятия гравитации считают определение вертикали, что следует делать в полной темноте. Головокружения, будучи в общем понимании нарушениями пространственной ориентации, являются проявлениями сенсорной вестибулярной патологии.

*Вестибуломоторная проекция.* Характеризуется вестибулоспинальными и вестибулоокуломоторными проводящими путями. В норме они обеспечивают колоссальную координацию движений (у спортсменов, каскадеров, танцоров). В патологии нарушения проявляются в виде расстройств



координации, равновесия, устойчивости, походки (статическая и динамическая атаксия), патологическими нистагмом и саккадами.

**Вестибуловегетативная проекция.** Оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему и внутренние органы (Bolton, 1998). В норме обеспечивает вегетативный резерв для нормальной функции всего организма, в специальных условиях способствует выздоровлению постинфарктных больных, улучшает физическое развитие детей. Патология проявляется в форме кинетозов и многих других вегетативных расстройств.

**Вестибулолимбическая проекция.** Физиологическая вестибулярная стимуляция приводит к повышению оценки качества жизни, в патологии – к лимбическим расстройствам.

### Симптомы вестибулярной дисфункции

Учитывая весь представленный материал о проекциях вестибулярной системы, становится возможным описать симптомы, которые могут быть проявлениями вестибулярной дисфункции.

Вестибулокорковая проекция – вестибулярный анализатор – это именно та структура мозга, в которой формируется восприятие движения, пространственной ориентации и времени. В патологии выделяют неясные, истинные головокружения и расстройства восприятия времени (Кегаиов, 1977). Неясное головокружение означает нарушение восприятия движения, времени и пространственной ориентации. Люди испытывают неустойчивость, земля уходит из-под ног, что-то не так в голове, она бывает легкой или тяжелой, ощущение, что голова находится в стеклянной сфере или вообще невозможно объяснить, что с ней происходит. Больной не способен назвать направление движения. Это состояние может сопровождаться общей заторможенностью, возбуждением или раздражительностью бывает реже, но тоже возможны, и подобны ощущениям, вызываемым боль-

шими дозами кофе или чая.

Истинное головокружение создает иллюзию несуществующего движения. В большинстве случаев движение вращательное, подобно карусели, реже колебательное или линейное. Головокружение может быть объективным, субъективным, псевдоголовокружением или кинетозой. Обычно оно сопровождается острыми случаями патологии и связано с возбуждением или раздражением и прочими дополнительными симптомами: нарушением равновесия, тошнотой, позывами на рвоту, вплоть до потери сознания (Hamann, 2009).

### Вестибулярные корковые представительства

В электрофизиологических исследованиях вестибулярная корковая зона была определена в передней Сильвиевой бороздке позади соматосенсорной области лица и кпереди от слуховой коры. По Бродману это зона 2V. Нейроны в области 2V активно реагируют на калорическую и прямую электрическую стимуляцию лабиринта. Проводящий путь является билатеральным, но его контралатеральность выражена сильнее. Вторая вестибулярная корковая проекционная область у человека обнаружена в зоне 3, там, где представлено соматосенсорное представительство руки (Brodal, 1974). Таким образом, эта часть проекции, как считают, представляет соматические афференты, участвующие в поддержании равновесия. Здесь происходит интеграция сигналов лабиринта и соматических проприоцептивных сигналов, обеспечивающих осознание ориентации тела по отношению к земному притяжению. Хорошо известно, что таламические нейроны, передающие вестибулярную информацию в теменную долю, также несут соматосенсорные сигналы, обычно от проксимальных сочленений и мышц.

Поскольку многие вторичные вестибулярные нейроны, получающие информацию от каналов, принимают также зрительную ин-

формацию от оптокинетической системы, этот сигнал поступает и в кору мозга. Следовательно, вестибулярная система уникальна среди сенсорных систем, поскольку выполняет интегративную функцию. Например, угловые движения головы основаны на информации из разных источников, включая рецепторы лабиринта, сетчатки, суставов и мышц. Вестибулярная система, начиная с уровня ромбовидной ямки, является интегративным сенсорным координатором, цель которого заключается в обеспечении эффективного движения организма в пространстве.

Было показано, что ориентация зрительных корковых рецепторных полей может изменяться при стимуляции отолитов. В других исследованиях стимуляция полукружных каналов влияла на фоновую частоту разрядов нейронов зрительной коры, а также размер зрительного коркового рецепторного поля. Вестибулокорковый проводящий путь обязателен для пространственной ориентации и вестибулярной памяти. Живые существа, лишенные лабиринтов, не запоминают пути, по которому их транспортировали. Предполагают, что такая способность ориентации формируется за счет путей, проходящих через вестибулярные ядра, магноцеллюлярное медиальное коленчатое тело и хвост хвостатого ядра.

Так, специфика вестибулярного анализатора заключается в том, что он имеет вестибулярную корковую область очень малого размера и формирует вестибулярные представительства в соматосенсорной, зрительной и слуховой коре. Похоже, в этих проекциях участвуют обе параллельные системы: волосковые клетки I типа – толстые волокна – трехсинаптический проводящий путь и волосковые клетки II типа – тонкие волокна – мультисинаптические проводящие пути. Они являются теми нервными субстратами, где формируются ощущения онемения вестибулярного происхождения, потемнения в глазах, ушные шумы.

Вестибуломоторная проекция

отвечает за функцию координации и передвижения. В формировании этой функции участвует несколько систем, включая вестибулярную и другие сенсорные системы, вестибуломоторные проводящие пути и моторную эффекторную систему. Требуется уточнения терминология, определяющая общее понятие нарушений координации движений. Среди расстройств локомоции выделяют шаткость ходьбы, спотыкание, печатающие шаги. Статическая атаксия может быть охарактеризована неустойчивостью, раскачиваниями и спастическими нарушениями. Больной иногда жалуется на мгновенные кидания в сторону, походку типа пьяного, затруднения фиксации взора, онемения и т.д. Патологические движения глаз, нистагм и саккады принадлежат к вестибуломоторным расстройствам. Они формируются в парамедианной ретикулярной формации моста. Такие больные высказывают жалобы на зрительные нарушения, затруднения концентрации при чтении и письме, плохую видимость объектов даже в обычных условиях зрения.

Различные расстройства могут появиться в вестибуловегетативной проекции. Наиболее очевидны те, которые возникают при болезни движения или кинетозе. Они характеризуются интенсивной тошнотой, позывами на рвоту и ее эпизодами (Tourpet, Codognola, 1988). Обычно расстройства сопровождаются спазмами кровеносных сосудов, сердцебиениями, тахикардией, экстрасистолами, потливостью, спазмами пищевода, ларингоспазмами. Пациенты жалуются на одышку, боли в эпигастрии и бронхах. Симптоматика зависит от конкретного вестибулярного проводящего пути и уровня локализации патологического процесса. Вовлекается тот или иной внутренний орган, иногда формируя экзотические варианты структуры заболевания. Необычный пример: больная

жалуется, что через четверть часа поездки в городском транспорте у нее происходит неконтролируемая уринация. Предложенное лечение – дименгидринат перед поездкой, оказалось успешным, что еще раз подтверждает существование вестибуловегетативной проекции.

Особое внимание привлекает головная боль вестибулярного происхождения, которую называют вестибулярной мигренью. Такую мигрень рассматривают как заместитель истинного головокружения, иногда как сочетанный симптом. Она может быть осложнена другими симптомами: тошнотой и рвотой, конвульсиями и даже потерями сознания. В соответствии со статистикой ВОЗ, 6% мужского и 18% женского населения Земного шара страдают приступами мигрени. Эпидемиологические данные указывают, что вестибулярная мигрень поражает более 1% всего населения, около 10% лиц с головокружениями и 9% больных мигренью (Neuhauser, Lempert, 2009). Критерии постановки диагноза мигрени и вестибулярной мигрени должны базироваться на результатах объективных инструментальных методов. Вестибулярное происхождение мигрени устанавливают при помощи ВВП, краниокорпографии и нистагмографии, ЭКГ и пупиллометрии с вестибулярными нагрузочными пробами. Она легко поддается лечению препаратами, корректирующими вестибулярную функцию, особенно гистаминовыми блокаторами. Среди последних особое внимание привлекает бетагистина гидрохлорид (Trinus, 2011).

Вестибулолимбические связи наименее изучены, и современные данные об их нарушениях считаются предварительными с точки зрения доказательной медицины. Тем не менее, пионерские физиологические исследования привлекли внимание клиницистов к этой проекции. Клинический опыт последствий аварии на ЧАЭС показал, что

до 40% пострадавших жаловались на страхи, кошмары и фобии (Trinus, 2011). Подобные реакции наблюдали у пациентов с последствиями травмы головы (включая хлыстовую), отравлениями и лимбическими расстройствами, вызванными кинетозой (к примеру, сопит-синдром). Сопит-синдром был описан американскими астронавтами, он проявляется слабостью, сонливостью, потерей инициативы. Коррекция вестибулярной функции принципиально влияет на лимбические симптомы, что еще раз указывает на их вестибулярное происхождение. Помимо фобии и сопит-синдрома, лимбические симптомы также включают нарушение пищевого, питьевого, сексуального поведения, приступы раздражительности, эмоциональной лабильности, агрессии и т.д. (Kaplan, Saddok, 1998). Иногда вестибулолимбические расстройства проявляются так называемой астенизацией и связанными с ней признаками: хронической усталостью, слабостью, потерей инициативы. В тяжелых случаях на базе вестибулярной дисфункции могут развиваться депрессия или тревожные расстройства.

Опыт авиакосмической медицины показал, что, будучи тесно связанными, вестибулярные проекции могут быть автономными. Это значит, что четко выраженные нарушения в одной проекции не обязательно имеют такую же выраженность в другой. В случаях хронической патологии это свидетельствует о том, что возможны ситуации, когда достаточно сильно выражены нарушения, например в вегетативной или лимбической проекции при минимуме вестибулярных симптомов. Такие больные годами посещают поликлиники и больницы, диагностические центры, сменяя множество специалистов – все напрасно, им требуются лишь обследование вестибулярной функции и коррекция ведущей причины болезни.

*Впервые опубликовано в журнале «НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия» №9(54), 2013, с.50-59*

[www.neuronews.com.ua](http://www.neuronews.com.ua)

Продолжение читайте в №10 (55), 2013 г.

Оригинальный текст документа читайте на сайте [www.homofortunatus.com](http://www.homofortunatus.com)



# Головокружение: алгоритм диагностики и выбор оптимального препарата для лечения

*«Ирония судьбы заключается в том, что многие препараты, предназначенные для лечения головокружений, имеют головокружение в списке побочных эффектов». Desmond AL, 2004*



**Каймак Т.В.**

Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ГМУ, г. Семей

Современный мир фармакотерапии сегодня представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями, чем их предшественники. Данные препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав в оптимальном соотношении, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты друг друга. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Ее лечение само по себе является непростой задачей. А когда речь идет о такой широко распространенной и актуальной проблеме, как головокружение, вовлекающей терапевтов, невропатологов, нейрохирургов, ЛОР-врачей, эндокринологов, окулистов, ВОП, инфекционистов, травматологов, сосудистых хирургов, кардиологов – становится понятным, почему так не проста эта задача.

Что же такое головокружение? Это субъективное ощущение, на которое жалуются от 5 до 30% пациентов, пришедших на прием к врачу [1, 4], и которое описывается ими как ощущение движений самого человека или окружающих предметов вокруг него. Пожалуй трудно найти человека, который хотя бы раз в жизни не испытывал головокружения. Говоря о масштабах и серьезности проблемы, следует подчеркнуть, что по литературным данным на головокружение жалуется более 20% населения земного шара; это вторая по частоте жалоба после головной боли и третья по частоте причина обращений больных к врачу в США. Частота головокружения увеличивается с возрастом и, по

литературным данным, заставляет страдать примерно 40% всех людей старше 40 лет [2, 3]. **Головокружение представляет собой синдром и никогда не является болезнью. В ряде случаев этот синдром по выраженности клинических проявлений может быть тяжелее, чем сама болезнь.** Головокружение имеет различную клиническую характеристику при поражении различных нервных структур, обеспечивающих пространственную ориентацию и равновесие. Именно поэтому клиницисты не очень «любят» данный синдром, так как для определения диагностической и терапевтической тактики необходимо разбираться в многообразии причин и клинических особенностей головокружения при раз-

личных уровнях поражения, что бывает достаточно сложно. Иногда головокружение может вызвать стойкую утрату трудоспособности либо стать причиной инвалидности. В связи с этим проблема лечения больных, страдающих данной патологией, актуальна не только в медицинском, но и в социальном аспекте. W. Osterveld (1985 г.) описал около 80 заболеваний, имеющих в качестве синдрома головокружение, причем в 40% случаев установить причину было трудно, т.к. головокружение может быть синдромом самых различных заболеваний, передозировки лекарств и/или отравлений, а в 20% случаев, как правило, результатом сочетания нескольких причин, ведь человек – это единая сложная система,



и сбой в работе какого-либо одного звена всегда приведет к целому каскаду последующих разобщений в работе общего отлаженного организма.

Говоря о **нейроанатомии головокружения**, нужно помнить, что в норме равновесие обеспечивается совокупностью сигналов от периферической вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем, поступающих через вестибулоспинальные, вестибуло-мозжечковые связи ствола мозга, медиальный продольный пучок, мозжечок, в вестибулярные ядра на границе моста и продолговатого мозга, затем в кору головного мозга: внутрименную борозду и задние отделы верхней височной извилины. Исходящие из коры импульсы, достигающие скелетных и глазных мышц, обеспечивают оптимальную устойчивую позу и нормальное положение глазных яблок.



**Рисунок 1.** Нейроанатомия головокружения

При патологическом потоке импульсов от вестибулярных структур (или к ним) в кору височной и теменной долей возникает иллюзорное восприятие движений окружающих предметов или собственного тела. Но так как нарушение может происходить на любом

уровне вышеперечисленных систем, то соответственно выделяют и различные типы головокружений.

В медицинском мире до сих пор нет единого подхода к классификации головокружений. Фактически ни одно из руководств не претендует на роль руководства для клинической практики при головокружениях. Кроме ДППГ и болезни Меньера мета-анализы и систематические обзоры были обнаружены только для альтернативных воздействий. Наиболее полное руководство по головокружениям К.Ф. Тринкус и К.Ф. Клауссен 2012 года [2] рекомендует исходить из Документа Согласия Экспертов, имеющего четкие критерии и определения подтипов (с четко идентифицированными нарушениями пространственной ориентации (НПО)), в котором выделяют:

**1. vertigo** – истинное, субъективное (ощущение движения больного в пространстве) или объективное (ощущение движения предметов вокруг больного) головокружение, которое является результатом расстройства в аппарате равновесия: вестибуломе, полукружных каналах, VIII паре ЧМН, вестибулярных ядрах ствола мозга и их связях с височной извилиной или глазами» [5].

**2. «dizziness»** – предобморок, легкость в голове или другие формы неясного головокружения, которые определяют как нарушение восприятия пространства, движения [6] и времени [7, 8].

**3. Психогенные головокружения (акрофобию, агорафобию, никтофобию, клаустрофобию, асцендофобию, десцендофобию)** – как боязнь высоты, людных открытых мест, темноты, закрытых пространств и т.д. [9].

**4. Псевдоголовозкружение (Giddiness)** – интенсивное головокружение не похожее ни на объективное, ни на субъективное: очень интенсивное, трудно поддающееся описанию, больные указывают, что что-то вращается внутри них самих или внутри головы.

**5. Нарушение координации**

**движений** – раскачивания, пошатывания, спотыкания, ощущения вроде бы их толкнули [9].

**6. Ортостатика** – дискомфортные ощущения, возникающие при резком вставании.

**7. Оптикинез** – дискомфорт, вызываемый оптикинетическими стимулами, движением поезда или автомобилей, мельканием солнечных лучей через ряд деревьев и т.д. [10].

**8. Кинетозы** – расстройства, вызываемые повторными угловыми и линейными ускорениями и замедлениями и характеризующиеся первичными тошнотами и рвотами [11].

Однако в большинстве стран до сих пор пользуются разделением головокружения на четыре клинических типа:

**1) системное, или вестибулярное** – ощущение вращения, падения, наклона или раскачивания собственного тела или окружающих предметов. Оно нередко сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением слуха и равновесия и некоторыми другими симптомами. Характерно для поражения вестибулярной системы как периферического, так и центрального ее отделов;

**2) предобморочное состояние** – чувство дурноты, надвигающейся потери сознания. Обычно при этом обнаруживаются бледность кожных покровов, сердцебиение, чувство страха, потемнение в глазах. Наиболее частыми причинами являются заболевания сердца, липотимии и ортостатическая гипотензия;

**3) психогенное** – наблюдающееся в рамках тревожных расстройств, субдепрессии, гипервентиляционного синдрома, когда пациенты предъявляют жалобы на «туман», «тяжесть» в голове, чувство опьянения, дурноту;

**4) смешанные** – когда при головокружении органической природы развивается ограничительное поведение, с возможным развитием вторичных фобий или реактивной субдепрессии.

Согласно Кохрейновским отчет-

там, в Германии провели анализ на головокружение у 5872 больных и выявили головокружения всех типов у 22,9% опрошенных за 12 месяцев [2].

По классификации М. Дикс и Дж. Худ (1987) причиной головокружения могут быть 11 этиологических факторов: травматический, инфекционный, гематологический, сосудистый, метаболический, опухолевый (первичный и метастатический), дегенеративный и демиелинизирующий, «костный фактор», зрительный, ятрогенный (хирургический и медикаментозный) и психогенные факторы. Но нередко встречается сочетание нескольких причин [10].

В практике же, согласно данным

современной литературы, частота встречаемости в зависимости от причины головокружений бывает разной: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – до 81% случаев истинного головокружения; ишемия ЦНС – 73% пациентов с вертебро-базиллярной недостаточностью; около 60% – больные с посттравматическим синдромом; болезнь Меньера – 5,9%, головокружение как инициальный симптом рассеянного склероза в 5–15% случаев; как симптом дегенеративных заболеваний, интоксикаций, расстройств общего кровообращения, нарушения вследствие шейного остеохондроза и ВСД, психологические и психиатрические

заболевания и т.д. в 15–40% [2, 11, 12]. Для успешной терапии очень важно определять по возможности и тип, и причину головокружения, что представлено в таблице 1.

Алгоритм выбора препарата для лечения головокружения начинается с диагностики типа головокружения – вестибулярное (системное) или несистемное.

Если головокружение системное, то следующим этапом диагностики является определение уровня поражения вестибулярного анализатора, в зависимости от которого выделяют периферический (ПВС) и центральный (ЦВС) вестибулярные синдромы.

Головокружение, обусловленное патологией периферического

**Таблица 1. Определение характера головокружения и его основные причины**

Головокружение				
Вестибулярное (системное)		Липотимия, обмороки	Нарушение равновесия невестибулярного происхождения	Психогенные причины
Периферический отдел (ПВС)	Центральный отдел (ЦВС)			
Лабиринтит	Травмы головы и шеи (в частности, «хлыстовая» травма)	ССЗ (стеноз аорты, аритмии, атеросклероз, васкулиты)	Органическое поражение ЦНС	Неврозы
Вестибулярный нейронит	Инсульт ствола или мозжечка	Сахарный диабет, гипо- и гипергликемия	Заболевания органов зрения	Тревожно-фобические расстройства
Осложнения хронического гнойного отита	Вертебробазиллярная недостаточность	Болезни крови (анемия), гиперкоагуляция	Шейные аномалии	Панические атаки, ВСД
Доброкачественное позиционное головокружение	Остеохондроз шейного отдела позвоночника	Синдром гиперчувствительности каротидного синуса (ГКС)	Полинейропатии с нарушением глубокой чувствительности	Гипервентиляционный синдром
Невринома VIII черепного нерва	Опухоли ствола	Ортостатическая гипотензия ВСД	Сирингобульбия, сирингомиелия	Стрессы
Побочные действия ЛС	Височная эпилепсия	Гиповолемия	Нарушения афферентации	
Интоксикация	Энцефалиты	Метроррагии	Атрофия мозжечка	
Болезнь Меньера	Атеросклероз		Болезнь движения	
Баротравма	Сифилис мозга		Глазодвигательные расстройства	
Перилимфатическая фистула	Базиллярная мигрень		Болезнь Педжета	
Миофасциальная дисфункция шейно-грудной локализации	Туберкулезный менингит (менингоэнцефалит)		Болезнь Паркинсона	



отдела вестибулярного анализатора, как правило, развивается внезапно, имеет выраженный вращательный характер, часто сопровождается тошнотой, рвотой и другими вегетативными расстройствами. Периферическое головокружение ограничено во времени – продолжительность приступа обычно не превышает 24 ч. После острого приступа вертиго сохраняется остаточная вестибулярная дисфункция, но за счет включения центральных компенсаторных механизмов ее продолжительность по времени невелика – несколько часов, максимум – несколько дней. В межприступный период вестибулярных расстройств не отмечается. При ПВС головокружение, как правило, сопровождается слуховыми расстройствами (асимметричное снижение слуха, шум в ухе). В определении уровня поражения также играет роль оценка характера нистагма, который сам по себе является постоянным симптомом истинного системного головокружения. При ПВС спонтанный нистагм по направлению может быть только горизонтальным либо горизонтально-ротаторным. Вертикальный, диагональный, конвергирующий спонтанный нистагм при ПВС никогда не встречаются. Характерными особенностями периферического спонтанного нистагма являются его изолированный характер (присутствие только в одном направлении взора), бинокулярность (одинаковое участие в нистагме обоих глаз), равномерность по амплитуде и ритму, сочетание с гармоничным (в сторону, противоположную нистагму) отклонением рук и туловища.

При поражении центрального отдела вестибулярного анализатора головокружение выражено не так ярко, но более продолжительно по времени (несколько дней, недель). Компенсаторные возможности при ЦВС выражены меньше, поэтому остаточная вестибулярная дисфункция может присутствовать еще в течение достаточного длительного времени (месяцы и годы).

Для ЦВС слуховые расстройства характерны, за исключением ядерного поражения (боковые отделы моста) и нарушений в среднем мозге, но в последнем случае поражение сопровождается двусторонним снижением слуха. При ЦВС может наблюдаться любой тип нистагма: как горизонтальный или горизонтально-ротаторный, так и вертикальный, диагональный, конвергирующий спонтанный нистагм. Центральный нистагм, как правило, множественный (наблюдается в нескольких направлениях), монокулярный (один глаз нистагирует больше), неравномерный по ритму и амплитуде, сопровождается дисгармоничным (в сторону нистагма или остаются на месте) отклонением рук и туловища. Если системное головокружение сопровождается очаговой неврологической симптоматикой и проводниковыми расстройствами, речь идет о центральном вестибулярном синдроме! Топическая диагностика в этом случае определяется наличием сопутствующих неврологических синдромов.

Третьим шагом в алгоритме диагностики является сопоставление всей выявленной симптоматики с отдельными нозологическими единицами вестибулярных расстройств. Если симптоматика укладывается в рамки конкретной нозологической формы, то это находит отражение в диагнозе. Если нет, то ограничиваются указанием уровня поражения вестибулярного анализатора. Таким образом, основной диагностический поиск при жалобах больного на головокружение сводится к трем основным этапам:

- I. Определение характера головокружений.
- II. Определение уровня поражения вестибулярного анализатора.
- III. Определение нозологической формы.

#### **Терапия головокружения включает четыре направления [19]:**

1. Купирование приступа (симптоматическая терапия).

2. Воздействие на причину (этиологическая терапия).

3. Коррекция механизмов головокружения (патогенетическая терапия).

4. Обеспечение вестибулярной компенсации (воздействие на процессы нейропластичности) и реабилитации (процедура Эплекса при положительном тесте Дикса-Холл-пайка, что указывает на ДППГ; гимнастика Брандта-Дароффа, др.).

Фармакологическое лечение проводится препаратами, оказывающими седативное действие на вестибулярную активность (вестибулолитические средства), исходя из нейромедиаторного обеспечения вестибулярной функции. В проведении нервного импульса вестибулоокулярного рефлекса принимают участие несколько медиаторов. Основным возбуждающим медиатором считают глутамат. ГАМК и глицин – тормозные медиаторы, участвующие в передаче нервного импульса между вторыми вестибулярными нейронами и нейронами глазодвигательных ядер. Стимуляция обоих подтипов ГАМК-рецепторов (ГАМК-А и ГАМК-В) оказывает сходное (т.е. тормозное) воздействие на вестибулярную систему.

Наиболее важным медиатором вестибулярной системы является гистамин.

Различают три типа гистаминовых рецепторов: H1, H2 (постсинаптические), H3 (пресинаптические). Активация H1-рецепторов приводит к расширению капилляров, снижению активности – к вазоспазму и, соответственно, ухудшению кохлеарного и вестибулярного кровотока, т.е. в областях с наибольшей плотностью расположения указанных рецепторов.

H3-рецепторы локализируются на пресинаптических мембранах синапсов и регулируют высвобождение гистамина и других нейромедиаторов, в том числе серотонина. Серотонин, как известно, снижает активность вестибулярных ядер. H3-рецепторы по механизму отрицательной обратной связи регулируют синтез и секре-



цию гистамина, тормозят передачу возбуждения на уровне окончаний симпатических сосудосуживающих волокон, вызывают вазодилатацию сосудов головного мозга. Блокада H3-рецепторов вызывает ингибирование импульсной активации ампулярных клеток внутреннего уха и вестибулярных ядер ствола мозга. Кроме того, увеличение концентрации гистамина, отмечающееся при блокаде H3-рецепторов, также приводит к вазодилатации. Плотность гистаминовых рецепторов зависит от их локализации (она особенно высока в области сосудистой полосы внутреннего уха, задней части гипоталамуса) [14].

Считается, что патогенез вестибулярной дисфункции связан с активацией гистаминовых рецепторов, находящихся в головном мозге, преимущественно в гипоталамической области, лабиринте, мозжечке и стволе, а также с ухудшением кровотока во внутреннем ухе и в области вестибулярных ядер.

Существует теория, согласно которой в основе процессов статической и динамической вестибулярной компенсации лежат разные механизмы. В основе статической вестибулярной компенсации лежит восстановление сбалансированной электрической активности между ядрами вестибулярного комплекса с обеих сторон, что реализуется с помощью как пресинаптических, так и постсинаптических механизмов, из которых наибольшее значение придается белковому синтезу, реэкспрессии генов раннего реагирования и нейтрофилов, модификации свойств мембраны вестибулярного ядерного комплекса, а также роли глюкокортикоидов и ряда нейротрансмиттеров (ГАМК, ацетилхолин, гистамин и т.д.) [14].

В основе компенсации динамических расстройств лежит механизм сенсорного замещения функций, когда при нарушении функций от одного из вестибулярных периферических анализаторов включаются остальные сенсорные системы.

То есть, вестибулярная компенсация неоднородна и должна задействовать большой спектр восстановительных механизмов, возможности вестибулоокулярной, вестибулоспиальной и вестибуло-кортикальной систем, что учитывается при подборе препарата и всей реабилитационной программы.

На процессы нейропластичности мозга можно воздействовать при помощи специальных реабилитационных программ, базирующихся на постоянной двигательной стимуляции и в сочетании с фармакологическими средствами [14], учитывая четыре основных направления терапии головокружения.

Однако патогенетический полиморфизм головокружения определяет, что терапия всегда должна учитывать основной фактор, спровоцировавший клинику. И только при отсутствии четко установленной причины головокружения проводят симптоматическую терапию, заключающуюся в приеме препаратов, улучшающих перфузию и микроциркуляцию в головном мозге, устраняющих тошноту, рвоту, другие выраженные вегетативные симптомы и подавленность состояния, вызванную тяжестью головокружения.

Часто используют следующие группы препаратов [4, 13, 14]:

**1. Антигистаминные препараты, которые подавляют активность лабиринта:** H1-гистаминоблокатор дименгидрилат (Драмина, Сиэль) – по 50 мг 1-3 раза в день; меклозин по 25-100 мг/сут в виде таблеток для разжевывания или прометазин по 25 мг 2-3 раза в день либо 2 мл внутримышечно, дифенгидрамин (димедрол) 25-50 мг внутрь 3-4 раза в сутки или 10-50 мг внутримышечно. Головокружение уменьшают лишь те H1-блокаторы, которые обладают центральным антихолинергическим действием и проникают через гематоэнцефалический барьер.

Основной побочный эффект H1-блокаторов – седативный и снотворный. При остром приступе головокружения это действие бы-

вает желательным. H1-блокаторы могут иногда вызвать такие антихолинергические эффекты, как сухость во рту или нарушение аккомодации.

Прометазин (алифатическое производное фенотиазина) обычно относят к группе антигистаминных средств, хотя он также обладает мягким нейролептическим, седативным, адreno- и холинолитическим действием. Хорошо помогает при укачивании и острых вестибулярных расстройствах. Возможно также курсовое применение при хронической вестибулярной дисфункции, сопровождающейся невротическими и невротоподобными состояниями, беспокойством, нарушениями сна.

**2. Антагонисты кальциевых каналов** (блокаторы медленных кальциевых каналов – циннаризин (Стугерон), назначаемый по 25 мг 3 раза в день в течение длительного времени, или флунаризин по 5 мг 3-4 раза в день). Циннаризин эффективно уменьшает вестибулярную активность, а также обладает вазодилатирующим действием, преимущественно на сосуды головного мозга, и умеренной антигистаминной активностью. Он улучшает мозговое и периферическое кровообращение, ингибируя действие ряда эндогенных вазоконстрикторов и ток ионов кальция в клетки посредством блокады «медленных» вольтажзависимых кальциевых каналов.

Циннаризин не оказывает существенного влияния на АД, повышает эластичность мембран эритроцитов, их способность к деформации, снижает вязкость крови, повышает устойчивость мышц к гипоксии. Проявляет умеренную антигистаминную активность, уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, понижает тонус симпатической нервной системы. В случаях, когда головокружение сопровождается беспокойством и напряженным состоянием, рекомендуется сочетать прием циннаризина с диазепамом. Назначается курсами по 1-2 мес. при хроническом головокружении.

**3. Аналоги гистамина:** Вестибо, Бетасерк, Тагиста®; (бетастина дигидрохлорид) – антагонист НЗ-рецепторов гистамина. При остром приступе головокружения рекомендуется прием 16-24 мг препарата, который выпускается в трех дозировочных вариациях – в таблетках по 8, 16 и 24 мг. В остальных случаях – по 16 мг 3 раза в день;

**4. Антихолинергические препараты:** скополамин, атропин, платифиллин – тормозят активность центральных вестибулярных структур. Побочные эффекты антихолинергических средств обусловлены, главным образом, блокированием М-холинорецепторов, поэтому их применение ограничивается купированием острых приступов головокружения или профилактикой болезни движения. Иногда вместе с атропином или скополамином используют прометазин, оказывающий синергическое действие. Однако из-за их способности замедлять вестибулярную компенсацию или вызывать срыв компенсации в том случае, если она уже наступила, антихолинергические средства в настоящее время не являются препаратами выбора при вестибулярных расстройствах.

**5. Противорвотные средства центрального действия:** тиэтилперазин (Торекан) – по 6,5 мг 3 раза в день, метапроклamid либо церукал по 2,0 мл в/м.

**6. Антипсихотические и другие психотерапевтические препараты:** Бензодиазепины, даже в небольших дозах значительно уменьшают головокружение и связанную с ним тошноту и рвоту. Их эффект при головокружении объясняется усилением тормозных влияний ГАМК на вестибулярную систему, но использование ограничивает риск формирования лекарственной зависимости, побочные эффекты (сонливость, увеличение риска падений, снижение памяти), а также замедление вестибулярной компенсации. Применяют лоразепам, который в низких дозах (например, 0,5 мг 2 раза в сутки) редко вызывает лекарственную зависимость и может использоваться сублингвально (в дозе

1 мг) при остром приступе головокружения. Диазепам (Реланиум, Седуксен), используемый как для снятия приступов головокружения (разжевать 1 таб. – 5 мг), так и для их профилактики (по ½-1 таб. 1-2 раза в день).

**7. Барбитураты:** Алкалоиды белладонны в комбинации с эрготамином и барбитуратами можно назначать для лечения головокружения у больных, страдающих мигренью. Однако выраженные побочные эффекты барбитуратов в виде развития привыкания и зависимости исключают применение данных препаратов для длительного лечения вестибулярной патологии.

**8. Кортикостероиды и диуретики:** При вестибулярном нейроните для купирования головокружения в первые трое суток заболевания используется метилпреднизолон (в начальной дозе 100 мг с последующим снижением дозы на 20 мг каждые трое суток). Фуросемид 40 мг при остром приступе, верошпирон 50 мг 2-3 раза в день на весь курс гормонотерапии.

**9. Вазоактивные и улучшающие гемореологические свойства средства:** пентоксифиллин, трентал, кавинтон, танакан, гинкго билоба и др.

Вышеприведенный обзор вестибулолитических средств однозначно свидетельствует, что применение подавляющего большинства препаратов ограничивается имеющимися у них побочными эффектами. Поэтому их применение возможно только для купирования приступа острой вестибулярной дисфункции или ситуационно, например, при укачивании.

Поэтому стало так актуальным применение препаратов мультимодального действия, которые следует выделить в отдельную группу:

**10. Комбинированные препараты** – препаратом с доказанным в мультицентровых рандомизированных исследованиях вестибулолитическим эффектом является Арлеверт® (Берлин-Хеми Аг/Менарини групп), появившийся в Казахстане в январе 2014 года. Данный препарат более 25 лет известен

за рубежом и является препаратом №1 от головокружения в Германии. Это единственный препарат против головокружения, содержащий два компонента: циннаризин и дименгидринат. Рассматривая фармакодинамику препарата, необходимо подчеркнуть, что Дименгидринат – хлортеофиллиновая соль дифенгидрамина – действует как антигистаминное средство с антихолинергической (М-холиноблокирующей) активностью, оказывая парасимпатолитическое действие и угнетая ЦНС. Воздействуя на хеморецепторную триггерную зону в области 4-го желудочка, данный препарат подавляет рвоту и головокружение, действуя, таким образом, преимущественно на центральную вестибулярную систему. Циннаризин же, благодаря своей способности блокировать кальциевые каналы, подавляет поступление кальция в вестибулярные сенсорные клетки, тем самым действуя как вестибулолитическое средство с преимущественным воздействием на периферическую вестибулярную систему. И циннаризин, и дименгидринат сами по себе являются известными средствами для лечения головокружения. По результатам клинических исследований комбинированное средство по своей эффективности превосходит каждый из этих препаратов по отдельности. Препарат может применяться при головокружении любого генеза (центральное, периферийное, комбинированное) за счет мультимодальных эффектов, обусловленных каждым из компонентов, в отличие от других препаратов. Два компонента оказывают синергический эффект, сочетая выраженный эффект против головокружения, и дополнительный противорвотный эффект, уменьшая вегетативные сопутствующие симптомы и показывая отличную переносимость, что доказано в многочисленных контролируемых исследованиях [18, 19, 20, 21] с оценкой эффективности и переносимости комбинированного препарата Арлеверт® при лечении центрального, периферийного или комбинированного



центрально-периферийного вестибулярного головокружения.

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации низких доз циннаризина и дименгидрината в лечении головокружения была подтверждена в исследовании Rytel J., с соавт., 2007. 246 пациентов в возрасте старше 30 лет с симптомами головокружения (центральное, периферическое, комбинированное) приняли участие в рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом и плацебо контролируемом, с параллельными группами, амбулаторном исследовании. Одна группа (n=61) получала Арлеверт® три раза в день, вторая группа (n=61) – циннаризин, 50 мг три раза в день, третья группа (n=64) – дименгидринат, 100 мг три раза в день и четвертая группа (n=60) – плацебо, три раза в день. Продолжительность исследования составила 4 недели. Эффективность терапии оценивалась пациентами с использованием визуальной аналоговой шкалы, состоящей из пяти пунктов. Арлеверт® оказался значительно эффективнее по сравнению с плацебо или обычно назначаемыми более высокими дозами циннаризина (50 мг) и дименгидрината (100 мг) ( $p < 0,001$ ). Результат исследования: 79,7% пациентов после 4 недель лечения оценили эффективность Арлеверта® как «очень сильное улучшение» или «сильное улучшение», по сравнению с 67,2%, 46,6% и 50,9% для циннаризина, дименгидрината и плацебо, соответственно.

В 2011 г. Hahn A., с соавт. сравнили фиксированную комбинацию циннаризина/дименгидрината с соответствующими монотерапиями для лечения головокружения в рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом мультицентровом исследовании (2 медицинских центра в Чешской Республике и один в Болгарии). Исследование было разработано с целью показать преимущество комбинированного препарата Арлеверт® в сравнении с активными субстанциями, взятыми по отдель-

ности. В исследовании принимали участие 182 пациента в возрасте  $\geq 30$  лет. Арлеверт® назначался 3 раза в день (n=61), Циннаризин 20 мг три раза в день (n=60), дименгидринат 40 мг 3 раза в день (n=61). Эффективность лечения оценивалась через 4 недели с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), состоящей из 5 пунктов. Арлеверт® доказал значительное превосходство над отдельными субстанциями в снижении средней оценки головокружения через 1 неделю ( $p < 0,001$ ) после лечения. Данное превосходство сохранялось после 4 недель терапии ( $p < 0,001$ ).

Эффективность и переносимость Арлеверта® по сравнению с бетагистином в лечении отогенного головокружения изучались в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании Cirek Z. и др., 2005 г. В данном исследовании принимал участие 61 пациент, из которых 30 получали Арлеверт® три раза в день, 31 – получали бетагистин 12 мг три раза в день. Продолжительность лечения составила 4 недели. Эффективность оценивалась по снижению средней оценки головокружения на основании 5 пунктов визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Арлеверт® оказался значительно превосходящим бетагистин в снижении средней оценки головокружения после первой ( $p = 0,002$ ) и 4 ( $p = 0,001$ ) недель лечения.

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации циннаризина и дименгидрината при лечении различных типов головокружения была подтверждена в пяти рандомизированных, двойных слепых, активно и плацебо контролируемых мультицентровых исследованиях, Schremer D. и др. 1999. Девять крупных Европейских клиник принимали участие в данной работе. В исследовании было задействовано 635 больных с головокружением (периферическим, центральным или комбинированным), которые получали терапию на протяжении 4-х недель. Все пациенты были разделены на 6 контрольных групп и

одну плацебо группу. Одна контрольная группа получала Арлеверт® три раза в день (n=196), две контрольных группы получали циннаризин три раза в день в дозировках 20 мг (n=60) и 50 мг, соответственно (n=98), две группы получали только дименгидринат три раза в день, 40 мг (n=59) и 100 мг (n=97), еще одна контрольная группа получала бетагистин в суточной дозе 36 мг, 12 мг три раза в сутки (n=40) и плацебо группа, пациенты которой получали плацебо таблетки трижды в день (n=51). После 4 недель лечения Арлеверт® привел к лучшим статистически значимым улучшениям симптомов головокружения, чем монотерапия его активными компонентами в той же дозировке ( $p = 0,021$  в случае с циннаризином 20 мг и  $p = 0,018$  в случае с дименгидринатом), или в дозировке в 2,5 раза выше ( $p < 0,001$  для циннаризина 50 мг и дименгидрината 100 мг). Арлеверт® также был значительно эффективнее бетагистина и плацебо ( $p < 0,001$  и  $p \leq 0,001$ ). Переносимость Арлеверта® была оценена как «хорошая» или «очень хорошая» 90,3% пациентов.

Анализ показал, что фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг, принимаемая три раза в день, эффективна и хорошо переносится при центральном, периферийном и при комбинированном центрально-периферийном головокружении. **Из-за значительно большей эффективности по сравнению с бетагистином или активными компонентами, принимаемыми по отдельности, а также по сравнению со стандартными курсами монотерапии с применением циннаризина 50, дименгидрината 100 и бетагистина, АРЛЕВЕРТ® в фиксированной комбинации можно рассматривать как наиболее удачное лечение головокружения, с очень хорошей переносимостью с низкой частотой нежелательных явлений.**

Список литературы  
находится в редакции

# Арлеверт®

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и фармацев-  
тической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 19.02.2013 г. №191

## Торговое название

Арлеверт®

## Международное непатенто- ванное название

Нет

## Лекарственная форма

Таблетки

## Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: циннаризина 20 мг,  
дименгидрината 40 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, тальк, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат\*\*, кроскармеллозы натрия соль, вода очищенная\*\*\*.

\*\* – вещество растительного происхождения

\*\*\* – удаляется в процессе производства

## Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до бледно-желтого цвета, с надписью «А» на одной стороне.

## Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Средства для устранения головокружения. Циннаризин в комбинации с другими препаратами.

Код АТХ N07CA52.

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

Всасывание и распределение:

После приема внутрь из дименгидрината быстро высвобождается дифенгидрамин. Дифенгидрамин и циннаризин быстро всасы-

ваются в желудочно-кишечном тракте. У человека максимальные концентрации циннаризина и дифенгидрамина в плазме ( $C_{\text{макс}}$ ) достигаются в течение 2-4 ч. Периоды полувыведения обоих веществ из плазмы составляют от 4 до 5 ч (вне зависимости от того, применяются они в отдельности или в составе комбинированного средства).

### Метаболизм:

Циннаризин и дифенгидрамин интенсивно метаболизируются в печени. Циннаризин метаболизируется за счет реакций гидроксирования цикла, которые частично катализируются изоферментом IID6 цитохрома, и реакций N-деалкилирования, в отношении которых изоферменты цитохрома проявляют низкую избирательность. Основным путем метаболизма дифенгидрамина – последовательное N-деметилирование третичного амина. Исследования *in vitro* на микросомальных фракциях из печени человека показывают, что эти реакции протекают при участии разных изоферментов цитохрома, в том числе изофермента IID6.

### Выведение:

Циннаризин выводится, главным образом, с калом (на 40-60%) и в меньшей степени – с мочой (в основном, в виде метаболитов, конъюгированных с глюкуроновой кислотой). Дифенгидрамин выводится, главным образом, с мочой и, в основном, в виде метаболитов; основным метаболитом (40-60%) является дезаминированное производное – дифенилметоксиуксусная кислота.

### Фармакодинамика

Дименгидринат, хлортеофиллиновая соль дифенгидрамина, действует как антигистаминное средство с антихолинергической (M-холиноблокирующей) активностью, которое оказывает парасимпатолитическое действие и угнетает ЦНС. Воздействуя на хеморецепторную триггерную зону в области 4-го желудочка, данный препарат подавляет рвоту и головокружение. Таким образом, дименгидринат действует, главным образом, на центральную вестибулярную систему.

Циннаризин, благодаря своей способности блокировать кальциевые каналы, подавляет поступление кальция в вестибулярные сенсорные клетки, тем самым, действуя как вестибулолитическое средство. Таким образом, циннаризин воздействует, главным образом, на периферическую вестибулярную систему.

И циннаризин, и дименгидринат являются известными средствами для лечения головокружения. По результатам клинических исследований комбинированное средство по своей эффективности превосходит каждый из этих препаратов по отдельности.

В качестве средства, предотвращающего укачивание, данный препарат изучен не был.

## Показания к применению

- симптоматическое лечение головокружения различного генеза.

## Способ применения и дозы

**Взрослые:** по одной таблетке 3 раза в сутки, принимать после еды, запивая небольшим количеством жидкости, не разжевывая.

В целом, продолжительность применения препарата не должна превышать 4 недель. Решение о более длительном лечении должен принимать врач.

**Дети и подростки в возрасте до 18 лет:** у детей и подростков младше 18 лет Арлеверт® применять не рекомендуется, поскольку данные по применению препарата Арлеверт® в данной возрастной группе отсутствуют.

**Пациенты пожилого возраста:** применяется та же доза, что и для взрослых.

### При дисфункции почек:

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести Арлеверт® следует применять с осторожностью. У пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 25$  мл/мин (тяжелые нарушения функции почек) Арлеверт® применять не следует.

### При нарушении функции печени:

У пациентов с нарушениями функции печени исследования эффективности и безопасности Арлеверта® не проводились. При нарушениях функции печени тяжелой степени Арлеверт® применять не следует.

## Побочные действия

К числу наиболее частых побочных действий относятся спутанность сознания (включая сонливость, ощущение усталости, утомляемость, оглушенность), которая отмечалась примерно у 8% участников клинических испытаний, и сухость во рту, которая отмечалась, приблизительно, у 5% участников. Обычно эти реакции протекают в легкой форме и прекращаются в течение нескольких дней даже на фоне продолжающегося лечения. Данные по частоте побочных действий, возникавших на фоне применения препарата Арлеверт® в клинических испытаниях и в последующих спонтанных сообщениях, приведены ниже:

Часто  $>1/100, <1/10$

- сонливость, головная боль

- сухость во рту, боль в животе

Иногда  $>1/1000, <1/100$

- парестезия, амнезия, шум в ушах, тремор, нервозность, судороги

- диспепсия, тошнота, диарея

- потливость, сыпь

Редко  $>1/10000, <1/1000$

- аллергические реакции (например, кожные реакции)

- нарушения зрения

- фотосенсибилизация



- затруднения в начале мочеиспускания

Очень редко <1/10000

- лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия

Кроме того, с применением дименгидрината и циннаризина связаны следующие неблагоприятные реакции:

**Дименгидринат:** парадоксальная возбудимость (в особенности у детей), усугубление уже имеющейся закрытоугольной глаукомы, обратимый агранулоцитоз.

**Циннаризин:** запор, увеличение массы тела, чувство стеснения в груди, холестатическая желтуха, экстрапирамидные нарушения, кожные реакции по типу красной волчанки, плоский лишай.

## Противопоказания

- нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина  $\leq 25$  мл/мин)
- нарушениями функции печени тяжелой степени
- повышенная чувствительность к активным веществам, дифенгидрамину или другим антигистаминным средствам сходной структуры, либо на любой из вспомогательных компонентов препарата
- пациенты с закрытоугольной глаукомой, судорогами, подозрением на повышенное внутричерепное давление, а также пациенты, страдающие алкоголизмом и задержкой мочи, вызванной нарушениями со стороны мочеиспускательного канала и простаты.

## Лекарственные взаимодействия

Антихолинергическая и седативная эффективность препарата Арлеверта<sup>®</sup> может усиливаться на фоне применения ингибиторов моноаминоксидазы. Действие препарата Арлеверта<sup>®</sup> может быть усилено прокарбазином. Как и другие антигистаминные средства, Арлеверт<sup>®</sup> может усиливать седативную эффективность препаратов, угнетающих ЦНС, в частности алкоголя, барбитуратов, наркотических анальгетиков и транквилизаторов. Пациентов следует предупреждать о том, чтобы они в период лечения Арлевертом<sup>®</sup> не употребляли алкогольных напитков. Арлеверт<sup>®</sup> также может усиливать воздействие гипотензивных средств, эфедрина и антихолинергических средств, в частности атропина и трициклических антидепрессантов.

Арлеверт<sup>®</sup> может маскировать проявления ототоксического действия антибиотиков-аминогликозидов и реакцию кожи на кожные аллергические пробы.

Следует избегать одновременного применения Арлеверта<sup>®</sup> с препаратами, удлиняющих интервал QT на ЭКГ (например, антиаритмических средств классов Ia и III).

Информация о возможном фармакокинетическом взаимодействии циннаризина и дифенгидрамина с другими лекарственными средствами отсутствует в достаточном объеме. Дифенгидрамин подавляет метаболические процессы, опосредованные изоферментом IIIB цитохрома, поэтому при применении Арлеверта<sup>®</sup> в комбинации с субстратами этого фермента (в особенности, обладающими узким терапевтическим диапазоном) рекомендуется соблюдать осторожность.

## Особые указания

Арлеверт<sup>®</sup> не вызывает значительного снижения артериального давления, однако у пациентов с пониженным артериальным давлением его следует применять с осторожностью.

Чтобы свести к минимуму раздражение слизистой желудка, Арлеверт<sup>®</sup> следует применять после еды.

Арлеверт<sup>®</sup> следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями или состояниями, которые могут усугубиться на фоне применения антихолинергических средств, например, у пациентов с повышенным внутриглазным давлением, непроходимостью привратника желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертрофией простаты, артериальной гипертензией, тиреотоксикозом или ишемической болезнью сердца тяжелой степени.

Арлеверт<sup>®</sup> следует с осторожностью применять у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Применение в период беременности и лактации**

**Беременность:**

Степень безопасности препарата Арлеверт<sup>®</sup> у беременных женщин не установлена. Для оценки влияния препарата на беременность, развитие эмбриона и плода, а также постнатальное развитие, одних только испытаний на животных недостаточно. Риск тератогенного действия каждого из компонентов в отдельности (дименгидрината/ дифенгидрамина и циннаризина) невелик. В испытаниях на животных тератогенного действия выявлено не было.

Дименгидринат может оказывать стимулирующий эффект на мускулатуру матки и сокращать продолжительность родов. По этой причине Арлеверт<sup>®</sup> не следует применять во время беременности.

**Лактация:**

Дименгидринат и циннаризин переходят в молоко матери. По этой причине Арлеверт<sup>®</sup> не следует применять у женщин, кормящих грудью.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами**

Арлеверт<sup>®</sup> может вызывать сонливость, особенно на начальном этапе лечения. В подобных случаях пациенты не должны управлять транспортными средствами или обслуживать механизмы.

## Передозировка

**Симптомы:** сонливость, головокружение и атаксия в сочетании с такими проявлениями антихолинергического действия, как сухость во рту, покраснение лица, расширение зрачков, тахикардия, лихорадка, головная боль и задержка мочи. Могут возникать и такие осложнения, как судороги, галлюцинации, возбуждение, угнетение дыхания, артериальная гипертензия, тремор и кома (в особенности, в случае тяжелой передозировки).

**Лечение:** при угнетении дыхания или острой недостаточности кровообращения пациенту следует назначить поддерживающую терапию. Рекомендуется промыть желудок изотоническим раствором натрия хлорида. Следует внимательно следить за температурой тела, поскольку интоксикация антигистаминными средствами может вызывать лихорадку (в особенности у детей).

При схваткообразных болях можно назначить барбитураты короткого действия, однако применять их следует с осторожностью. В случае выраженного антихолинергического действия

на ЦНС следует провести пробу с физостигмином, а затем назначить физостигмин путем медленной внутривенной инфузии (либо, при необходимости, путем внутримышечной инъекции) в дозе 0,03 мг/кг массы тела (максимальная доза для взрослых – 2 мг; максимальная доза для детей – 0,5 мг).

Дименгидринат можно удалять из крови посредством гемодиализа, однако такой способ лечения при передозировке считается неприемлемым. Удалить из крови необходимое количество препарата можно посредством гемоперфузии с использованием активированного угля. Данные по удалению циннаризина с помощью гемодиализа отсутствуют.

## Форма выпуска и упаковка

По 15, 20 или 25 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 (20 таблеток в контурной ячейковой упаковке), 30 (2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток), 50 (2 контурные ячейковые упаковки по 25 таблеток) или 100 (4 контурные ячейковые упаковки по 25 таблеток) таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

3 года. Не использовать после истечения срока годности!

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Хенниг Арцнаймитель ГмБХ & Ко КГ  
65438 Флёрсхайм-на-Майне, Германия

## Владелец регистрационного удостоверения

Менарини Интернашнл  
Оперейшнз Люксембург С.А.  
1611 Люксембург

## Уполномоченный представитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП)  
12489 Берлин, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара):**

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК  
Номер телефона:

+7 727 2446183, 2446185

Номер факса: +7 727 2446180

Адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
МЕНАРИНИ

# Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин



Акарачкова Е.С., Шавловская О.А.,  
Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконь И.В.  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

**Физиологический ответ на стресс – это универсальная форма общего адаптационного синдрома. В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс<sup>1</sup>, модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу [1]. Нарушение вегетативного и гормонального баланса в условиях длительного влияния эмоциональных факторов, отрицательный характер стресса приводят к развитию негативных психологических и соматических последствий стресса [2].**

В последние годы активно обсуждается роль  $Mg^{2+}$  в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при этом его дефицит приводит к увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению уровня АКТГ плазмы, что индуцирует развитие патологической тревоги при стрессе и клинически проявляется тревожным поведением и спектром соматовегетативных симптомов, таких как повышенная раздражительность, нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Эти проявления объясняются тем, что ионы  $Mg^{2+}$  являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов (рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат), возбуждаемых при стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в том числе и в результате гипоксии и

ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ . Установлено, что на фоне терапии транквилизаторами и антидепрессантами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [3]. В ряде российских исследований также было продемонстрировано, что тревожные расстройства и вегетативная дисфункция ассоциированы с дефицитом магния [4].

Магний наряду с  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  относится к эссенциальным микроэлементам, определяющим жизнедеятельность организма в целом. Процессы синтеза энергии в митохондриях, формирования и выделения всех известных нейротрансмиттеров и нейропептидов, в том числе и медиаторов воспаления (субстанция Р и оксид азота – NO) контролируются соотношением  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ . Клеточный дефицит  $Mg^{2+}$  приводит к активации

неспецифического кальций-зависимого воспалительного каскада независимо от патологического процесса. Это универсальный запускающий патогенетический механизм при болевых синдромах, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, остеопорозе и др. [5, 6]. Интересными оказались исследования, продемонстрировавшие связь дефицита магния, возраста, старения и риска развития соматических заболеваний. Показано, что присутствие достаточного количества  $Mg^{2+}$  в организме является критическим фактором для нормального клеточного гомеостаза [7], что позволяет включать магнийсодержащие препараты в базовую терапию любого патологического процесса для модификации клеточного метаболизма.

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания кле-

<sup>1</sup> В основе аллостерического процесса лежит регуляция по принципу обратной связи.



точного старения [8]. Установлено, что активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магнийзависима. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного  $Mg^{2+}$ . На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломер, нарушению синтеза белка и функции митохондрий, и как следствие – старению и смерти клетки [9].

Все это в целом определяет актуальность изучения влияния уровня  $Mg^{2+}$  на процессы адаптации у людей в разные возрастные периоды.

Целью настоящего исследования явилось выявление дефицита магния у женщин, пребывающих в состоянии хронического стресса, а также разработка рекомендаций по профилактике и коррекции выявленных нарушений.

## Материал и методы

### Место и время проведения исследования

Работа выполнена в лаборатории патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проходило на базе Лечебно-оздоровительного центра МИД УД РФ, в период с октября 2010 г. по март 2011 г.

### Характеристика исследования

Открытое, нерандомизированное, проспективное.

### Участники исследования

В исследование вошли 100 женщин в возрасте от 24 до 51 года, испытывающих хронический эмоциональный стресс и предъявляющих полисистемные соматовегетативные жалобы в сочетании с эмоциональной лабильностью.

В исследование не включали женщин, имеющих текущее органическое неврологическое заболевание, острые или хронические

соматические заболевания в стадии обострения, актуальное эндогенное психическое заболевание, а также реактивную депрессию по данным заключения врача-психиатра, принимающих психотропные препараты в течение 14 дней, предшествующих исследованию, а также беременных и лактирующих женщин.

### Методы обследования

Клинико-неврологическое обследование (общеклинический и неврологический осмотры, рутинное параклиническое и инструментальное обследование, которое включало общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, электроэнцефалографическое исследование).

Анкетное тестирование: оценка уровня тревожности – тест Спилбергера (адаптированный Ю.Л. Ханиным) [10], уровня психосоциального стресса – Шкала жизненных событий Холмса-Рея [11], опросник для выявления признаков вегетативных изменений [12], опросник качества жизни SF-36 с оценкой интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья [13].

Исследование содержания магния в биопсийном материале (волосы) проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии с атомизацией в пламени на приборе «Квант-АФА» (Россия), нормы содержания магния 34–200 мкг/кг [14].

Спектральный анализ вариабельности ритма сердца в покое (состоянии расслабленного бодрствования) и последующей активной ортостатической пробы в течение 5 минут. В спектре, полученном при анализе коротких 5-минутных записей R-R интервалов, оценивали общую мощность спектра ( $ms^2$ ), относительную дисперсию (процентный вклад колебаний в общую вариабельность ритма сердца, принимаемую за 100%) трех главных спектральных компонентов волновой структуры сердечного ритма (VLF, %; LF, %; HF, %), а также индекс симпато-парасимпатических отношений LF/HF [15, 16].

## Медикаментозное вмешательство

Терапия магнийсодержащими препаратами по схеме: питьевой раствор пидолата магния в дозе 1 ампула во время еды 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем прием внутрь цитрата магния в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 6 недель. Общая продолжительность терапии 8 недель.

### Статистический анализ

Проводился с помощью пакета программ STATISTICA v.6.0 for Windows, количественные данные представлены в формате  $M \pm$  стандартное отклонение. Сравнение двух независимых выборок количественных показателей проводилось с помощью U критерия Манна-Уитни, сравнение групп по качественному бинарному признаку – критерия  $\chi^2$ , по точному критерию Фишера в случае, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы меньше или равна 5, по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса; оценка динамики лечения – по критерию Вилкоксона. Для выявления и оценки взаимосвязей показателей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты

### Характеристика участников исследования

Всего обследовано 100 женщин в возрасте от 20 до 51 года, средний возраст составил  $37,3 \pm 4,4$  года. Большинство пациенток предъявляли жалобы на: раздражительность (89%), повышенную утомляемость (84%), нарушения сна (88%), повышенную потливость при волнении (52%), ухудшение самочувствия при смене погоды (55%), ощущения частого сердцебиения и перебоев в работе сердца (52%), головные боли по типу напряжения (72%), склонность к запорам (62%), у половины имели место жалобы на учащенное дыхание и «чувство нехватки воздуха» при волнении (50%).

При исследовании биопсийного материала (волос) пациен-

ток было выявлено, что дефицит магния имел место у 60%, так как средний уровень содержания магния составил  $30,7 \pm 6,6$  (у здоровых лиц нижняя граница нормы содержания магния в волосах составляет 34 мг/кг [5]). Корреляционный анализ показателей уровня магния и возраста выявил достоверную отрицательную связь ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,039$ ). Этот факт в сочетании с известными данными о возраст-зависимой динамике кардиовегетативной регуляции до и после 40 лет [15, 16] послужили основанием для выделения двух групп пациенток: в первую вошли пациентки моложе 40 лет ( $n=60$ , средний возраст  $28,6 \pm 5,4$  лет), во вторую – старше 40

лет ( $n=40$ , средний возраст  $47,3 \pm 2,9$  лет). Дальнейший анализ проводился с учетом возраста пациенток.

Сравнительный анализ показал, что женщины обеих групп предъявляли сходные жалобы (табл. 1). Однако у женщин моложе 40 лет достоверно чаще встречались жалобы на повышенную потливость и головные боли по типу напряжения. Женщины старше 40 лет достоверно чаще отмечали нарушения сна, а также дискомфорт со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Дефицит магния выявлялся одинаково часто у пациенток разных возрастных групп, достовер-

ных различий между группами по средним показателям содержания  $Mg^{2+}$  в волосах пациенток не выявлено.

У пациенток обеих групп выявлен повышенный уровень стресса, однако в группе женщин моложе 40 лет он был значительно более выражен по сравнению с более старшим возрастом. При этом стоит отметить, что по уровню вегетативной дисфункции и тревоги группы не различались, выраженность последней была умеренной.

Вегетативная регуляция была изменена в обеих группах (табл. 2), что проявлялась в виде угнетения сегментарных механизмов регуляции, особенно парасимпатического зве-

Таблица 1. Динамика клинических показателей и уровня магния при проведении терапии магнийсодержащими препаратами у пациенток разных возрастных групп

Показатели	Группа 1 молоче 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст, годы	28,6±5,4		47,3±2,9*	
Жалобы				
Повышенная раздражительность, абс. (%)	54 (90)	12 (20)**	35 (88)	5 (13)**
Повышенная утомляемость, снижение работоспособности, абс. (%)	48 (80)	6 (10)**	36 (90)	4 (10)**
Нарушения сна, абс. (%)	48 (80)	12 (20)**	40 (100)*	5 (13)**
Повышенная потливость, абс. (%)	36 (60)	24 (40)**	16 (40)*	20 (50)
Ухудшение самочувствия при смене погоды, абс. (%)	30 (50)	6 (10)**	25 (63)	10 (25)**
Учащенное дыхание, чувство «нехватки» воздуха, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	20 (50)	4 (10)**
Ощущения частого «сердцебиения», перебоев в работе сердца, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	16 (40)*,**
Головные боли по типу напряжения, абс. (%)	48 (80)	24 (40)**	24 (60)*	8 (20)*,**
Склонность к запорам, абс. (%)	30 (50)	12 (20)**	32 (80)*	20 (50)*,**
Психосоциальный стресс, баллы (норма до 80 баллов)	160±84	–	102±38*	–
Вегетативный опросник, баллы (норма до 15 баллов)	34,5±14,4	13,4±6,1**	36,9±8,1	14,8±8,3**
Тревога, баллы (норма до 40 баллов)	41,6±13,2	37,3±11	40,5±7,1	36,5±13,4
Mg2+, мкг/кг (норма от 34 мкг/кг)	31,0±7,2	38,8±6,3**	30,3±5,8	39,3±4,6**
Дефицит Mg2+, абс. (%)	36 (60%)	11 (18%)**	25 (63%)	5 (13%)**

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p < 0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет, \*\* – с показателями до лечения.



Таблица 2. Показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца в покое, при активной ортостатической пробе и их изменение при проведении терапии у женщин разного возраста

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в покое				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup> (норма 3974±2332 мс <sup>2</sup> )	1953±1034	2122±1904**	895±693*	1402±1020*,**
VLF, % (норма 20–30%)	46	43	57*	61*
LF, % (норма 20–30%)	37	31	30	22
HF, % (норма 40–60%)	17	26	13	17
LF/HF, усл.ед. (норма до 2,0 усл.ед.)	2,8±1,8	1,6±1,2**	2,8±1,2	1,3±0,9**
Показатели спектрального анализа вариабельности сердца в активной ортопробе				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup> (норма 2000±1489 мс <sup>2</sup> )	1098±1113***	1045±486***	752±613	1105±674
VLF, % (норма 20–30%)	50	47	56	54
LF, % (норма 50–60%)	40	43***	32	36***
HF, % (норма 10–20%)	10	10***	12	10
LF/HF, усл.ед. (3–6 усл.ед.)	4,2±3,5***	3,7±2,9***	3,7±2,1***	3,3±4,1***

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p<0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет. \*\* – с показателями до лечения, \*\*\* – показателей в ортопробе по сравнению с исследованием в положении лежа внутри группы.

на (HF, %), и преобладании надсегментарных эрготропных влияний (VLF, %) на фоне редуцированной общей мощности спектра. Изменения были более выраженными у лиц старшей возрастной группы.

Моделирование острого стресса (активная ортостатическая проба) у женщин моложе 40 лет характеризовалось отсутствием сегментарных симпатических изменений, имело место только косвенное повышение симпатических влияний (снижение общей мощности спектра), на фоне снижения парасимпатических влияний (HF, %) возрастал индекс LF/HF. В группе женщин старше 40 лет, напротив, достоверных изменений не выявлено.

Анализ показателей качества жизни (по опроснику SF-36) показал, что физический компонент качества жизни был достоверно ниже в старшей возрастной группе по сравнению с более молодыми женщинами. По уровню психического компонента здоровья группы не различались.

Корреляционный анализ выявил наличие связей показателя со-

держания магния в волосах с возрастом ( $r=-0,64$ ;  $p=0,039$ ), уровнем вегетативной дисфункции ( $r=0,54$ ;  $p=0,002$ ), индексом LF/HF ( $r=0,39$ ;  $p=0,046$ ), физическим компонентом здоровья ( $r=0,51$ ;  $p=0,028$ ) и психическим компонентом здоровья ( $r=0,48$ ;  $p=0,005$ ).

Таким образом, у пациенток обеих групп с установленным дефицитом магния имело место состояние неудовлетворительной адаптации в виде ригидности сегментарных вегетативных влияний при предъявлении нагрузочного ортостатического теста. Особенно это было выражено у пациенток старше 40 лет, что проявлялось в частоте жалоб, выраженности вегетативной дисрегуляции, высоком уровне стресса и низком качестве жизни, особенно его физического компонента. Все это требовало коррекции дефицита магния и сопряженных с ним соматовеgetативных изменений.

При проведении курсового лечения имело место достоверное повышение уровня магния в обеих группах, при этом достоверных

различий между группами не выявлено, также отмечено достоверное уменьшение числа больных с дефицитом магния (табл. 1).

Наблюдалась положительная динамика клинических проявлений (табл. 1): у пациенток обеих групп достоверно уменьшилась частота жалоб на повышенную раздражительность, утомляемость, потливость, нарушения сна, женщины стали лучше переносить смену погодных условий, значительно реже беспокоили «чувство нехватки воздуха» и учащенное дыхание. Отмечено также достоверное уменьшение частоты жалоб на головные боли, при сохранении их у 40% женщин моложе 40 лет и у 20% среди женщин старше 40 лет ( $p<0,05$ ). В то же время у женщин старше 40 лет частота жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта снизилась, но все же оставалась выше, чем у молодых женщин (40% и 50% против 20% и 20% соответственно,  $p<0,05$ ). В обеих группах достоверно снизилась выражен-

ность вегетативной дисфункции по «Вопроснику для выявления признаков вегетативной дисфункции» и тревожности по «Тесту Спилбергера», показатели которых не различались как между группами, так и от показателей нормы.

У пациенток моложе 40 лет терапия магнийсодержащими препаратами способствовала нормализации вегетативного тонуса (табл. 2) с усилением парасимпатических влияний в покое и активацией сегментарных симпатических влияний при предъявлении острого стресса (хотя и избыточной, что требует корректировки путем тренировки вегетативной нервной системы и повышения адаптационных возможностей). В группе женщин старше 40 лет также имела место положительная динамика от лечения в виде: нарастания парасимпатикотонии в покое, уменьшения ригидности регуляции сердечного ритма при ортостазе, преобладания сегментарных влияний. Все эти изменения нашли отражение в улучшении показателей физического и психического компонентов здоровья исследуемых групп женщин (табл. 3).

### Обсуждение

Систематическая неудовлетворенность результатами социальной деятельности, неуверенность и безысходность в решении поставленных задач, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто и длительно пребывает в состоянии стресса, испытывает отсутствие душевного покоя

и эмоционального равновесия, проявляющиеся сниженной стрессоустойчивостью и нарушениями адаптации к любым изменениям внешней и внутренней среды. Дефицит магния может наблюдаться у женщин, живущих в состоянии повышенной нервной, физической и эмоциональной напряженности и проявляется в психическом выгорании [17]. Выгорание, в свою очередь, можно приравнять к дистрессу (тревога, депрессия, враждебность, гнев) в его крайнем проявлении и к третьей стадии общего синдрома адаптации – стадии истощения. Выгорание – не просто результат стресса, а следствие неуправляемого стресса. К его основным симптомам относятся: 1. усталость, утомление, истощение после активной профессиональной деятельности; 2. психосоматические проблемы (колебания артериального давления, головные боли, заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, неврологические расстройства, бессонница и другие проявления психовегетативного синдрома); 3. отрицательная настроенность к выполняемой деятельности; 4. агрессивные тенденции (гнев и раздражительность по отношению к коллегам); 5. функциональное, негативное отношение к себе; 6. тревожные состояния, пессимистическая настроенность. В последние годы в литературе имеются указания на способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу [5, 14]. В связи с этим применение магнийсодержащих препаратов открывает новые перспективы метаболической терапии у пациентов с нарушением

адаптационных возможностей и синдрома вегетативной дистонии в условиях хронического стресса [17, 18].

В проведенном исследовании дефицит магния, выявленный у большинства пациенток в состоянии хронического стресса, сопровождался симптомами дезадаптации. Однако современные зарубежные и российские исследования свидетельствуют о негативном влиянии как дефицита магния, так и низкого его содержания [3, 14]. Это позволило предположить, что у меньшей части пациенток наличие клинических проявлений стресса при отсутствии дефицита магния в абсолютных величинах может свидетельствовать об истощении механизмов адаптации на фоне субкомпенсированного дефицита микроэлемента.

В данных условиях в качестве профилактического и терапевтического средства возможно применение комбинированных форм биоорганических солей магния (пидолата и цитрата) с пиридоксином, определенное соотношение которых повышает взаимную биодоступность и приводит к стабилизации клеточных мембран, способствует накоплению АТФ в нервных клетках, активизации энергетического, пластического и электролитного видов обмена, приводя к редукции клинических проявлений нарушенной адаптации при стрессе [5, 17].

Известно, что пидолат магния в сочетании с пиридоксином (Магне В6 питьевой раствор) быстрее всего повышает уровень магния в крови, а цитрат магния является наиболее предпочтительной биоорганической солью, биоус-

Таблица 3. Показатели качества жизни (SF 36) у женщин разного возраста и их изменения под влиянием терапии

Показатели	Группа 1 моложе 40 лет (n=60)		Группа 2 старше 40 лет (n=40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физический компонент здоровья, баллы	42,1±6,8	52,6±4,2**	36,5±5,6*	49,3±6,8**
Психический компонент здоровья, баллы	29,6±8,3	52,4±7,4**	28,2±5,4	48,8±6,7**

**Примечание.** Наличие достоверного различия ( $p < 0,05$ ) \* – с показателями женщин моложе 40 лет, \*\* – с показателями до лечения.





## **МАГНЕ В<sub>6</sub> ПРЕМИУМ** Управляй эмоциями!

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна, признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца), мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. **Взрослые:** 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. **Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг):** 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), одновременный прием с леводопой.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача. Каждый компонент магний или витамин В6 индивидуально считается совместимым с лактацией.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.



www.sanofi.kz

ТОО «Санofi-авантис Казахстан»  
050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 Б  
Тел: 8 (727) 244 50 96  
Факс: 8 (727) 258 25 96

PK-PC-S-No04275 от 22.07.2011

Разрешение №КЗ07VBV00000056 от 28.02.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

воение которой повышается на 40–50% в присутствии пиридоксина (Магне В6 форте), что является оптимальным при длительном применении. Высокая биоусвояемость – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов, включая участие цитрата как центрального субстрата цикла Кребса («цитратного цикла»), взаимодействие с белками-транспортёрами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния. Хорошая биодоступность цитрата магния способствует нормализации баланса водной и минеральной фракции мочи, а также уменьшению в ней кристаллообразования, а высокая растворимость и слабощелоч-

ная реакция приводят к ощелачиванию крови и, как следствие, – мочи, суставной и других жидкостей организма, нормализуют кислотно-щелочное равновесие, тем самым предотвращая камнеобразование в почках, желчевыводящих протоках, слюнных железах и т.д. В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению  $Mg^{2+}$  при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния [5, 18].

Используя опыт предыдущих исследователей [5, 17], была выбрана оригинальная схема, при которой на первом этапе в течение 2 недель пациентки получали Магне В6 питьевой раствор, а в последующие 6 недель терапии – Магне В6 форте. Результатом проведенного нами лечения явилось улучшение

клинического состояния пациенток, улучшение качества жизни и нормализация вегетативной дисфункции, что свидетельствует о повышении приспособительных (адаптационных) возможностей и возвращении организму нарушенного равновесия со средой.

### Заключение

Проведенное исследование позволило выявить связь между дефицитом магния и другими клиническими проявлениями дезадаптации у пациенток разных возрастных групп, пребывающих в состоянии хронического стресса, и предположить, что: 1. уровень магния и его дефицит в организме влияет на формирование клинко-физиологических проявлений дезадаптации; 2. восполнение магниевых дефицита у пациенток в любом возрасте оказывает положительный эффект на состояние нервной и сердечно-сосудистой системы, которая в свою очередь является индикатором функциональных резервов организма.

### Список литературы

1. McEwen B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: A Hostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Ann NY Acad Sci. 2004; 1032: 1–7.
2. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. Eur J Intern Med. 2012; 23(4): 295–301.
3. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. Neuropharmacology. 2012; 62(1): 304–12.
4. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 48 с.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. Трудный пациент. 2010; 8: 35–8.
6. Rosanoff A., Weaver C.M., Rude R.K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev. 2012; 70(3): 153–64.
7. Barbagallo M., Dominguez L.J. Magnesium and aging. Curr Pharm Des. 2010; 16(7): 832–9.
8. Zhang M.L., Tong X.J., Fu X.H. et al. Yeast telomerase subunit Est1p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation. Nat Struct Mol Biol. 2010; 17(2): 202–9.
9. Rowe W.J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life Clin Interv Aging. 2012; 7: 51–4.
10. Ханин Л.Ю. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л., 1976. 40 с.
11. Лихтерман Л.Б. Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1985. 158 с.
12. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 1998. 752 с.
13. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992; 30: 473–483 [Рус. версия SF-36 / МЦИКЖ, СПб; 1998]
14. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. Обучающие программы ЮНЕСКО. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
15. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. ГМА, 2002: 290 с.
16. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use Circulation. 1996; 93(5): 1043–65.
17. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(5): 56–9.
18. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.М. Сперанского. 2011; 6: 30–34.

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы женского здоровья», №3, том 8, 2013, стр. 52–59



# Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий

## Результаты исследования ROCKET AF



**Парфенов В.А.,** Вербицкая С.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Представлены данные по профилактике ишемического инсульта (ИИ) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (ФП). Анализируются возможности антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ИИ при ФП – использование антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов: ингибиторов Ха-фактора свертывания крови ривароксабана и апиксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Изложены результаты субанализа исследования ROCKET AF, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА. Отмечается, что широкое использование в клинической практике пероральных антикоагулянтов при ФП может привести к существенному снижению заболеваемости ИИ и смертности от него в нашей стране.

Вторичная профилактика ИИ – профилактика инсульта у больных, перенесших ИИ или ТИА – одна из актуальных проблем современной неврологии [1–3]. Стратегия ведения пациентов представлена в международных рекомендациях по вторичной профилактике ИИ [4–6]. Профилактика должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводиться в течение всей оставшейся жизни. Примерно в 10% случаев ИИ или ТИА вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы ФП; в последние годы активно изучаются возможности профилактики ИИ при ФП, разработаны отечественные рекомендации по профилактике ИИ и системной эмболии при ФП [7].

### Нелекарственные методы предупреждения ИИ

Нелекарственные методы включают отказ от курения и уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем.

Регулярная физическая активность рекомендуется пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. Целесообразно достижение физической активности, которая была до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она была низкой. Если вследствие двигательных нарушений пациент не может передвигаться после инсульта, рекомендуется регулярный комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (врача физиотерапевта, специалиста по лечебной гимнастике).

Рациональное питание рекомендуется пациенту, перенесшему ИИ или ТИА; целесообразно использование в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточного веса возможно путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности.

### Антигипертензивная терапия

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно одну треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения АД [4, 5]. У пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечение антигипертензивными средствами приводит к

достоверному снижению повторного инсульта (на 24%), инфаркта миокарда (на 21%) и тенденции к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Снижение частоты инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но оно не обнаружено при применении бета-адреноблокаторов [4–6]. Целевой уровень артериального давления (АД), которого следует добиться в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, в среднем целесообразно снижение на 10/5 мм рт.ст., при этом не рекомендуется снижение АД ниже 120/80 мм рт.ст.

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, диуретики рассматриваются как эффективные средства вторичной профилактики ишемического инсульта [6].

У пациентов с ФП поддержание нормального АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, потому что снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов [2, 3].

### Статины

Назначение статинов пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, показано в тех случаях, когда имеются сочетанные ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [4–6]. Аторвастатин (липримар) используется по 20–40 мг/сут., симвастатин (зокор) – по 20–40 мг/сут., чтобы достичь существенного снижения холестерина ЛПНП до 2,5 ммоль/л и ниже.

### Антикоагулянтная терапия

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, рекомендуются антагонист витамина К варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатран [7]. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, рекомендуются антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловая кислота (аспирин), клопидогрел, тиклопидин, агренокс (комбинация ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола).

В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина над плацебо и аспирином в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [4–6]. Мета-анализ, включивший более 28 тыс. больных с ФП, показал, что варфарин приводит к снижению относительного риска инсульта на 64% в сравнении с плацебо, аспирин – к снижению только на 22% [8].

Вопрос о сроках назначения антикоагулянтов не изучен в достаточной степени. Целесообразно их назначать сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента ИИ, однако в случае неконтролируемой артериальной гипертензии или больших размеров инфаркта (с его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним. В настоящее время нет исследований, которые показали бы преимущество раннего (в первые дни с момента ИИ) назначения антикоагулянтов. Некоторые авторы предлагают новые пероральные антикоагулянты назначать сразу после ТИА, на 3-й день после малого инсульта, на 6-й день среднего по объему инфаркта мозга и через 14–21 день большого инфаркта мозга [9].

Варфарин (антагонист витамина К) рекомендуется для вторичной профилактики ИИ как пациентам с неклапанной ФП, так и с внутрижелудочковым тромбом, искусствен-

ным клапаном сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг в сутки) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне ФП, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений [4–6].

В течение последних 5 лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана [10], ривароксабана [11], апиксабана [12], эдоксабана [13]. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного ИИ и других артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [10–13]. На основании результатов этих исследований в большинстве стран мира, включая нашу страну, при неклапанной ФП были рекомендованы к применению дабигатран (прадакса) по 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан (ксаarelто) по 20 мг в сутки и апиксабан (эликвис) по 5 мг 2 раза в сутки [7].

Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, для вторичной профилактики ИИ рекомендуются антагонист витамина К варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ингибиторы Ха-фактора свертывания крови ривароксабан и апиксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатрана



Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании нет необходимости в регулярном лабораторном контроле, как при использовании варфарина (регулярный контроль МНО). Возможность использования новых пероральных антикоагулянтов имеет большое практическое значение, потому что в ряде случаев пациенты не могут принимать варфарин, т.к. не имеют возможности регулярного контроля МНО и поддержания его на требуемом уровне.

Особый интерес для неврологов представляет исследование ROCKET AF, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, потому что более половины пациентов, включенных в это исследование, перенесли ИИ или ТИА.

#### Сравнительное изучение ривароксабана и варфарина у пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт

Исследование III фазы ROCKET AF – двойное слепое с плацебо-контролем, в котором сравнивался ривароксабан и варфарин у пациентов с ФП, наиболее нуждающихся в антикоагулянтах [11].

В исследование ROCKET AF включались пациенты от 18 лет и старше с ФП, которые уже перенесли инсульт или ТИА либо системную эмболию без поражения головного мозга, а также пациенты, которые имели 2 или более из следующих факторов риска: застойная сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка менее 35%, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет.

В исследование ROCKET AF не включались пациенты с патологией клапанов сердца, преходящей ФП вследствие обратимого нарушения, высоким риском кровотечений и планируемой кардиоверсией.

Основной критерий эффективности исследования ROCKET AF (первичная конечная точка эффективности): все случаи инсульта и системной эмболии без поражения головного мозга.

Основной критерий безопасности исследования ROCKET AF (первичная конечная точка безопасности): большое и клинически значимое небольшое кровотечение. Кровотечение расценивалось как большое, если приводило к летальному исходу или возникало в жизненно важном органе либо сопровождалось снижением уровня

гемоглобина на 2 г/дл и более, вызывало необходимость гемотрансфузии 2 и более единиц эритроцитарной массы или цельной крови (клинически явное кровотечение). Кровотечение расценивалось как небольшое клинически значимое, если не удовлетворяло критериям большого, но приводило к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом, временному прекращению приема препарата, сопровождалось болью или снижением повседневной активности.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, приведена в таблице 1. Пациенты наблюдались в среднем в течение 707 дней. Методом рандомизации пациенты включались в группу лечения варфарином, в которой методом подбора его дозы достигалось МНО от 2,0 до 3,0, и в группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут. или 15 мг 1 раз/сут. для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин.

На фоне лечения частота инсульта и артериальных тромбоэмболий (первичная точка эффективности) в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 1,7 и 2,2 на 100 пациентов в год, что продемонстрировало пре-

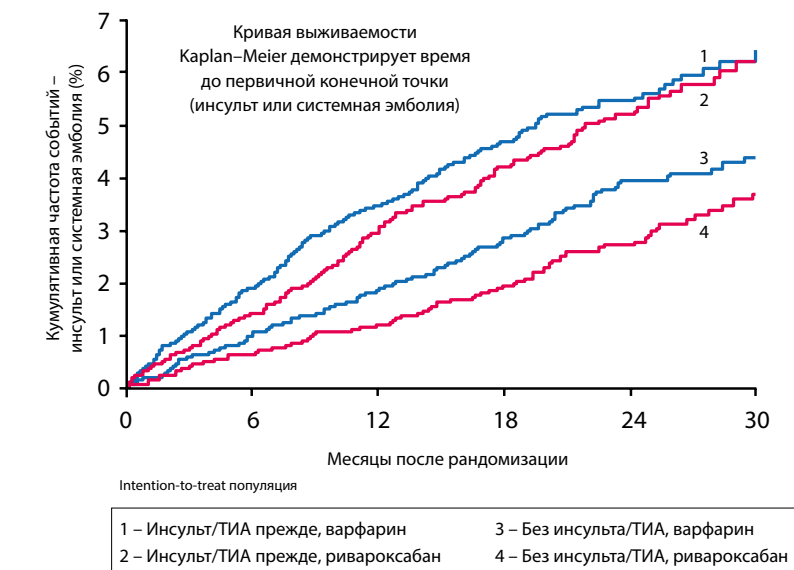
Таблица 1. Основные клинические характеристики больных, принимавших ривароксабан и варфарин

Клинические характеристики	Группа лечения ривароксабаном (N=7081)	Группа лечения варфарином (N=7090)
Среднее значение шкалы CHADS2	3,48	3,46
2 балла (%)	13	13
3 балла (%)	43	44
4 балла (%)	29	28
5 баллов (%)	13	12
6 баллов (%)	2	2
Ранее применяли антагонисты витамина К (%)	62	63
Застойная сердечная недостаточность (%)	63	62
Артериальная гипертензия (%)	90	91
Сахарный диабет (%)	40	39
Предшествующий инсульт/ТИА/эмболия (%)	55	55
Предшествующий инфаркт миокарда (%)	17	18

## ИНСУЛЬТ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

имущество ривароксабана перед варфарином ( $p=0,02$ ). При анализе результатов «в соответствии с назначенным лечением», когда неблагоприятные исходы учитывались вплоть до уведомления о прекращении исследования, частота инсульта и артериальных тромбозов в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 2,1 и 2,4 на 100 пациентов в год, что указывало на тенденцию к преимуществу ривароксабана, его эквивалентности с варфарином ( $p<0,001$ ). Частота больших и небольших клинически значимых кровотечений (первичная конечная точка безопасности) в группах ривароксабана и варфарина составила соответственно 14,9 и 14,5% в год – без достоверных различий ( $p=0,44$ ). Частота внутричерепных кровотечений составила 0,5% в группе ривароксабана, что было ниже, чем в группе варфарина – 0,7% в год ( $p=0,02$ ).

Был проведен субанализ исследования ROCKET AF с целью изучения эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА, и без них [14]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7468 (52%) перенесли инсульт ( $n=4907$ ; 65%) или ТИА



Hankey G. Lancet Neurology epub ahead of print March 7, 2012

**Рисунок 1.** Основные события (инсульт или системная эмболия) у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без них при приеме ривароксабана и варфарина

( $n=2561$ ; 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска инсульта при ФП CHADS<sub>2</sub>, пациенты без инсульта и ТИА – 3 балла по CHADS<sub>2</sub>.

Результаты исследования показали, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до начала исследования не переносили

цереброваскулярного заболевания (рис. 1, табл. 2). У пациентов, принимавших ривароксабан, частота повторного инсульта или системной эмболии достигала 2,26 (на 100 пациентов в год), если они ранее перенесли инсульт или ТИА, и была более чем в 2 раза меньше, если до начала исследования у них не было цереброваскулярного заболевания. Эффективность применения ривароксабана у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась

**Таблица 2. Основные события (инсульт или системная эмболия) у больных, перенесших ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)**

Конечная точка	Без инсульта или ТИА (N=6729)			С инсультом или ТИА (N=7414)			P Value*
	Событий/год (Р)	Событий/год (В)	ОР (95% CI)	Событий/год (Р)	Событий/год (В)	ОР (95% CI)	
Любой инсульт или эмболия вне ЦНС	1,09	1,69	0,65 (0,47–0,90)	2,26	2,60	0,87 (0,69–1,10)	0,1477
Любой инсульт	1,06	1,53	0,69 (0,49–0,97)	2,21	2,37	0,93 (0,73–1,19)	0,1576
Гемморагический инсульт	0,17	0,41	0,40 (0,19–0,87)	0,35	0,47	0,74 (0,42–1,32)	0,2184
Ишемический или неуточненный инсульт	0,89	1,11	0,80 (0,55–1,16)	1,86	1,92	0,97 (0,74–1,27)	0,4062

\*Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).



Таблица 3. Инфаркт миокарда и смертельный исход у больных, перенесших ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)

Конечная точка	Без инсульта или ТИА (N=6729)			С инсультом или ТИА (N=7414)			P Value*
	Событий/ год (Р)	Событий/ год (В)	ОР (95% CI)	Событий/ год (Р)	Событий/ год (В)	ОР (95% CI)	
Инфаркт миокарда	0,93	1,39	0,67 (0,47–0,96)	0,89	0,86	1,04 (0,70–1,54)	0,1063
Любая смерть	2,00	2,35	0,85 (0,66–1,10)	1,74	2,07	0,84 (0,64–1,10)	0,9421
Сосудистая смерть	1,61	1,70	0,95 (0,71–1,26)	1,44	1,71	0,85 (0,63–1,13)	0,5994
Не сосудистая смерть	0,22	0,36	0,62 (0,30–1,27)	0,16	0,24	0,64 (0,28–1,48)	0,9565

\*Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).

от эффективности у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF. У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана.

Летальный исход, смерть от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ИИ или ТИА, имела тенденцию к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (табл. 3). Частота инфаркта миокарда у больных, перенесших ИИ или ТИА, не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина.

Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших ИИ или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, но эта разница не достигла статистической значимости (табл. 4).

Результаты субанализа исследования ROCKET AF показывают, что у больных, перенесших ИИ или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, что открывает возможности для широкого использования ривароксабана для вторичной профилактики инсульта у больных с ФП.

Несомненное преимущество при лечении ривароксабаном – прием препарата всего 1 раз в день, что повышает приверженность пациентов к длительному лечению. Как показывают результаты регистра лечения пациентов с ФП в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению, чем прием варфарина и других новых пероральных антикоагулянтов [15].

#### Реальная практика и вопросы оптимизации вторичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

К сожалению, в настоящее время вторичная профилактика ИИ не получила необходимого распространения в нашей стране [3, 16, 17]. Только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно при-

нимают адекватное лечение. Значительная часть больных курсами (или регулярно) используют преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяются в полной мере эффективные средства предупреждения повторного ИИ. У пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Собственный опыт ведения 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ранее [16]. Он показывает, что внедрение в клиническую практику международных рекомендаций приводит к существенным положительным результатам, но сопряжено со значительными сложностями. В наблюдаемой нами группе до развития инсульта среди мужчин курили 66% пациентов, среди женщин – 33% пациентов. В результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений вреда курения только одна треть пациентов отказалась от курения или существенно (в два и более раз) уменьшила число выкуривае-

Таблица 4. Кровотечения у больных, перенесших ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), и у больных без цереброваскулярного заболевания при приеме ривароксабана (Р) и варфарина (В)

	Ривароксабан Событий/ год (N)	Варфарин Событий/ год (N)	◆ Нет инсульта или ТИА ◆ Инсульт или ТИА прежде	ОР (95% ДИ)	P Value*
Основная конечная точка безопасности	16,69 (785) 13,31 (690)	15,19 (743) 13,87 (706)		1,10 (0,99–1,21) 0,96 (0,87–1,07)	0,08
Большие кровотечения	4,10 (217) 3,13 (178)	3,69 (203) 3,22 (183)		1,11 (0,92–1,34) 0,97 (0,79–1,19)	0,36
Смертельные кровотечения	0,22 (12) 0,26 (15)	0,48 (27) 0,49 (28)		0,46 (0,23–0,90) 0,54 (0,29–1,00)	0,74
Внутричерепные кровоизлияния <sup>§</sup>	0,39 (21) 0,59 (34)	0,68 (38) 0,80 (46)		0,57 (0,34–0,97) 0,74 (0,47–1,15)	0,47
Внутричерепные кровоизлияния <sup>¶</sup>	0,24 (13) 0,45 (26)	0,52 (29) 0,54 (31)		0,46 (0,24–0,89) 0,84 (0,50–1,41)	0,16
Внемозговые кровоизлияния <sup>  </sup>	0,18 (10) 0,17 (10)	0,30 (17) 0,35 (20)		0,61 (0,28–1,32) 0,50 (0,23–1,07)	0,73
Небольшие клинически значимые кровотечения	12,93 (620) 10,78 (565)	11,78 (585) 10,98 (566)		1,10 (0,98–1,23) 0,99 (0,88–1,11)	0,20

Safety on-treatment популяция

0,1 0,2 0,5 1 2 4 10  
Ривароксабан лучше Варфарин лучше

Hankey G. Lancet Neurology epub ahead of print March 7, 2012

\*Включает 93 пациента с нарушениями протокола и 28 больных, не принимавших хотя бы одну дозу изучаемого вещества. Соответствует ответу на терапию (ривароксабан или варфарин) и наличию в анамнезе предшествующего инсульта или ТИА («да» или «нет»).

<sup>§</sup>17 внутричерепных кровоизлияний рассматривались как внутримозговые и внемозговые.

<sup>¶</sup>Включает паренхиматозное и желудочковое кровоизлияние. Одно паренхиматозное кровоизлияние, которое вызвало внемозговую гематому, было классифицировано как травматическое.

<sup>||</sup>Включает субарахноидальное кровоизлияние, субдуральную и эпидуральную гематому.

мных сигарет. До развития инсульта злоупотребляли алкоголем 36% мужчин и 15% женщин. В результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных объяснений необходимости прекратить злоупотребление алкоголем менее половины (47%) пациентов отказались от злоупотребления алкоголем. До развития инсульта низкую физическую активность имело большинство (80%) пациентов. В результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений необходимости увеличить физические нагрузки только небольшая часть (25%) пациентов увеличили физическую активность, преимущественно за счет пеших прогулок. До развития инсульта избыточный вес (индекс массы тела от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>) имело 73% пациентов, ожирение (индекс

массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) – 12% пациентов. За период наблюдения небольшая часть пациентов смогла снизить избыточный вес, всего нескольким пациентам удалось достигнуть нормальных показателей массы тела.

В период проведения исследования новые пероральные антикоагулянты еще не были разрешены к применению для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, поэтому в качестве антикоагулянтов можно было использовать только варфарин. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показание к лечению прямыми антикоагулянтами, только 21 (27%) больной принимал варфарин и смог достигнуть рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные 56 больных отказались от приема варфарина (в большин-

стве случаев вследствие сложности регулярного контроля МНО), поэтому принимали аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Сравнение основных событий (инсульт, инфаркт миокарда, системная эмболия и сосудистая смерть) в группе больных, перенесших кардиоэмболический ИИ, показало достоверное их снижение ( $p < 0,001$ ) в группе больных, принимавших варфарин, в сравнении с больными, использовавшими аспирин.

Существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, приведение их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА на фоне ФП, регу-



лярно принимали варфарин под контролем МНО или новые пероральные антикоагулянты, если нет противопоказаний к их применению. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ, достижение нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, что снижает риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Многие неврологи в нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, предпочитают применение новых пероральных антикоагулянтов варфарину вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением к широ-

кому применению новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина.

Таким образом, для вторичной профилактики ИИ пациентам с ФП рекомендуется регулярный прием варфарина под контролем МНО или новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), если нет противопоказаний к их применению. Назначение новых пероральных антикоагулянтов основывается на результатах их сравнения с варфарином при ФП, при этом максимальное число пациентов, перенесших ИИ или ТИА, было включено в исследование ROCK-

ЕТ АФ, в котором сравнивался ривароксабан, назначаемый всего один раз в день, и варфарин. Новые пероральные антикоагулянты не требуют, в отличие от варфарина, регулярного лабораторного контроля, не уступают ему по эффективности и имеют более низкую частоту кровотечений, особенно внутричерепных. При ведении пациентов следует использовать нелекарственные методы профилактики ИИ, антигипертензивную терапию и у части пациентов – статины. В нашей стране для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП еще в недостаточной мере применяются как варфарин, так и новые пероральные антикоагулянты, однако их использование открывает перспективы по снижению заболеваемости ИИ и смертности от него.

#### Список литературы

1. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн. «Неврология, национальное руководство». Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. С. 592–615.
2. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
3. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
4. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577–617.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457–507.
6. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227–276.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.
8. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857–867.
9. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15: 625–651.
10. Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1151.
11. Patel M.E., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
13. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093–2104.
14. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *The Lancet Neurology*, 2012, 11: 315–322.
15. Updated results of the prospective NOAC registry <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html> Beyer-Westendorf.
16. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. *Неврологический журнал*, 2011, 1: 17–21.
17. Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендации – к реальной клинической практике. *Журнал неврологии, нейropsychиатрии и психосоматики*, 2012, 2: 35–41.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №5/2014, стр. 6–11*

# Новые оральные антикоагулянты и инсульт: беспрецедентные возможности профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений



Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Гаврылив И.Р.,  
Самосюк Н.И., Кушнеренко Л.Л., Матяш Ю.А.  
Медицинский центр «Универсальная клиника «Оберіг»», г. Киев

Лучшим лечением инсульта считается его профилактика, которая предполагает агрессивную коррекцию факторов риска. На базе Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника «Оберіг»» создается Клиника профилактики инсульта, которая предлагает пациентам возможность количественно оценить вероятность инсульта и получить рекомендации по оптимальной профилактике. Такая деятельность стимулирует неврологов Клиники совершенствовать профилактические стратегии и следить за последними достижениями в этой области. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, фибрилляция предсердий (ФП) выходит на второе место в списке модифицируемых факторов риска инсульта. В данном обзоре рассматриваются последняя информация, представленная в литературе, и наши наработки по профилактике инсультов у пациентов с ФП, а также по профилактике и лечению острых тромбозов глубоких вен и их тромбоэмболических осложнений (венозного тромбоза – ВТЭ) с использованием пероральных антагонистов витамина К (АВК) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК).

ФП, которой страдает 1–2% населения, является самой распространенной сердечной аритмией. Заболеваемость ФП увеличивается с возрастом: среди людей 55–59 лет распространенность ФП составляет лишь 0,7%, в то время как у лиц старше 85 лет она достигает 18% [17]. У мужчин и женщин с ФП риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий примерно в 5 раз выше, чем у их сверстников без ФП. Наиболее частым видом инсультов, которые возникают у пациентов с ФП, являются крупные территориальные инфаркты, ассоциирующиеся с плохими исходами:

через 6 мес. от начала заболевания почти 80% участников International Stroke Trial умерли или были зависимы от посторонней помощи [13]. Кроме того, ФП независимо от инсульта удваивает риск развития деменции [21]. К счастью, в нашем распоряжении имеются высокоэффективные средства профилактики инсультов при ФП. Более полувека основной группой лекарственных средств, которые применялись для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП, были пероральные АВК, такие как варфарин (кумадин). Эти средства хорошо изучены, экономически доступны,

отличаются высокой эффективностью, возможностью лабораторного контроля и наличием антидота. Так, если прием ацетилсалициловой кислоты при ФП позволяет снизить относительный риск инсульта приблизительно на 20%, то лечение АВК с поддержанием международного нормированного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 – более чем на 60% [3]. Кроме того, поддержание целевого уровня МНО у пациентов с ФП ассоциируется со снижением риска смерти, а возникающие при этом инсульты отличаются меньшей тяжестью, чем при МНО < 2,0 [13, 43]. Вместе с тем,



АВК имеют ряд существенных недостатков, ограничивающих их применение: медленное начало и окончание действия, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, недостаточная терапевтическая широта и необходимость коррекции дозы для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне [25]. Авторы мета-анализа пришли к выводу, что около половины геморрагических осложнений и тромбоэмболических событий при использовании варфарина связаны с тем, что МНО было выше или ниже целевых значений

[30]. Ввиду ограничений варфарина более половины пациентов с ФП, которым показано профилактическое лечение антикоагулянтами, его не получают. Результаты крупного исследования в США свидетельствуют, что в 2003–2007 гг. менее 25% пациентов с ФП и повышенным риском инсульта получали лечение варфарином с надлежащим лабораторным контролем и поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне. Около 25% испытуемых принимали варфарин, но при этом МНО находилось в терапевтическом диапазоне ме-

нее 50% времени, поэтому лечение было практически бесполезным, в то время как 40–50% пациентов вообще не получали лечения антикоагулянтами [14, 31, 46]. Помимо этого, в 2007–2009 гг. лечение варфарином вызвало наибольшее среди всех лекарственных средств количество осложнений, потребовавших срочной госпитализации [5]. До 20% пациентов, госпитализированных в связи с кровотечением на фоне лечения варфарином, умерли в стационаре или вскоре после выписки [15].

НОАК положили начало но-

Таблица 1. Преимущества новых оральных антикоагулянтов и их клиническое значение

Преимущество	Клиническое значение
быстрое начало действия	нет необходимости в промежуточной терапии (например, эноксапарином)
стабильная фармакодинамика	нет необходимости в мониторинге
специфичное действие на мишени	низкий риск побочных эффектов
низкий риск пищевых взаимодействий	нет необходимости соблюдать диету
низкий риск лекарственных взаимодействий	минимум ограничений при назначении лекарств
ниже риск геморрагических осложнений и смерти	возможность более широкого применения

Таблица 2. Ключевые особенности фармакодинамики и фармакокинетики варфарина, дабигатрана и ривароксабана

Характеристика	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан
Мишень	Эпоксидредуктаза витамина К	Фактор IIa (свободный и связанный тромбин)	Фактор Ха
Пролекарство	Нет	Да	Нет
Биодоступность	>95%	6,5 (4–7)%	>80%
Метаболизм	Печень (система цитохромов)	Печень	Печень (система цитохромов)
Связывание с белками плазмы	97%	34–35%	92–95%
Время полужизни	40 ч.	14–17 ч.	5–9 (13*) ч.
Экскреция	92% через почки	80% через почки, 20% с калом	66% через почки, 33% с калом
Мониторинг	МНО	Не нужен	Не нужен
Развитие эффекта	72–96 ч.	2 ч.	2–4 ч.
Влияние на МНО	Увеличение	Норма или незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение
Влияние на АЧТВ	Незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение	Норма или незначительное увеличение
Антидот	Витамин К	Нет	Нет
Лекарственные взаимодействия†	Множество	Индукторы и ингибиторы гликопротеина Р	Индукторы и ингибиторы цитохромов или гликопротеина Р
Гемодиализ	Неэффективен	Эффективен	Неэффективен

Примечания: \*Более длительное время полужизни ривароксабана характерно для старческого возраста.

†Подробнее лекарственные взаимодействия рассмотрены далее в тексте и в инструкции к лекарственным средствам.

Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. МНО – международное нормированное отношение Ха – активированный Х фактор свертывания

вой эры в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений, включая снижение риска инсульта у пациентов с ФП. НОАК, как минимум, не уступают варфарину по эффективности и превосходят его по безопасности, приблизительно на 10% снижают риск смерти, не требуют мониторинга показателей свертываемости крови и коррекции дозы. Благодаря существенным преимуществам (табл. 1), применение НОАК растет во всем мире.

Несколько последних клинических руководств, при выборе оптимальной профилактики у пациентов с ФП отдают предпочтение НОАК [6, 37, 45]. К НОАК, получившим разрешение на клиническое применение с целью профилактики инсультов при ФП в развитых странах, относятся дабигатран (Прадакса, Берингер Ингельхайм), ривароксабан (Ксарелто, Байер Хэлскэри/Джонсон&Джонсон), апиксабан (Eliquis, Пфайзер и Бристол-Майерс Сквипбб) и эдоксабан (Lixiana, Daiichi-Sankyo). В Украине официально зарегистрированы и имеют соответствующие показания дабигатран и ривароксабан. Ключевые фармакологические особенности варфарина, дабигатрана и ривароксабана приведены в табл. 2 [16].

### Дабигатран

Дабигатран был первым из НОАК, который был зарегистрирован как средство для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

### Механизм действия

Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое после всасывания в кишечнике при участии неспецифических эстераз в плазме крови и печени быстро превращается в дабигатран. Это активное соединение конкурентно и обратимо связывается с активным центром тромбина, блокируя его участие в гемостазе.

### Зарегистрированные показания

Как в развитых странах, так и в Украине официально зарегистрированные показания для дабигатрана включают профилактику инсультов и системной эмболии у взрослых с неклапанной ФП и профилактику тромбозов глубоких вен и их эмболических осложнений (ВТЭ) после

протезирования коленного или тазобедренного сустава.

### Результаты клинических испытаний

Безопасность и эффективность дабигатрана оценивалась в нескольких клинических испытаниях 3-й фазы. Так, в крупном открытом клиническом испытании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy, Warfarin, compared with Dabigatran) изучалась безопасность и эффективность дабигатрана (110 мг или 150 мг два раза в день) по сравнению с варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0–3,0) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (доли пациентов с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> 0–1, 2 и 3–6 баллов были 32%, 36% и 32% соответственно) [7]. При лечении дабигатраном в дозе 150 мг годичный риск инсульта или системной тромбоэмболии оказался существенно ниже (1,1%), а в дозе 110 мг значимо не отличался (1,53%) по сравнению с варфарином (1,69%). Поскольку различия по частоте основной конечной точки при использовании дабигатрана в дозе 150 мг и варфарина были статистически высокозначимыми ( $P < 0,001$ ), был сделан вывод, что дабигатран эффективнее варфарина в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП. Выявленные преимущества дабигатрана были особенно велики в подгруппе пациентов, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне  $< 65\%$  времени [42]. Это важно для клинической практики в развивающихся странах, включая Украину, где возможности мониторинга МНО и оперативной коррекции дозы варфарина очень ограничены. Что касается безопасности лечения, частота тяжелых кровотечений за год при использовании дабигатрана в дозе 150 мг значимо не отличалась (3,11%), а в дозе 110 мг была существенно ниже (2,71%), чем при приеме варфарина (3,36%). Следует подчеркнуть, что частота геморрагических инсультов при лечении дабигатраном и в дозе 150 мг, и в дозе 110 мг была значимо ниже, чем при лечении варфарином (0,1%, 0,12% и 0,38% соответственно,  $P < 0,001$ ). Риск внутричерепных

кровоизлияний в группе дабигатрана также был существенно меньше, чем в группе варфарина (0,3%, 0,23% и 0,74% соответственно,  $P < 0,001$ ). Сравнительная оценка результатов клинического использования ацетилсалициловой кислоты, варфарина и дабигатрана у пациентов с ФП представлена в табл. 3 [9].

Кроме того, недавно стали известны результаты клинического испытания RE-COVER, в ходе которого сравнивали лечение дабигатраном (150 мг 2 раза в сутки) и варфарином (поддержание МНО в диапазоне 2,0–3,0) в течение 6 мес. после первоначального применения гепарина у пациентов с ВТЭ [36]. Согласно полученным данным, дабигатран не уступал варфарину по эффективности и безопасности. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки является достойной альтернативой АВК при ВТЭ – осложнении, которое часто встречается у иммобилизованных пациентов (включая пациентов с тяжелым инсультом), особенно при недостаточной профилактике. Мы часто выявляем признаки тромбозов глубоких вен и/или немассивной тромбоэмболии легочной артерии у прибывающих из других стационаров пациентов, которым медикаментозная профилактика ВТЭ в остром периоде инсульта была назначена лишь на 7–10 дней, а затем отменена. Дабигатран следует считать средством выбора у пациентов с ВТЭ, если мониторинг МНО или консультация врача труднодоступны.

### Рекомендации по дозированию

Когда рассматривается вопрос о назначении дабигатрана для профилактики инсультов при ФП, сначала необходимо исследовать функцию почек и печени. Если клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) находится в нормальных пределах, показана доза 150 мг 2 раза в сутки. Если клиренс креатинина снижен до 30–60 мл/мин., рекомендуется доза 110 мг 2 раза в сутки. С учетом того, что более 80% дабигатрана выводится почками, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. данное средство используется с особой осторожностью.



Таблица 3. Количество инсультов, внутричерепных кровоизлияний и смертность у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антитромботического лечения

	Всего инсультов	ВЧК	Смертность
Без лечения	5998	136	6664
АСК	3450	279	6172
Варфарин	1540	618	4035
Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	1010	300	3640

Примечание: Показатели из расчета на 100 000 пациентов.

Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота. ВЧК – внутричерепное кровоизлияние.

Хотя официальная инструкция допускает назначение дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в сутки, мы не назначаем данное средство пациентам с терминальной фазой почечной недостаточности. В случае легких или умеренных нарушений функции печени, фармакодинамика дабигатрана не изменяется, однако в случае тяжелых поражений с гипокоагуляцией применять дабигатран не рекомендуется [2]. У пациентов в возрасте 80 лет и старше лечение дабигатраном в дозе 150 мг сопровождалось повышенным риском кровотечений, поэтому у них следует использовать дозу 110 мг [10].

#### Формула Cockcroft-Gault для расчета скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации =  $\left( \frac{140 - \text{возраст}}{72 \times \text{креатинин}} \right) \times \text{масса тела в кг} \times [0,85 \text{ для женщин}]$

#### Предостережения

У некоторых участников клинических испытаний, принимавших дабигатран, наблюдалась диспепсия, которая в части случаев служила причиной прекращения лечения [7, 11]. Это побочное действие, по-видимому, обусловлено наличием в капсуле винной кислоты, которая необходима для всасывания лекарства. Исходя из опыта, мы рекомендуем пациентам принимать дабигатран вместе с пищей или запивать капсулу стаканом воды. Пациента следует предупредить, что капсулу с дабигатраном открывать нельзя, так как это может нарушить всасывание действующего вещества и увеличить риск побочных явлений. Кроме того, лечение дабигатраном ассоциируется с незначительным увеличением риска инфаркта миокарда (абсолютное увеличение риска на 0,27%) [19, 41]. В связи с этим назначать дабигатран пациентам с тяжелой или нестабильной стенокар-

дией, по-видимому, нецелесообразно. В клинических испытаниях лечение дабигатраном также было связано с более высокой частотой тяжелых желудочно-кишечных кровотечений (1,5% в год по сравнению с 1,0% в год в группе варфарина,  $P < 0,001$ ) [7]. Однако постмаркетинговые исследования в США и других странах продемонстрировали, что риск кровотечений при использовании дабигатрана не выше, чем при лечении варфарином [38].

#### Ривароксабан

Ривароксабан был первым прямым ингибитором активированного X (Ха) фактора, который стал использоваться в широкой клинической практике, и первым НОАК, зарегистрированным в Украине как средство для профилактики инсультов у пациентов с ФП.

#### Механизм действия

Ривароксабан обратимо связывается с активным центром фактора Ха (свободного и связанного с тромбоцитами) без участия антитромбина. Ключевые особенности его фармакокинетики и фармакодинамики представлены в табл. 2.

#### Зарегистрированные показания

Официально утвержденными показаниями лечения ривароксабаном являются профилактика инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП, лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, вторичная профилактика ВТЭ и первичная профилактика ВТЭ после протезирования коленного или тазобедренного сустава.

#### Результаты клинических испытаний

Как и дабигатран, ривароксабан изучался в серии клинических испытаний 3-й фазы. Так, в большом двойном слепом исследова-

нии ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) сравнивали безопасность и эффективность лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз в сутки, кроме пациентов с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин.) и варфарином (подбор дозы для поддержания МНО в диапазоне 2,0–3,0) с целью профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и умеренным или высоким риском инсульта (у 87% испытуемых CHADS<sub>2</sub> = 3–6 баллов) [32]. Согласно полученным результатам, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности (частота основной конечной точки 2,1% и 2,4% соответственно) и по безопасности (частота тяжелых кровотечений 3,6% и 3,4% соответственно). Более того, частота внутричерепных кровоизлияний и кровотечений со смертельным исходом при использовании ривароксабана была значительно ниже, чем при использовании варфарина (0,4% по сравнению с 0,8% и 0,5% по сравнению с 0,7% соответственно,  $P < 0,02$ ).

В исследовании MAGELLAN оценивалась эффективность ривароксабана (10 мг 1 раз в сутки) по сравнению с эноксапаринном (0,4 мл 1 раз в сутки) в профилактике ВТЭ у пациентов, госпитализированных в связи с нехирургическим заболеванием [16]. При лечении в течение 10 дней ривароксабан не уступал по эффективности эноксапарину, а по итогам 35 дней – превосходил его (частота ВТЭ 4,4% по сравнению с 5,7%,  $P = 0,021$ ). Частота клинически значимых кровотечений в обеих группах была невысокой, но все-таки преобладала в группе ривароксабана (на протяжении 35 дней 4,1% по сравнению

с 1,7%,  $P < 0,001$ ). В клиническом испытании EINSTEIN сравнивали безопасность и эффективность лечения ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, затем 20 мг 1 раз в сутки) и эноксапарином с последующим переходом на АВК у пациентов с острым ВТЭ, который имел клинические проявления [4]. Согласно полученным результатам, ривароксабан не уступал эноксапарину и АВК как по эффективности (частота повторных эпизодов ВТЭ 2,1% по сравнению с 3,0%), так и по безопасности.

#### Рекомендации по дозированию

При использовании с целью профилактики инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП ривароксабан назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки, за исключением случаев, когда клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин. (доза снижается до 15 мг 1 раз в сутки). Пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. ривароксабан противопоказан. Также не рекомендуется назначать данное средство при тяжелых нарушениях функции печени [1]. В отличие от дабигатрана, таблетки ривароксабана можно измельчать, поэтому данное средство пригодно для введения через назогастральный зонд или гастростому.

#### Предостережения

Самым частым неблагоприятным явлением, документированным при использовании ривароксабана с профилактической или лечебной целью, были кровотечения. Частота серьезных кровотечений в клинических испытаниях составляла около 5,5% в год, а фатальных – до 0,5% в год. Ривароксабан существенно увеличивал риск тяжелых кровотечений (требовавших переливания крови) и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (3,1% в год по сравнению с 2,0% в год у принимавших варфарин). Другие зафиксированные побочные эффекты включали синкопе, боль в горле, эпигастрии, мышцах или суставах, зубную боль, синуситы, инфекции мочевых путей, избыточную секрецию из раны, зуд и волдыри [1].

#### Лекарственные взаимодействия НОАК

В целом, риск лекарственных

взаимодействий у НОАК значительно ниже, чем у АВК. Вместе с тем, дабигатран является пролекарством и субстратом для клеточного транспортера гликопротеина Р. В связи с этим, его концентрация в плазме может сильно возрастать при одновременном применении мощных ингибиторов гликопротеина Р (амиодарон, верапамил, кларитромицин, кетоконазол) и заметно снижаться при использовании индукторов гликопротеина Р (карбамазепин, фенитоин, экстракт зверобоя, рифампицин) [35]. Хотя влияния этих лекарственных взаимодействий на эффективность и безопасность лечения пока не зарегистрировано, может потребоваться коррекция дозы. Одновременного использования указанных средств с дабигатраном следует избегать, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Нельзя комбинировать лечение дабигатраном с приемом кетоконазола, итраконазола, такролимуса или циклоспорина [20]. Ингибиторы протонной помпы повышают pH в желудке и уменьшают всасывание дабигатрана на 10–30%, хотя это не влияет на его эффективность [16].

Ривароксабан трансформируется ферментами семейства цитохромов, а также служит субстратом для транспортера гликопротеина Р [35]. Соответственно, ингибиторы и индукторы цитохромов или транспортера гликопротеина Р могут вызывать увеличение или понижение концентрации ривароксабана, хотя это не требует коррекции дозы [40].

#### Мониторинг свертываемости крови

Учитывая быстрое начало действия, стабильную фармакокинетику и низкую вероятность лекарственных взаимодействий, при лечении НОАК мониторинг показателей свертываемости крови в большинстве случаев не требуется. Однако из этого правила имеются исключения: передозировка, кровотечение или необходимость срочной операции или тромболитической терапии. Среди стандартных показателей наиболее чувствительным к дабигатрану является активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). При терапевтических

концентрациях дабигатрана показатели АЧТВ переменны, однако известно, что двукратное превышение верхней границы нормы ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Наиболее чувствительным к ривароксабану показателем является протромбиновое время [16, 18]. Следует заметить, что различные методики и реагенты имеют различную чувствительность к НОАК, поэтому трудно стандартизировать результаты в разных лабораториях.

Тромбиновое время свертывания (Hemoclot, <http://www.dabigatrantesting.com>) имеет линейную связь с концентрацией дабигатрана в плазме, поэтому данный тест в настоящее время признан оптимальным для мониторинга активности дабигатрана [39]. Выраженность антикоагулянтных эффектов ривароксабана можно оценить с помощью модифицированного хромогенного метода оценки активности против фактора Ха [33].

#### Переход с одного антикоагулянта на другой

Вопрос о переходе на другой антикоагулянт в клинической практике стоит довольно часто (например, живущий в городе и принимающий варфарин пациент с ФП уезжает на лето в деревню, где нет возможности исследовать МНО). Принятые в настоящее время рекомендации по переходу с АВК на НОАК или наоборот обобщены в табл. 4 [16].

#### Сложные клинические ситуации

##### Необходимость экстренного хирургического вмешательства

Ввиду повышенного риска геморрагических осложнений желательно отложить операцию на то время, которое необходимо для выведения НОАК. При нормальной почечной функции нормализация гемостаза обычно происходит через 12–24 ч. после приема последней дозы дабигатрана или ривароксабана. Если отложить вмешательство невозможно, для уменьшения кровопотери наряду с рутинными мероприятиями может использоваться концентрат протромбинового комплекса (25 ЕД/кг массы тела) или активирован-

ный концентрат протромбинового комплекса (50 МЕ/кг) [18]. В случае планового хирургического вмешательства, если риск кровотечений низкий и клиренс креатинина  $>50$ , прием ривароксабана и дабигатрана следует пропустить в течение 1 дня, а если клиренс креатинина 30–50, то в течение 2 дней перед операцией. Если же риск кровотечений высокий и клиренс креатинина  $>50$ , НОАК не следует принимать на протяжении 2 дней, а при клиренсе креатинина 30–50 – на протяжении 3–4 дней перед операцией. Возобновление лечения НОАК возможно после достижения стабильного гемостаза (нередко уже в первый вечер после операции), но первая доза в данной ситуации обычно составляет 1/2 обычной дозы [20].

#### Острый ишемический инсульт

Если пациент с острым ишемическим инсультом поступает в рамках «терапевтического окна» (0–4 ч. от начала заболевания), он является кандидатом для внутривенной тромболитической терапии альтеплазой. Безопасность тромболитизиса на фоне лечения НОАК не установлена, поэтому его проведение не рекомендуется [23]. Между тем, имеются отдельные сообщения об успешном проведении тромболитической терапии у пациентов, которые принима-

ли дабигатран [24, 28, 34]. Подобных сведений о ривароксабане пока нет. Однако если АЧТВ увеличено более чем вдвое, проведение тромболитической терапии противопоказано [6]. Исходя из имеющихся данных, можно заключить, что лечение дабигатраном можно возобновить через 3–5 дней после транзиторной ишемической атаки или легкого инсульта и через 10–14 дней после тяжелого инсульта [44].

#### Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами

Внутричерепные кровоизлияния при лечении АВК составляют до 10–14% всех внутричерепных кровоизлияний. Рекомендации экспертов и современных клинических руководств в таких случаях ограничиваются устранением гипокоагуляции [18, 22, 29]. В случае АВК основным вмешательством является введение витамина К (10 мг внутривенно или внутримышечно), однако для НОАК антидотов нет, что осложняет их использование в клинической практике. При незначительных кровотечениях (например, носовых) ограничиваются первой помощью и местными вмешательствами (например, тампонада). Учитывая сравнительно короткое время полужизни НОАК (в среднем, около 10 ч.) при нормаль-

ной функции почек антикоагулянтное действие полностью исчезает в течение 24–48 ч. Активированный уголь может уменьшить всасывание дозы лекарства, принятой в течение предшествующих 2 ч. Если возникает угрожающее жизни кровотечение, помимо местных мероприятий, следует использовать плазмозаменители, концентрат протромбинового комплекса (25 ЕД/кг массы тела) или активированный концентрат протромбинового комплекса (50 МЕ/кг) [18]. Если у пациента, принимающего дабигатран, не удастся остановить кровотечение, может быть использован гемодиализ (особенно в случае почечной недостаточности). Однако в случае лечения ривароксабаном гемодиализ, по-видимому, будет неэффективен ( $>90\%$  связывания с белками плазмы). Применение VIIa фактора не имеет доказанных клинических преимуществ, поэтому затраты на него представляются неоправданными [16].

#### Выбор орального антикоагулянта

Эффективность НОАК и АВК (если МНО в терапевтическом диапазоне) у пациентов с ФП существенно не различается, при выборе орального антикоагулянта для длительной профилактики инсультов и системных эмболий необходим индивидуальный

Таблица 4. Принципы перехода с одного антикоагулянта на другой (в случае необходимости продолжить лечение антикоагулянтами)

Переход		Принципы и сроки
с варфарина	на дабигатран	Прекратить прием варфарина и начать прием дабигатрана, когда МНО станет $<2,0$
с варфарина	на ривароксабан	Прекратить прием варфарина и начать прием ривароксабана, когда МНО станет $<3,0$
с дабигатрана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 3 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается
с ривароксабана	на варфарин	Если клиренс креатинина не снижен, начать прием варфарина за 4 дня до прекращения приема дабигатрана; если снижен, период комбинированного лечения сокращается
с дабигатрана	на эноксапарин	Эноксапарин вводится минимум через 12 ч. после приема последней дозы дабигатрана
с ривароксабана	на эноксапарин	Отменить ривароксабан и ввести эноксапарин в то время, когда должна была быть принята следующая доза ривароксабана
с эноксапарина	на дабигатран	Отменить эноксапарин и принять дабигатран за 2 ч. до того времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина
с эноксапарина	на ривароксабан	Отменить эноксапарин и принять ривароксабан за 2 ч. до того времени, когда должна была быть введена следующая доза эноксапарина



подход [3, 12, 16]. Исключением из этого правила является дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки – единственный НОАК, который продемонстрировал превосходство над варфарином. Если пациент длительно принимает и хорошо переносит варфарин, имеет возможность регулярно определять МНО и консультироваться с врачом, его МНО стабильно (находится в терапевтическом диапазоне >70% времени), и осложнения не возникают, переход на НОАК, по-видимому, не даст ощутимых преимуществ. Однако в клинической практике стабильные показатели МНО независимо от диеты и времени года встречаются редко. Больные с тяжелой дисфункцией печени или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.) вряд ли будут хорошими кандидатами для лечения НОАК. Следует подчеркнуть, что при других источниках кардиогенных эмболов, таких как клапанная ФП (например, при ревматическом митральном стенозе), пристеночный тромб, эндокардит или искусственный сердечный клапан, эффективность НОАК не подтверж-

дена, поэтому назначаются АВК. Результаты исследований свидетельствуют, что от 25 до 50% пациентов не принимают назначенные лекарства [8]. Если пациент склонен пропускать прием лекарств, варфарин, обладающий продолжительным временем полужизни (около 40 ч.), обеспечит более постоянный антикоагулянтный эффект, чем НОАК [3].

Между тем, в Украине главным препятствием для адекватной профилактики у пациентов с ФП и ВТЭ является невозможность регулярно определять МНО. Появление НОАК избавляет от такой необходимости и позволяет значительно увеличить число пациентов, получающих необходимое профилактическое лечение. Выбирая между НОАК, главным образом, следует учитывать их стоимость и переносимость. Недавно были опубликованы отчеты о нескольких исследованиях, в которых проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксана [26, 27]. Полученные результаты свиде-

тельствовали о небольших преимуществах дабигатрана. В частности, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходит ривароксан по эффективности, а в дозе 110 мг 2 раза в сутки – по безопасности (частота тяжелых кровотечений) [20]. Между тем, не прямые оценки следует интерпретировать с осторожностью, и для окончательных выводов необходимы исследования, где средства сравниваются «лицом к лицу». Дабигатран считается наиболее эффективным из НОАК, поэтому в случае развития инсульта у пациента с ФП, принимающего АВК или другой НОАК, его можно перевести на дабигатран в дозе 150 мг. Кроме того, благодаря организованной компанией Берингер Ингельхайм социальной программе жители Украины имеют возможность приобретать Прадаксу с большой скидкой, что делает данный препарат доступным для широкого круга пациентов. С учетом этих факторов на сегодняшний день Прадакса, по-видимому, является оптимальным препаратом для лечения ВТЭ и профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП [16].

### Список литературы

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксарелто (затверджена Наказом МОЗ України №120 ввд 25.02.2009).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса (затверджена Наказом МОЗ України №778 ввд 05.10.2012 р.).
3. Bauer K.A. Dabigatran, ROCKET atrial fibrillation, and beyond: basic science, mechanisms of agents, monitoring, and reversal. Stroke. 2013; 44: S.38–S.40
4. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363 (26): 2499–2510.
5. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365 (21): 2002–2012
6. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33 (21): 2719–2747
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361 (12): 1139–1151.
8. Cutler D.M., Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. N Engl J Med 2010; 362 (17): 1553–1555
9. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Connolly S.J., Hart R.G., Yusuf S. Dabigatran efficacy-safety assessment for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. J Thromb Haemost 2012; 10:966–8
10. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123: 2363–72
11. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007; 5 (11): 2178–2185.
12. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W., et al.; the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke. 2012; 43: 3442–3453
13. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011; 106 (5): 968–977
14. Gladstone D.J., Earl K.M., Bungard T.J., et al. New anticoagulants for atrial fibrillation: the beginning of a new era in stroke prevention. Can J Neurol Sci. 2011 Sep; 38 (5): 777–82.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Судинні захворювання головного мозку», 1/2014, стр. 6–13



Ғылыми-практикалық  
орталығы  
«Смағұл Қайшыбаев  
атындағы Неврология  
Институты»



Алматы  
Мемлекеттік  
Дәрігерлер  
Білімін Жетілдіру  
Институты

**Глубокоуважаемые коллеги!**

ОО «Лига неврологов – Научно-практический центр «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева» и кафедра неврологии Алматинского государственного института усовершенствования врачей имеют честь пригласить Вас принять участие в работе IV Научно-практической конференции с международным участием «Кайшибаевские чтения: Актуальные проблемы неврологии», которая состоится 3–4 октября 2014 года в конгресс-холле «Best Western Plus Atakent Park Hotel», по адресу г. Алматы, ул. Тимирязева, 42.

#### **Темы конференции:**

1. Актуальные вопросы клинической неврологии (патогенез, клиника, лечение болезней нервной системы).
2. Цереброваскулярные заболевания.
3. Демиелинизирующие заболевания.
4. Дегенеративные заболевания нервной системы.
5. Болевой синдром: современные аспекты патогенеза и лечения.
6. Орфанные заболевания.
7. Актуальные вопросы фармакотерапии заболеваний нервной системы.
8. Реабилитация больных с поражениями нервной системы.
9. Вопросы организации неврологической службы.

**Рабочие языки конференции:**  
казахский, русский, английский.

**В рамках конференции пройдут сателлитные симпозиумы, посвященные современным аспектам диагностики и лечения Рассеянного склероза и Орфанных заболеваний с выдачей сертификатов с дополнительными ЗЕ.**

Председатель Лиги неврологов,  
заведующая кафедрой неврологии АГИУВ  
Кайшибаева Гульназ Смагуловна

**Во время работы конференции будет проведена выставка учебно-методической литературы, новых форм препаратов и медицинского оборудования.**

**ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ  
В РАБОТЕ КОНФЕРЕНЦИИ.**



# Магний и его препараты в психоневрологии



Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш.,  
Звонкова Н.Г., Пак Л.А., Шелковский В.И.  
ФГБУ НЦЗД РАМН, г. Москва

**Авторами проведен анализ литературы по фармакологии и клиническим исследованиям магния и препаратов на его основе. Терапия препаратами магния широко используется в неврологии и психиатрии. Среди состояний, связанных с дефицитом магния, в практике психиатра фигурируют тревожность, агрессивное поведение, биполярные расстройства, депрессия, а также шизофрения. Среди неврологических нарушений, вызванных недостатком магния, можно выделить острые нарушения мозгового кровообращения, включая инсульт, мигрень, эпилепсию и др.**

Магний ( $Mg^{++}$ ) – эссенциальное минеральное вещество, относящееся к макроэлементам. Его роль как регулятора физиологических, метаболических и биохимических процессов в человеческом организме особенно значима для нервной и сердечно-сосудистой систем. Среди препаратов  $Mg^{++}$ , применяемых в современной медицине, особого внимания заслуживает Магнерот® (магния оротата дигидрат) [1, 2]. Препарат Магнерот® имеет ряд преимуществ перед другими лекарственными средствами. Во-первых, органическая соль магния способствует лучшему поступлению магния в клетки и его последующей утилизации, во-вторых,  $Mg^{++}$  в виде соли оротовой кислоты не вызывает кишечных расстройств при пероральном приеме препарата в рекомендованных дозах. Подробное описание физиологических и терапевтических эффектов применения оротата магния представлено в публикациях F.L. Rosenfeldt (1998) и H.G. Classen (2004) [3, 4].

Следует опровергнуть ошибочное мнение о том, что использование препаратов  $Mg^{++}$  в медицине преимущественно ограничивается областью кардиологии, хотя именно кардиологи наиболее активно применяют Магнерот® и другие

препараты на основе этого эссенциального макроэлемента. В частности, в статьях О.Б. Талибова и В.В. Городецкого (2006), Е.И. Чукановой (2008), О.Д. Остроумовой и О.Б. Степуры (2010), A.R. Cunha и соавт. (2012) обосновывается применение  $Mg^{++}$  при различных видах заболеваний сердца и артериальной гипертензии [5–8].

Терапия препаратами магния используется также в акушерстве и гинекологии, педиатрии, дерматологии, неврологии и психиатрии.

Одна из наших недавних публикаций была полностью посвящена применению препаратов  $Mg^{++}$  в детской неврологии и нейрорепедиатрии [9].

Терапия с использованием препаратов  $Mg^{++}$  является стандартом в лечении мышечных судорог, а также синдрома беспокойных ног. В докладе Подкомитета по оценке лекарственных препаратов и технологий Американской академии неврологии (The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology), представленном S. Mahajan и W.K. Engel (2010), препараты  $Mg^{++}$  указаны в качестве важнейшего метода симптоматической терапии мышечных судорог (систематический обзор) [10].

M. Hornyak и соавт. (1998) опубликовали данные пилотного исследования применения препаратов  $Mg^{++}$  в терапии нарушений сна с периодическим движением нижних конечностей и синдрома беспокойных ног [11]. Систематический обзор методов лечения синдрома беспокойных ног, подготовленный С. Trenkwalder и соавт. (2008), также подтверждает роль терапии препаратами магния при этом состоянии [12].

Среди нозологических форм, связанных с дефицитом  $Mg^{++}$ , фигурирует немало болезней, имеющих прямое отношение к психоневрологической сфере. Так, классические  $Mg^{++}$ -ассоциированные неврологические нарушения представлены острыми нарушениями мозгового кровообращения, включая инсульт, мигрень, эпилепсией и др.

О роли  $Mg^{++}$  в патогенезе эпилепсии и судорожных состояний известно давно [13]. Роль  $Mg^{++}$  в патофизиологии эпилепсии подчеркивают О.О. Oladipo и соавт. (2007), указывая, что гипомagneмия вызывает гипервозбудимость нейронов и, следовательно, имеет прямое отношение к судорожной и эпилептической активности у пациентов различного возраста





[14]. Исследователи обнаружили статистически значимое снижение содержания  $Mg^{++}$  в сыворотке крови у детей с эпилепсией по сравнению с детьми контрольной группы ( $p < 0,0001$ ) [14].

A.W. Yuen и J.W. Sander (2012) считают, что терапия препаратами  $Mg^{++}$  приводит к снижению частоты приступов у пациентов, страдающих эпилепсией [15]. Это косвенно подтверждается более высокой эффективностью лечения эпилепсии с использованием адренокортикотропного гормона (АКТГ) в сочетании с препаратами  $Mg^{++}$  по сравнению с применением только АКТГ. Не исключено, что в ближайшем будущем препараты  $Mg^{++}$  войдут в арсенал терапевтических средств эпилептологов при всех фармакорезистентных формах болезни.

В работе N.A. Visser и соавт. (2011) описывается применение препаратов магния при рефрактерном эпилептическом статусе, вызванном мутациями POLG1 [16]. Этот мутационный фенотип митохондриальной ДНК-полимеразы гамма, описанный сравнительно недавно, сопровождается развитием синдрома Алперса с ювенильным дебютом, характеризующегося рефрактерной эпилепсией с рецидивирующим эпилептическим статусом и эпизодами непрерывной парциальной эпилепсии (epilepsia partialis continua). В обоих описанных авторами случаях применение препаратов  $Mg^{++}$  при эпилептическом статусе было эффективным, что указывает на новые возможности терапии препаратами магния в эпилептологии [16].

В детской неврологии встречаются тяжелые неонатальные судороги при семейной гипомagneмией с вторичной гипокальциемией. Это редкое заболевание с аутосомнорецессивным типом наследования (вызывается мутацией в гене TRPM6) характеризуется селективным дефектом всасывания  $Mg^{++}$  в кишечнике и требует назначения этого макроэлемента, которое позволяет полностью устранить судороги [17, 18].

На основании исследования содержания  $Mg^{++}$  в спинномозговой жидкости у пациентов с различными неврологическими нарушениями С.А. Haensch (2010) пришел к заключению, что даже умеренное снижение уровня данного макроэлемента может играть значимую роль в развитии судорог, особенно у детей [19].

Нередким пароксизмальным нарушением церебральных функций является мигрень. В лечении этой группы болезней, сопровождаемых выраженным цефалгическим синдромом, также применяются препараты  $Mg^{++}$ .

Е. Koseoglu и соавт. (2008) дают положительную оценку назначению  $Mg^{++}$  для профилактики мигрени без ауры [20]. Этой точки зрения придерживаются и М. Talebi и соавт. (2011), основываясь на данных оценки взаимосвязи между содержанием  $Mg^{++}$  в сыворотке крови и частотой/выраженностью мигренозных приступов [21]. Практика назначения  $Mg^{++}$  пациентам с мигренью нашла в последние годы столь широкое применение, что А. Pardutz и L. Vecsei (2012) задаются вопросом, не требуется ли назначение этого макроэлемента при всех случаях мигрени [22]. Наконец, S. Holland и соавт. (2012), представляющие доклад Подкомитета по стандартам качества Американской академии неврологии и Американского общества по диагностике и лечению головной боли (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society), предлагают препараты  $Mg^{++}$  в качестве средств для лечения эпизодических приступов мигрени (у совершеннолетних пациентов) [23]. Ранее F. Wang и соавт. (2003), основываясь на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, пришли к выводу о целесообразности перорального назначения препаратов  $Mg^{++}$  для профилактики мигренозных головных болей у детей [24]. Мигрень – не единственная разновид-

ность головной боли, связанная с дефицитом  $Mg^{++}$ . В.К. Goksel и соавт. (2006) считают недостаточность  $Mg^{++}$  одним из определяющих факторов головных болей у пациентов на гемодиализе [25].

**Магний – эссенциальное минеральное вещество, относящееся к макроэлементам. Роль магния как регулятора физиологических, метаболических и биохимических процессов в человеческом организме особенно значима для нервной и сердечно-сосудистой систем.**

По данным этих исследователей, гемодиализная головная боль отмечается примерно у 30% пациентов (основные признаки: продолжительность 5,17±5 ч., темная локализация, двухсторонность, тупой характер цефалгии, умеренная выраженность). На основании обнаружения снижения в крови уровня  $Mg^{++}$  (при одновременном увеличении содержания Na) В.К. Goksel и соавт. (2006) приходят к выводу о целесообразности терапии препаратами  $Mg^{++}$  у больных с гемодиализной головной болью [25].

С 2000-х гг.  $Mg^{++}$  широко применяется в лечении инсульта, особенно ишемического [26]. Применению препаратов  $Mg^{++}$  при остром ишемическом инсульте посвящены публикации K.W. Muir (2002), P.B. Gorelick и S. Ruland (2004), I.M. Cojocaru и соавт. (2007, 2009) [26–29].

Терапия препаратами магния широко используется в лечении субарахноидальных кровоизлияний. Этому вопросу, в частности, посвящены работы W.M. van den Bergh и соавт. (2005, 2009) [30, 31]. В публикациях S.M. Dorhout Mees и соавт. (2007, 2010), S. Ortega-Gutierrez и соавт. (2010), а также J.I. Suarez (2011) рассматриваются проблемы применения  $Mg^{++}$  при субарахноидальных кровоизлияниях вследствие разрыва аневризмы [32–35].



В настоящее время применение препаратов  $Mg^{++}$ , в частности магния оротата, рассматривается в качестве метода обеспечения нейропротекции. Об этом сообщается в работах С. Zeana (1999), X. Sun и соавт. (2000), G. Gathwala и соавт. (2006, 2010), K.W. Muir (2011), S. Wiwanitkit и V. Wiwanitkit (2011), S. Costa Fda и соавт. (2011), а также T.J. Stevenson и соавт. (2012) [36–43]. При этом следует обратить внимание на то, что нейропротекторные свойства препаратов магния могут реализовываться как при родовой асфиксии или перинатальной церебральной ишемии, так и раньше – еще внутриутробно. Последнее обстоятельство особо подчеркивают S. Costa Fda и соавт. (2011), указывая на независимый от возраста нейропротекторный эффект препаратов  $Mg^{++}$  [42].

**Магний стабилизирует ДНК и способствует процессам ее нормальной репликации и транскрипции, а дефицит описываемого макроэлемента, наоборот, может усиливать старение клеток за счет уменьшения стабильности ДНК, снижения белкового синтеза и функций митохондрий.**

Представляют интерес данные о связи гипوماгнемии с рассеянным склерозом. В наблюдениях Р. Goldberg и соавт. (1986) у группы молодых пациентов с рассеянным склерозом, получавших пищевые добавки с  $Mg^{++}$  (а также Са и витамином D), было отмечено снижение числа обострений заболевания (по сравнению с ожидаемым – по данным имеющегося анамнеза) [44]. При изучении содержания  $Mg^{++}$  в головном мозге и висцеральных органах группы больных с верифицированным рассеянным склерозом японские исследователи М. Yasui и соавт. (1990) обнаружили значительное снижение уровня  $Mg^{++}$  по сравнению с контрольной группой [45]. В.Т. Altura и соавт. (1994) выявили

признаки внеклеточного дефицита свободного ионизированного  $Mg^{++}$  у пациентов с рассеянным склерозом, а Z. Stelmasiak и соавт. (1995) выявили у таких больных снижение содержания  $Mg^{++}$  в клетках крови [46, 47]. Р. Rossier и соавт. (2000) показали существенное уменьшение выраженности ряда симптомов рассеянного склероза (например, спастичности) при применении пероральных форм препарата  $Mg^{++}$  [48]. Метаболические и физиологические свойства  $Mg^{++}$  обуславливают его включение в терапию пациентов различного возраста при детском церебральном параличе с целью оптимизации комплексной реабилитации этих больных [49]. Основываясь на данных трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований антенатального применения препаратов  $Mg^{++}$  (с целью обеспечения нейропротекции у плода), D.J. Rouse (2009) пришел к выводу о том, что такое профилактическое назначение является одним из действенных методов предупреждения детского церебрального паралича (у недоношенных детей) [50].

Дефицит и/или нарушения баланса  $Mg^{++}$  в организме способны вызывать нарушения поведения и настроения. Среди состояний, связанных с дефицитом магния в практике психиатра, следует указать тревожность, агрессивное поведение, биполярные расстройства, депрессию, а также шизофрению. L. Galland (1991–1992) отмечает роль  $Mg^{++}$  при нейропсихических нарушениях [51]. J. Linder и соавт. (1989) также указывают на значимую роль содержания  $Mg^{++}$  в плазме и сыворотке крови в манифестации симптомов аффективных нарушений [52].

Психические нарушения, сопряженные с магниевой недостаточностью, преимущественно относятся к таким состояниям, как депрессия и деменция. Применению  $Mg^{++}$  в лечении пациентов с деменцией посвящена работа S. Ozturk и A.E. Cilliler (2006) [53].

По мнению турецких авторов, концентрация  $Mg^{++}$  в физиологических жидкостях и тканях человеческого организма оказывает влияние на многочисленные биохимические механизмы, включая реакцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) на возбуждающие аминокислоты, стабильность и вязкость клеточной мембраны, а также на токсические эффекты Са [53].

В качестве отдельной проблемы рассматривается болезнь Альцгеймера или тяжелая деменция альцгеймеровского типа, в профилактике и замедлении прогрессирования которой  $Mg^{++}$  и его препаратам принадлежит немаловажная роль. Об этом сообщают М.Р. Lemke (1995), а также А.Е. Cilliler и соавт. (2007) [54, 55]. По их данным, применение препаратов  $Mg^{++}$  оказывает положительное воздействие на когнитивные функции и ряд других симптомов при умеренной и/или тяжелой формах болезни Альцгеймера, а также при сосудистой деменции; симптоматический и нейропротекторный эффекты  $Mg^{++}$  связаны с его влиянием на рецепторы NMDA [55].

Хотя болезнь Альцгеймера относится к геронтологическим заболеваниям, есть данные о том, что эффективная профилактика этого тяжелого состояния с прогрессирующим ухудшением когнитивных и интеллектуальных функций возможна еще в раннем детстве [56]. Для психиатров значительный интерес представляет применение препаратов  $Mg^{++}$  при депрессивных состояниях. В работах G.M. Hasey и соавт. (1993), R.T. Joffe и соавт. (1996) описывается роль  $Mg^{++}$  в патогенезе большой депрессии (depressia major), а А. Barra и соавт. (2007) отметили взаимосвязь между обеспеченностью  $Mg^{++}$  (уровень содержания в плазме крови) и выраженностью психомоторной задержки у больных при этом состоянии [57–59].

Пограничное положение между неврологической и психической патологией занимают синдром де-



# МАГНЕРОТ®

комбинация  
**МАГНИЯ и ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ**  
улучшает сократительную функцию  
и энергетический статус миокарда

Сделано  
в Германии

## Показания к применению:

В комплексном лечении  
и для профилактики

- ♥ инфаркта миокарда
- ♥ аритмий сердца
- ♥ хронической сердечной недостаточности
- ♥ ночных судорог икроножных мышц

ШИРОКО ПРИМЕНЯЕТСЯ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЫ

Отпускается без рецепта врача



**Вёрваг Фарма**

Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ  
в Республике Казахстан и Средней Азии  
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99





фицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушения сна и некоторые расстройства поведения. М. Huss и соавт. (2010) считают целесообразным применение препаратов магния при СДВГ (вместе с полиненасыщенными жирными кислотами и препаратами цинка), а G. Irmisch и соавт. (2011) подчеркивают необходимость модификации магниевого статуса у детей с СДВГ [60, 61].

**Препарат Магнерот® имеет ряд преимуществ перед другими препаратами. Органическая соль магния способствует лучшему поступлению магния в клетки и его последующей утилизации, магний в виде соли оротовой кислоты не вызывает кишечных расстройств при пероральном приеме в рекомендованных дозах.**

О.А. Громова и соавт. (2012) причисляют  $Mg^{++}$  к так называемым «умным микронутриентам» [62]. Принадлежность  $Mg^{++}$  к незаменимым питательным веществам (микронутриентам) позволяет рассматривать данный элемент в рамках концепций нейродиетологии [63]. На роль  $Mg^{++}$  в формировании нормального паттерна сна указывают D. Chollet и соавт. (2001) [64]. По их мнению, несмотря на генетическую предопределенность процессов сна, его качество может успешно корректироваться назначением препаратов  $Mg^{++}$  [64]. В исследованиях, выполненных K. Held и соавт. (2002), убедительно продемонстрировано, что пероральный прием  $Mg^{++}$  сопровождается обратным развитием нейроэндокринных нарушений и патологических изменений электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей сна [65].

P.S. Mangan и J. Kapur (2004) считают дефицит  $Mg^{++}$  важнейшим фактором, определяющим импульсацию (bursting behaviour) нейронов гиппокампа, что может иметь значение при многих пато-

логических состояниях, затрагивающих психоневрологическую сферу [66]. S.W. Golf и соавт. (1998) пишут о роли препаратов  $Mg^{++}$  при выраженном физическом стрессе [67]. Применение немецкими авторами магния оротата (в двойном слепом рандомизированном исследовании) при обследовании троеборцев (плавание, велосипедная гонка, бег) позволило выявить у спортсменов положительные изменения утилизации глюкозы и уменьшение стрессовой реакции (без снижения так называемого «соревновательного потенциала») после применения препаратов магния [67]. Физический стресс возможен как у взрослых, так и у детей. Применение солей  $Mg^{++}$  рекомендовано детям при некоторых видах пищевой непереносимости, связанной с кишечной мальабсорбцией (при целиакии, недостаточности лактазы, непереносимости белков коровьего молока) и метаболическими церебральными нарушениями (при классической галактоземии и вариантных формах болезни), а также при необходимости соблюдения элиминационных диет, дефицитарных по ряду макро- и микронутриентов [68]. Если при рождении в человеческом организме присутствует всего около 760 мг  $Mg^{++}$ , то к 4–5-месячному возрасту содержание  $Mg^{++}$  увеличивается до 5 г, а к 18 годам достигает 25 г. При этом до 30–40% магния обнаруживается в мышцах и мягких тканях, 1% – во внеклеточной жидкости, а остальной (50–60%)  $Mg^{++}$  находится в скелетно-мышечной системе [69].

$Mg^{++}$  – уникальный макроэлемент, применяемый во многих областях клинической медицины. Как известно,  $Mg^{++}$  стабилизирует ДНК и способствует процессам ее нормальной репликации и транскрипции, а дефицит описываемого макроэлемента, наоборот, может усиливать старение клеток за счет уменьшения стабильности ДНК, снижения белкового синтеза и функций митохондрий [70, 71].

В этой связи не лишне процити-

ровать данные W.J. Rowe (2012), в соответствии с которыми коррекция магниевой недостаточности может способствовать увеличению продолжительности жизни [72]. Эти уникальные данные основаны на данных американской космической медицины (выраженное снижение содержания магния в сыворотке крови у космонавтов и астронавтов во время полета –  $p < 0,0001$ ). Сам процесс старения организма, ускоряющийся в условиях невесомости, запускается за счет значительного снижения в тканях ионов  $Mg^{++}$ , что, в свою очередь, сопровождается повышенной выработкой катехоламинов и созданием порочного круга между этими субстанциями. Дефицит  $Mg^{++}$ , являющегося антиоксидантом и антагонистом кальция, не позволяет противостоять действию окислительного стресса и других патологических феноменов, приводящих к существенному повреждению эндотелия и митохондрий. Сам процесс старения, по мнению W.J. Rowe (2012), связан с прогрессивным укорочением теломер, повторяющихся последовательностей ДНК, а также белковых субстанций, защищающих концы хромосом. Процесс связывания теломеразы с короткими ДНК является  $Mg^{++}$ -зависимым, а снижение активности теломеразы запускает повышенную выработку катехоламинов. Теломераза способна к элонгации теломер, поддерживая их длину и стабильность хромосом [72].

Интерес неврологов и психиатров на протяжении последних лет к  $Mg^{++}$  и  $Mg^{++}$ -содержащим препаратам вполне закономерен и отражает современные представления о нейронауке как о мультидисциплинарном направлении, объединяющем классическую неврологию и психиатрию с такими областями знаний, как нейрофармакология, нейроиммунология, нейродиетология, нейродерматология, соматоневрология и т.д.

*Список литературы находится в редакции.*



# Пациент с болью в спине: возможности терапии



Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А.,  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г. Москва

**Боль в нижней части спины (БНС) – один из наиболее распространенных клинических синдромов, ассоциированный с высокой частотой временной утраты трудоспособности и значительными материальными затратами. Выбор адекватной терапии пациентов с БНС требует исключения первичных заболеваний, способных обусловить возникновение боли. При выборе противоболевого препарата необходимо соблюдать баланс между эффективностью и возможным риском развития нежелательных побочных эффектов. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при лечении пациентов с БНС, является кетопрофен (кетонал), разнообразие лекарственных форм которого позволяет проводить максимально индивидуализированную терапию.**

Боль в нижней части спины (БНС, *синоним*: поясничная боль) – распространенный клинический синдром, проявляющийся болезненными ощущениями, дискомфортом в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными мышцами. В подавляющем большинстве случаев БНС сопровождается мышечно-тоническим синдромом. Нередко имеются проявления корешкового синдрома в виде болей, которые иррадиируют вдоль нижних конечностей в зоне иннервации пораженного спинального корешка.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность БНС исключительно широка. Установлено, что в зависимости от таких факторов, как интенсивность и характер физических нагрузок, возраст и масса тела пациента, коморбидные заболевания, БНС регистрируется у 70–90% представителей взрослой популяции и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1]. Каждый 4-й взрослый гражданин

США испытывает БНС, которая продолжалась не менее 1 сут. [2], при этом интенсивная БНС в течение последнего года наблюдается примерно у каждого 10-го взрослого.

Наличие БНС ассоциировано с исключительно высокими материальными затратами, обусловленными утратой трудоспособности пациентов, невозможностью продолжать трудовую деятельность, расходами на лечебные и реабилитационные мероприятия. Так, установлено, что в США только прямые затраты, связанные с оказанием медицинской помощи при БНС, превышают 25 млрд. долларов, тогда как еще большие расходы сопряжены с временной утратой трудоспособности и невозможностью выполнять трудовые обязанности [3]. Анализ распространенности БНС в популяции и связанных с ней материальных затрат требует также учета того факта, что значительное число больных по ряду причин не обращаются за медицинской помощью, пытаясь самостоятельно купировать болевой синдром при обострении заболевания, прибе-

гают к помощи лиц без медицинского образования, родственников и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции [4].

В целом БНС представляет собой доброкачественный клинический синдром, обусловленный неспецифическими дегенеративными изменениями в суставных поверхностях позвонков, межпозвонковых дисках, мягких периапартулярных тканях [5]. Как правило, у пациента имеется сочетание остеоартроза, спондилеза, дегенеративных изменений связочного аппарата, остеохондроза и др., вследствие чего выявить единственную причину возникновения болевого синдрома представляется затруднительным. Считается, что predisposing факторами являются характер и интенсивность физических нагрузок индивидуума, их регулярность, особенности строения позвоночника (в частности, наличие аномалий развития позвонков и межпозвонковых дисков), инволюционные изменения, со временем развивающиеся в костной и хряще-



вой тканях [6].

За последние 2–3 десятилетия в значительной степени были пересмотрены взгляды на роль в развитии БНС остеохондроза позвоночника, длительное время считавшегося основной причиной болевого синдрома [7]. В настоящее время полагают, что сама по себе перестройка хрящевой ткани межпозвонковых дисков не является причиной возникновения боли, по сути она представляет собой комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с возрастом. Эти изменения в основном направлены на снижение подвижности в тех или иных отделах позвоночника и достижение большей стабильности и устойчивости. Серьезным осложнением такого процесса является выпячивание пульпозного ядра межпозвонкового диска вследствие разрыва волокон окружающего его фиброзного кольца. Развитие грыжи межпозвонкового диска может быть клинически различным. Далеко не всегда грыжа межпозвонкового диска служит причиной возникновения болевого синдрома [8]. Нередко грыжа даже крупных размеров развивается асимптомно, что может быть связано с ее локализацией, размерами костного канала, через который проходит спинальный корешок, некоторыми другими причинами. В ряде случаев имеет место компрессия грыж спинального корешка, как правило, это наблюдается при крупных размерах грыжи, ее расположении вблизи корешка, при других анатомических особенностях, способствующих развитию дискорадикулярного конфликта. Компрессия грыж межпозвонкового диска, спинального корешка или снабжающих его кровью сосудов (*vasa vasorum*) может вести к серьезным последствиям в виде нарушения трофики нервного ствола – дискогенной радикулопатии с нарушением функций структур, иннервируемых пораженным корешком.

Нередко БНС приобретает хронический характер, что значительно затрудняет проведение лечебных мероприятий, требует

дополнительных затрат на проведение лечения, что, в итоге, способно вести к стойкой утрате трудоспособности. Риск развития хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожности, депрессивных симптомов, психосоциальными факторами [9]. Целый ряд индивидуальных личностных особенностей пациента, в частности повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, элементы перфекционизма и др., способны играть важную роль в формировании, становлении и поддержании болевого синдрома скелетно-мышечной системы у пациентов с БНС [10]. Без сомнения, своевременное распознавание этих особенностей, выяснение их роли в развитии болевого синдрома обеспечивают выбор правильной тактики ведения пациента, а также могут способствовать сокращению сроков терапии, увеличить длительность периода ремиссии.

Основой клинической диагностики БНС являются тщательный сбор анамнеза и изучение клинической картины заболевания. Следует иметь в виду, что имеющийся у пациента болевой синдром может носить вторичный характер и быть обусловленным разнообразными патологическими состояниями. При дифференциальной диагностике следует разграничивать травматическое поражение позвонков, межпозвонковых дисков и связочного аппарата, первичные или метастатические поражения позвонков или мозговых оболочек, инфекционные заболевания (спондилит, эпидурит и др.). Риск развития травматического поражения возрастает у пациентов с травмой спины в недалеком прошлом, остеопорозом, обусловленным как гормональной перестройкой организма, в частности в период менопаузы, так и применением некоторых лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Риск инфекционных и воспалительных процессов в позвоночнике высок у пациентов с нарушенным иммуни-

тетом (в частности, со СПИДом), при проведении частых внутривенных (в/в) введений лекарственных препаратов, у больных с хроническими инфекциями. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных имитировать БНС – заболеваний органов малого таза, почек, мочевых путей.

Нередко подтверждение диагноза требует проведения инструментального обследования. Наиболее ценные и информативные диагностические методы, позволяющие установить характер и объем поражения межпозвонковых дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, – это магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография. Следует отметить, что рентгенография позвоночника, в частности с проведением функциональных проб, способна предоставить ценную информацию о динамических особенностях состояния позвоночного столба, например, выявить спондилолистез – смещение позвонков относительно друг друга. Вместе с тем диагностическая ценность рентгенографического обследования невысока в выявлении грыж межпозвонковых дисков, определении их размеров и локализации, в выявлении небольших размеров локальных воспалительных поражений и новообразований позвоночника. Показаниями к радиологическому обследованию являются нарастающий характер болевого синдрома, его изменение с течением времени, наличие неврологического дефицита (корешковый синдром с признаками нарушения функций спинномозговых корешков), обоснованные подозрения на вторичный характер болевого синдрома (онкологические заболевания в анамнезе, клинические или параклинические признаки остеопороза, воспалительного заболевания и др.). Необходимо отметить, что частое повторное проведение больному мероприятий лучевой диагностики нецелесообразно, оно не влияет на эффективность терапии, тактику лечения больного, не





способствует сокращению сроков нетрудоспособности и стоимости лечения.

Важнейшая задача ведения пациента с БНС – максимально раннее устранение болевого синдрома с последующим расширением двигательного режима пациента и активным включением его в процесс восстановительного лечения. В связи с этим не следует рассматривать устранение боли как самоцель, а представлять ее как возможность повышения качества жизни пациента. Лечение пациентов с БНС включает комплекс немедикаментозных мероприятий (физио-, рефлексо-, мануальная терапия и др.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм, нормализующих обменные процессы в периферических нервах.

С целью купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее широко применяются анальгетики (ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор конкретного препарата представляет собой определенные трудности ввиду широкого спектра лекарственных средств, обладающих близкими фармакологическими свойствами, зачастую с сопоставимыми эффективностью и нежелательными побочными действиями. Соблюдение оптимального баланса между противоболевой активно-

стью препарата с одной стороны, и его переносимостью и спектром потенциальных побочных эффектов с другой, представляет достаточно серьезную проблему.

Присущие представителям группы НПВП нежелательные побочные эффекты обусловлены в первую очередь способностью препаратов ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ). Неселективные НПВП, обладающие способностью подавлять активность ЦОГ как 1-го (ЦОГ-1), так и 2-го (ЦОГ-2) типа, оказывают мощный противоболевой эффект, однако их существенный недостаток заключается в ulcerогенном действии в отношении слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [11]. Риск поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрастает при наличии факторов риска, таких как перенесенная ранее язвенная болезнь желудка, пожилой возраст, одновременный прием нескольких НПВП или кортикостероидов, длительный курс лечения, курение [12].

В связи с особенностями фармакологических свойств селективные НПВП, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2, намного безопаснее в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Однако вследствие угнетения выработки простагландина  $PGI_2$  и отсутствия влияния на синтез тромбоксана они способны увеличивать риск тромботических осложнений, вызывать повышение

системного артериального давления, оказывать нефротоксическое действие [13]. Указанные побочные эффекты в различной степени присущи разным представителям селективных ингибиторов ЦОГ-2; наблюдаются они, как правило, при длительных курсах лечения.

Одним из представителей группы неселективных ингибиторов ЦОГ является кетопрофен (кетонал), представляющий собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана преимущественно с S-энантиомером. Благодаря способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 кетопрофен значительно угнетает синтез простагландинов. Помимо этого, препарат обладает выраженной антибрадикардиновой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, вызывающих повреждение тканей при хроническом воспалении. Применение препарата снижает выделение цитокинов, угнетает активность нейтрофилов. Представляет интерес тот факт, что вследствие угнетения синтеза тромбоксана А-2 в тромбоцитах кетопрофен способен оказывать некоторое антиагрегантное действие, которое в отличие от ацетилсалициловой кислоты характеризуется обратимостью, и функции тромбоцитов и агрегация восстанавливаются в течение 24 ч.

Как свидетельствуют резуль-





таты экспериментальных исследований, кетонал, вводимый в терапевтических дозах (0,5–5,0 мг/кг) парентерально или интратекально крысам, у которых травмой конечности моделировался болевой синдром, вызывал достаточно быстрое и достоверное уменьшение выраженности ноцицептивной боли [14]. После устранения боли поведение животных становилось более спокойным, в процессах повседневной активности исчезало щажение пораженной конечности. Введение препарата не влияло на реакцию животных на термические и механические раздражители, не достигающие болевой интенсивности. Результаты эксперимента позволили авторам констатировать, что кетопрофен обладает высокой эффективностью именно в отношении ноцицептивного болевого синдрома, который характеризуется модальной специфичностью – угнетением поведения, обусловленного болевыми ощущениями и незначительным влиянием на стимулы другой модальности.

Другой важной особенностью фармакологического спектра эффектов кетопрофена является отсутствие его негативного влияния на костную и хрящевую ткань, а также на репаративные процессы в них. Данное свойство представляется достаточно ценным, если учитывать сведения о негативном влиянии многих селективных ингибиторов ЦОГ-2 на процессы репарации костной ткани, повреждающем действии на хрящевую ткань, особенно при длительном курсе терапии.

Вопрос влияния кетопрофена на костную ткань изучался в ходе экспериментального исследования. Экспериментальные животные (крысы) с травматическим поражением большеберцовой кости получали кетопрофен в дозе 1 мг/кг массы тела на протяжении 3–21 сут. [15]. Авторы не обнаружили структурных изменений костной ткани, а также замедления процессов ее восстановления на протяжении указанного периода наблюдения, в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Кроме непосредственного воздействия на ЦОГ, кетопрофен регулирует синтез целого ряда интерлейкинов, обеспечивая нормализацию концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$ , растворимого антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6 [16]. Исследователи отметили, что максимальный эффект в отношении указанных параметров был зарегистрирован у пациентов с выраженным противоболевым и противовоспалительным действием препарата. Также установлено, что введение кетопрофена больным с остеоартрозом не оказывает существенного влияния на активность металлопротеиназ в хрящевой ткани, также практически отсутствовало влияние на активность протеогликаназы и коллагеназы, в связи с чем индукция дегенеративного процесса в хрящевой ткани не развивалась.

В ходе многочисленных клинических исследований на протяжении длительного времени изучалась возможность применения кетопрофена в качестве средства купирования острого болевого синдрома, в частности у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. С целью оценки его эффективности в качестве противоболевого средства у больных, перенесших протезирование тазобедренного сустава, в условиях рандомизированного плацебо-контролируемого исследования наблюдались 60 пациентов [17]. Кетопрофен назначался в достаточно высокой суточной дозе (300 мг), препаратом сравнения служил парацетамол (4,0 г/сут.), в качестве контролируемых показателей, помимо оценки интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), использовали дополнительное количество фентанила, которое требовалось пациентам для пребывания в состоянии комфорта. В ходе исследования было установлено, что назначение кетопрофена на 22% снижает потребность в фентаниле по сравнению с больными, получавшими плацебо ( $p < 0,05$ ), и на 28% – по сравнению с получавшими парацетамол ( $p < 0,05$ ). По мнению исследователей, количество побочных эффек-

тов оказалось минимальным во всех группах, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В другое исследование, посвященное эффективности применения кетопрофена в качестве обезболивающего средства у больных, перенесших обширное хирургическое вмешательство на голове и/или шее, было включено 60 пациентов [18]. Исследование носило характер слепого, рандомизированного, контролируемого. Больные основной группы получали кетопрофен по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 72 ч. после операции, а пациенты группы сравнения в аналогичном режиме получали метамизол по 2,5 г/сут. Помимо интенсивности боли (оценивалась по ВАШ), регистрировалось количество трамадола, принимаемого в качестве дополнительного обезболивающего препарата. Интенсивность противоболевого эффекта препаратов в первые сутки оказалась идентичной, тогда как в последующем устранение боли оказалось достоверно более выраженным у получавших кетопрофен ( $p < 0,05$ ), о чем свидетельствовали как результаты оценки по ВАШ, так и снижение потребности в дополнительном приеме трамадола.

Значительный материал позволил провести мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований [19]. В анализ были включены результаты 14 рандомизированных клинических исследований, в которых под наблюдением находились 968 пациентов, получавших кетопрофен по 25–50 мг 3 раза в сутки и 520 больных, получавших плацебо. Имевшийся болевой синдром был обусловлен оперативными вмешательствами стоматологического, гинекологического, ортопедического, абдоминального профиля.

Авторы мета-анализа установили, что для того, чтобы на 50% уменьшить интенсивность боли на протяжении 4–6 ч. у больных, перенесших ортопедическое вмешательство, при приеме 12,5 или 100,0 мг/сут. необходимо пролечить 3,3 и 2,4





пациента соответственно (number need to treat – NNT). У больных, перенесших удаление зуба, показатель NNT составил 2,4 для дозы в 12,5 мг и 1,6 для дозы в 100 мг. Применение кетопрофена позволило достоверно уменьшить количество дополнительно принимаемых противобольных средств. Стабильный противобольной эффект регистрировался на протяжении в среднем 5 ч. после приема стандартной лекарственной формы кетопрофена. В большинстве исследований отмечена хорошая переносимость препарата при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Полученные результаты анализа позволяют считать кетопрофен адекватным препаратом для устранения острой послеоперационной боли, эффективность которого сопоставима с таковой стандартных, широко применяемых в практике НПВП. Так, отмечено, что противобольная эффективность кетопрофена (50–100 мг/сут.) для устранения умеренной или интенсивной послеоперационной боли аналогична таковой ибупрофена (NNT=2,5 при суточной дозе 400 мг) и диклофенака (NNT=2,7 при суточной дозе 50 мг).

Интересно также, что применение кетопрофена в различных суточных дозах (200 и 300 мг) у пациентов с травматическими и нетравматическими поражениями костей и суставов не позволило установить более высокую эффективность назначения высокой дозы препарата [20].

В 2009 г. в Великобритании был проведен масштабный опрос хирургов о применении противобольных препаратов в послеоперационном периоде [21]. Всего было проанализировано 189 анкет. Оказалось, что кетопрофен, наряду с диклофенаком, кеторолаком и ибупрофеном оказался наиболее часто используемым препаратом (7%), применяемым для устранения послеоперационного болевого синдрома.

Проведено изучение влияния кетопрофена на состояние показателей системы гемостаза. Больным, которым планировалась экс-

тракция 3-го нижнего моляра, до операции и непосредственно после нее вводился кетопрофен по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней [22]. Было установлено, что применение препарата не сопровождалось достоверными изменениями таких показателей, как количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, время ретракции сгустка и протромбиновое время. Полученные данные позволяют рассматривать кетопрофен как препарат, который оказывает минимальное воздействие на систему гемостаза.

В ходе фармакоэкономического исследования изучалась проблема стоимости обезболивания в послеоперационном периоде. Оказалось, что наилучшими показателями обладает комбинация ацетаминофена и кодеина (\$ 65,23), обеспечивающая удовлетворительное купирование болевого синдрома до приемлемого уровня [17]. Вместе с тем добавление к указанной комбинации кетопрофена, хотя и увеличивало стоимость лечения (\$ 238,31), однако давало существенный прирост в качестве и сроках устранения болевых ощущений. По мнению авторов, указанная способность препарата обязательно должна рассматриваться при выборе тактики устранения болевого послеоперационного синдрома с учетом дополнительной возможности кетопрофена.

Серьезную проблему представляет возможность применения того или иного лекарственного препарата у кормящих женщин. Изучению данной проблемы при назначении кетопрофена было посвящено соответствующее исследование: в послеродовом периоде оценивали обезболивающий эффект кетопрофена и определяли концентрацию препарата в грудном молоке [23]. Было установлено, что при назначении кетопрофена в дозе 100 мг 2 раза в сутки концентрация в молоке составила  $53,0 \pm 37,0$  нг/мл, т.е. ребенок с молоком матери может получить в сутки  $7,0 \pm 3,2$  мкг препарата. Авторы заключают, что с учетом относительно невысокой концентрации в плазме кетопро-

фен может быть использован у рассматриваемого контингента больных при минимальном риске развития побочных эффектов.

Опыт применения кетопрофена у больных с различными ревматологическими заболеваниями (остеоартрозом, ревматоидным артритом), некоторыми другими патологическими состояниями в настоящее время накоплен и ответственными исследователями [24, 25]. Клиническая эффективность применения препарата была подтверждена эндоскопическими исследованиями, которые продемонстрировали отсутствие негативного влияния препарата на состояние суставной хрящевой ткани. Кроме того, авторы проведенных исследований отмечают достаточную эффективность препарата и его хорошую переносимость пациентами при достаточно длительных сроках терапии [26].

Проблема частоты и характера побочных эффектов кетопрофена изучалась весьма подробно, при этом была установлена хорошая переносимость препарата как при кратковременном, так и при длительном приеме. Так, анализ результатов применения кетопрофена в суточной дозе 200 мг на протяжении 1 мес. у 19 800 больных в возрасте старше 60 лет с остеоартрозом свидетельствует о том, что отличная переносимость препарата имела место у 60,8% пациентов, а неудовлетворительная только у 5,1% [27]. Различной выраженности побочные эффекты были зарегистрированы у 15,3% пациентов, однако только у 4,5% они послужили основанием для прекращения терапии. Авторы не обнаружили достоверных отличий частоты побочных эффектов у пациентов молодого возраста и старших возрастных групп, также не было отмечено связи между частотой развития побочных эффектов и кумулятивной дозой.

Хорошая переносимость кетопрофена и низкая частота побочных эффектов были продемонстрированы и в более поздних исследованиях [28, 29]. Важно, что побочные эффекты применение





кетопрофена, как правило, нетяжелые и имеют обратимый характер. Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности кетопрофена, в которое было включено 823 пациента (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет продемонстрировало, что после 12-месячного курса терапии 63,3% больных продолжали принимать препарат [29]. В рассматриваемом контингенте больных только у 1,7% имело место клинически значимое поражение ЖКТ, что оказалось достоверно ниже, чем при приеме других не-селективных НПВП (24%). В цитируемом исследовании ни у кого из больных не было зарегистрировано других тяжелых побочных эффектов (токсический гепатит, нарушение кроветворения, синдромы Лайела и Стивенса-Джонсона). В этой связи необходимо отметить, что одновременное с кетопрофеном применение гастропротекторов не уменьшает выраженности противоболевого эффекта препарата. Указанное свойство кетопрофена дает основания разрабатывать комбинированный препарат, включающий омепразол [30].

Высокая эффективность кетопрофена при различных острых болевых синдромах и хорошая переносимость препарата послужили основанием для проведения исследований возможности его применения при БНС. Так, в рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование, посвященное сравнительному изучению эффективности и переносимости диклофенака (75 мг 2 раза в сутки) и кетопрофена (50 мг 2 раза в сутки) было включено 370 пациентов с острой болью в спине. Препараты вводились внутримышечно (в/м) на протяжении 2 дней. Оба препарата за короткий срок продемонстрировали достаточно высокую эффективность, однако кетопрофен характеризовался существенно лучшей переносимостью [31].

Положительные результаты многочисленных исследований, посвященных изучению возможности и безопасности применения

кетопрофена в неврологической клинике, позволили рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника и периартикулярных тканей [32]. Проведенное открытое сравнительное исследование эффективности применения кетопрофена с целью устранения острой боли в спине продемонстрировало высокую эффективность препарата, назначавшегося в амбулаторных условиях [25]. Положительный эффект, носивший достоверный характер, регистрировался начиная с 4–5-го дня лечения и достигал своего максимума к 10–14-м суткам. Побочные эффекты в виде гастралгии, изжоги, ощущения тяжести в животе имели место у 5,4% наблюдавшихся пациентов. Ни у одного из них проведение гастроскопии не выявило поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время разработана новая лекарственная форма кетопрофена – кетонал дуо. Особенностью данных капсул является то, что каждая из них содержит 2 типа пеллет (гранул): стандартные (белые, содержат до 60% от общего количества действующего вещества) и покрытые оболочкой (желтые, составляют 40% от общего количества). В каждой капсуле содержится 150 мг кетопрофена (необходимо подчеркнуть, что действующее химическое вещество абсолютно одинаково в различных пеллетах, а скорость наступления эффекта обусловлена особенностями высвобождения препарата в ЖКТ). Препарат быстро высвобождается из белых пеллет и медленно – из желтых, что позволяет сочетать быстрое и пролонгированное действие.

Эффект начинает проявляться через 20 мин. после приема капсулы и продолжается около 20 ч. Свойства указанной комбинированной формы препарата позволяют применять его однократно в течение суток. Замена традиционных капсул кетонала, содержащих 50 мг препарата и требующих 3-кратного

приема в течение суток, на 1 капсулу кетонала дуо в течение дня (содержит эквивалентную дозу препарата) способна обеспечить лучший противоболевой контроль в течение суток при достаточной противовоспалительной активности и очевидном удобстве применения.

Эффективной формой лекарственных препаратов, традиционно широко применяемых при различных локальных болевых синдромах, обусловленных дегенеративными поражениями костной и хрящевой ткани, периартикулярных образований, являются трансдермальные системы, обеспечивающие локальную доставку действующего вещества непосредственно в область поражения. Применяемые с этой целью мази, кремы, гели продемонстрировали свою высокую эффективность при артрозах, остеоартрозах, БНС [33].

Несомненным достоинством трансдермальных лекарственных форм является минимальное системное действие по сравнению с другими путями введения препарата в организм (энтерально, парентерально) и, соответственно, снижение риска развития побочных эффектов [34, 35]. С учетом относительно небольшой глубины проникновения препаратов через кожные покровы достижение обезболивающего эффекта требует неоднократного нанесения в течение суток. Терапевтический эффект трансдермальных форм кетопрофена может быть повышен за счет одновременного проведения физиотерапевтических процедур [36].

Результаты мета-анализа эффективности применения крема, содержащего кетопрофен (5% препарата), свидетельствуют о том, что его применение более эффективно по сравнению с применением кремов с другими НПВП [37]. Результаты многочисленных наблюдений (в 6 исследованиях было включено более 500 пациентов) показали, что частота наступления положительного эффекта после недельного курса терапии максимальной оказалась именно у больных, пользовавшихся кремом с кетопрофеном. Значение NNT у этих пациентов со-



ставило 2,6, тогда как, например, у крема с индометацином – 10,0, ибупрофеном – 4,1.

Рассматривая особенности фармакокинетики кетопрофена, необходимо отметить, что при приеме внутрь и при ректальном введении препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме при приеме внутрь достигается через 1–5 ч. (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном введении – через 45–60 мин., при в/м введении – через 20–30 мин., при в/в введении – через 5 мин. На 99% кетопрофен связывается с белками плазмы. Вследствие выраженной липофильности препарат быстро проникает через

гематоэнцефалический барьер; в спинномозговой жидкости сохраняется от 2 до 18 ч. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация через 4 ч. после приема превышает таковую в плазме.

Метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой, в меньшей степени – за счет гидроксилирования. Выводится главным образом почками и в значительно меньшей степени через кишечник. Период полувыведения кетопрофена из плазмы после приема внутрь составляет 1,5–2,0 ч., после ректального введения – около 2,0 ч., после в/м введения – 1,27 ч., после в/в введения – 2,0 ч. Кетопрофен

характеризуется хорошей переносимостью, клинически значимые побочные эффекты при его применении встречаются нечасто.

Таким образом, на сегодняшний день данные об эффективности и переносимости кетопрофена свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов с БНС. Вполне обосновано применение различных форм кетопрофена, как пероральных (в том числе кетонал дуо для достижения быстрого и стойкого на протяжении суток эффекта), так и трансдермальных (гель и крем).

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Нервно-мышечные болезни», 2/2013, стр. 20–27*

## Инструкция по применению лекарственного препарата (сокращенная)

### Торговое название

Кетонал® ДУО

### Международное

непатентованное название

Кетопрофен

### Лекарственная форма

Капсулы 150 мг

### Показания к применению

- ревматоидный артрит
- серонегативные спондилоартриты (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит)
- подагра, псевдоподагра
- артроз
- внесуставной ревматизм (тендинит, бурсит, капсулит плечевого сустава)

#### Болевой синдром:

- посттравматический
- послеоперационный
- альгодисменорея
- боль при метастазах в кости у пациентов с онкологическими заболеваниями.

### Способ применения и дозы

Стандартная доза составляет одна капсула Кетонала® ДУО (150 мг) один раз в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

### Побочные действия

#### Часто

- диспептические явления, снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, абдоминальные боли, запор

#### Нечасто

- диарея, гастрит
- головная боль, головокружение, сонливость
- кожная сыпь

### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к кетопрофену или любому вспомогательному компоненту препарата
- пациентам с историей ринита, бронхоспазма, астмы, аллергической сыпи или аллергических реакций, вызванных приемом кетопрофена или подобных действующих веществ, таких как другие нестероидные противовоспалительные препараты или салицилаты (например, такие как ацетилсалициловая кислота)
- тяжелая сердечная недостаточность
- для лечения послеоперационной боли в случае хирургического аорто-коронарного шунтирования
- пациентам с пептической язвой в активной форме, или любой историей желудочно-кишечного

кровотечения, образование язв или прободение

- кровотечения (желудочно-кишечные, церебро-вазкулярные или другие активные кровотечения)
- склонность к кровотечениям
- выраженные нарушения функций печени или почек
- нарушения со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, нарушения гемокоагуляции)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

### Особые указания

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами  
В случае возникновения головокружения, пространственной дезориентации, сонливости, расфокусированного зрения или судорог не следует вести транспорт или управлять потенциально опасными механизмами.

**Представительство АО «Сандоз  
Фармасьютикалс д-д»**

**в Республике Казахстан**

г. Алматы, ул. Луганского, 96

Номер телефона: +7 727 258 10 48

Факс: +7 727 258 10 47

E-mail: kzsds.drugsafety@sandoz.com



# Фармакотерапия императивных расстройств мочеиспускания у неврологических больных

Шварц П.Г., Кадыков А.С., Мулач А.Н., Родионова Ю.В.

УРАМН Научный центр неврологии РАМН,

Лаборатория нейроурологии и уродинамики, Третье сосудистое отделение, г. Москва

**Нейрогенные расстройства акта мочеиспускания являются характерным проявлением демиелинизирующих (рассеянный склероз – РС, миелит), сосудистых (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) и нейродегенеративных (болезнь Паркинсона – БП, мультисистемная атрофия) заболеваний центральной нервной системы – ЦНС [1]. Проявляясь в виде симптомов нижних мочевых путей (СНМП), расстройства мочеиспускания значительно снижают качество жизни (КЖ) неврологических больных, а в некоторых случаях могут стать причиной их гибели. Диагноз нейрогенного расстройства мочеиспускания устанавливается только при наличии верифицированного неврологического заболевания и анамнестической связи между временем появления СНМП и неврологическим дефицитом (парезы, параличи, нарушения зрения, речи и др.). Несмотря на очевидность этого утверждения, в практике нейроуролога встречаются пациенты (как правило, на амбулаторном приеме) с необоснованным диагнозом «нейрогенный мочевой пузырь», поскольку они не страдают неврологическим заболеванием.**

Частота встречаемости СНМП находится в прямой зависимости от распространенности вызывающих их неврологических заболеваний. Одним из наиболее распространенных клинических синдромов, сопровождающих заболевания головного мозга, является гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). Для этого синдрома характерно наличие разнообразной симптоматики, названной Р. Abrams в 1997 г. «ирритативной» (от англ. irritation – раздражение) [цит. по 2]. Частота встречаемости ирритативной симптоматики варьирует в зависимости от характера неврологического заболевания, его стадии и отделов головного мозга, регулирующих нормальное мочеиспускание, во-

влеченных в патологический процесс.

Для ГАМП у неврологических больных характерны следующие симптомы:

- поллакиурия (учащенное мочеиспускание, более 5-8 раз);
- ноктурия (никтурия – уставшее: пробуждение в ночное время суток для мочеиспускания) при учащенном дневном мочеиспускании;
- ноктурия при неучащенном дневном мочеиспускании;
- наличие императивных (повелительных) позывов на мочеиспускание;
- эпизоды императивного недержания мочи;
- использование специальных гигиенических прокладок

и памперсов в связи с расстройством мочеиспускания;

- ограничение питьевого режима в связи с расстройством мочеиспускания.

Эти симптомы встречаются у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), страдающих БП, ДЭ и РС.

При некоторых заболеваниях отмечаются единичные симптомы ГАМП (ноктурия при ДЭ или БП), в некоторых случаях больные жалуются на сочетание тех или иных признаков (учащенное мочеиспускание и императивное недержание мочи при РС и ИИ). Полиморфизм клинических проявлений ГАМП у больных с неврологическими заболеваниями обусловлен в первую очередь разнообразием

патогенетических механизмов, формирующих этот синдром. В частности, причиной развития ирритативной симптоматики у больных, перенесших инсульт, может служить ишемическое поражение высших лобных, подкорковых и/или стволовых центров мочеиспускания; при ДЭ отмечается дискоординация этих центров, обусловленная сосудистой демиелинизацией центральных нервных проводников (лейкоареоз). В случае РС ГАМП может быть следствием пирамидной недостаточности или являться составляющей детрузорно-сфинктерной диссинергии (характерно для поражения симпатических интернейронов грудного отдела спинного мозга). В динамике развития СНМП также имеются различия, во многом зависящие от характера основного заболевания ЦНС. Так, в острый период инсульта у 40% больных имеются расстройства мочеиспускания, а в восстановительный и резидуальный – лишь у 20% пациентов отмечается преимущественно ирритативная симптоматика [1, 3]. Это обусловлено исчезновением ишемической полутени (пенумбры), окружающей очаг некроза, и локальной ревакуляризацией зон головного мозга, контролирующих мочеиспускание и вовлеченных в патологический процесс в острый период инсульта. В отличие от нарушений мочеиспускания, причиной которых явилось ишемическое поражение центров мочеиспускания и/или демиелинизирующее повреждение их проводников (сосудистого генеза при ДЭ или воспалительного при РС), дисфункции нижних мочевых путей (НМП) при БП возникают вследствие недостаточности дофамина, обусловленной гибелью популяции пигментированных дофаминергических нейронов плотной части черной субстанции и других дофаминсодержащих ядер ствола головного мозга. Недостаточная стимуляция D1/D5-рецепторов мочевого пузыря, по мнению

N. Yoshimura и соавт., приводит к развитию ГАМП (моторной формы), что было подтверждено в эксперименте [5].

Дефицит возбуждения D1/D5-рецепторов не единственная возможная причина развития нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) и других ирритативных нарушений мочеиспускания при БП. На более поздних стадиях заболевания на первый план выходят симптомы парасимпатикотонии, проявлением которой, помимо ГАМП, может быть слюнотечение, спастический запор и др. Следовательно, можно предположить, что в основе сходного клинического и уродинамического расстройства в каждый из периодов этого нейродегенеративного заболевания лежат разные механизмы, его формирующие. Это в свою очередь может объяснить неэффективность терапии антихолинэргическими средствами на ранних стадиях заболевания и стимуляторов D1/D5-рецепторов на поздних стадиях заболевания [5, 6].

Появление расстройств мочеиспускания при БП лишь на поздних стадиях заболевания может быть объяснено относительной сохранностью лобных, подкорковых и спинальных центров мочеиспускания, нейромедиаторами которых являются, помимо ацетилхолина, норадреналин, g-аминомасляная кислота, серотонин, субстанция Р и гистамин.

По мнению ряда авторов, приоритетной группой лекарственных средств, применяемых для лечения ГАМП, являются антихолинэргические препараты. Эти средства обладают разной степенью органной специфичности и избирательности в отношении M1–M5-подтипов мускариновых холинорецепторов мочевого пузыря, блокируя последние [2, 7]. Результатом конкурентной блокады мускариновых рецепторов мочевого пузыря M2- и M3-подтипов является нарушение нервного проведения по па-

расимпатическим волокнам тазового сплетения (n. pelvici) и как следствие снижение сократительной активности детрузора и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря, что клинически выражается в урежении мочеиспусканий и уменьшении степени выраженности императивных позывов, а при наличии ургентного недержания мочи – ликвидации последнего [7].

Терапия ГАМП антихолинэргическими средствами за последние десятилетия претерпела определенную эволюцию, направленную на минимизацию побочных эффектов со стороны других органов и систем (сухость во рту, атонический запор, тахикардия, расстройства аккомодации). Возможность такого отбора лекарственных соединений, подавляющих холинэргическую активность, возможна ввиду особенности функционирования самого парасимпатического отдела вегетативной нервной системы – наличия функционально независимых блоков («мочевой», «сердечный» и др.). Одним из первых соединений, использованных для терапии ГАМП, был оксибутирина гидрохлорид, обладающий антихолинэргическим и папавериноподобным действием. Применение этого лекарственного средства сопровождалось сухостью во рту и атоническими запорами у 60% больных, что заставляло последних отказываться от начатой терапии даже при уменьшении ирритативной симптоматики [2]. Применение толтеродина тартрата, селективно блокирующего M2- и M3-подтипы мускариновых рецепторов, позволило у большинства больных избежать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, однако эффекты, связанные с центральным действием препарата в виде галлюцинаций и декомпенсацией закрытоугольной глаукомы, по-прежнему сохранялись у 5-15% больных [2]. На появление солифенацина сукцината возлагались



особые надежды ввиду того, что данное лекарственное соединение избирательно блокировало МЗ-подтип мускариновых рецепторов, отвечающих за сократительную активность детрузора. Результаты сравнительных исследований показали сходность основных и побочных эффектов солифенацина сукцината и толтеролина тартрата [8]. Данные побочные эффекты, как показали дальнейшие исследования, были во многом обусловлены центральными влияниями указанных лекарственных средств [9]. Поэтому дальнейший поиск лекарственных средств антихолинэргического механизма действия был направлен не только на избирательность в отношении определенных подтипов мускариновых рецепторов, но и на тропность к периферическим рецепторам (мочевого пузыря). К таким препаратам относится тропсия хлорид (Спазмекс®). Избирательно блокируя М2- и М3-подтипы холинорецепторов преимущественно мочевого пузыря, тропсия хлорид относится к четвертичным аммониевым основаниям и не проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет избегать центральных побочных эффектов при его приеме. Применение тропсия хлорида (Спазмекс®) у больных с идиопатическим ГАМП выявило наименьшее в ряду антихолинэргических средств количество побочных эффектов при выраженном терапевтическом эффекте, однако в доступной литературе недостаточно освещен опыт применения этого лекарственного соединения у пациентов с императивными расстройствами мочеиспускания нейрогенной природы [10–13].

В Научном центре неврологии РАМН в период с 2002 по 2009 г. наблюдались 253 больных (в том числе 176 женщин и 86 мужчин) с синдромом ГАМП нейрогенной природы. Из них 87 больных страдали РС, 47 – ДЭ, 36 – БП и 83 перенесли ИИ. Сред-

ний возраст больных составил 54,5 года (от 26 до 79 лет).

Основной неврологический диагноз был установлен с помощью неврологического обследования, включая магнитно-резонансную и компьютерную томографию головного мозга. При постановке диагноза РС использовали критерии Poser и Mc Donald, шкалу Куртцке [2]. Шкалу оценки двигательной активности (устойчивость, походка) у пожилых (Tinneti, 1986), шкалу НИИ неврологии РАМН (Л.Г. Столярова и соавт., 1982), индекс независимости в повседневной жизненной активности (Katz и соавт., 1963) использовали для диагностики ДЭ [4]. Стадии БП устанавливали по Хену и Яру (Hoehn, Yahr, 1967) [6]. Шкалу инсульта NIHNS и индекс Бартеля использовали у больных, перенесших ИИ [14]. Урологическое обследование включало оценку СНМП по шкалам IPSS, LISS и дневник мочеиспусканий, ультразвуковое исследование органов мочевой системы на приборе «ALOKA SSD 210 DX II» (Япония), комплексное уродинамическое исследование на аппарате «MMS ALFA» (Голландия). Цистометрическое исследование повторяли после 2 мес лечения. Всем больным было проведено симптоматическое лечение ГАМП тропсия хлоридом (Спазмекс®).

Тропсия хлорид применяли от минимально эффективной дозы, равной 5–15 мг 3 раза в сутки, внутрь. Всем больным тропсия хлорид назначали на протяжении 24 нед. В течение первых 4 нед больные принимали 15 мг/сут тропсия хлорида. В случае отсутствия эффекта после 4 нед лечения дозу препарата увеличивали до 22,5 мг/сут при 3-кратном приеме. Через 8 нед лечения при отсутствии эффекта дозу увеличивали до 45 мг/сут. При появлении побочных эффектов дозу тропсия хлорида снижали или прекращали лечение. Длительность лечения составляла от 2 до 36 мес.

## Анализ СНМП

При обследовании у больных с РС были выявлены учащенное мочеиспускание в сочетании с ноктурией (у 56 человек) и императивное недержание мочи (у 31 больного). Наибольший дисконфорт СНМП доставляли больным с баллом инвалидизации >3–4 по Куртцке ввиду ограничения возможности передвижения. СНМП выявлялись при моносимптомном дебюте РС у 3 больных, а при полисимптомном дебюте – у 16. К концу 1-го года заболевания (1–3 обострения) 36 больных отметили симптомы ГАМП, к 5-му году заболевания все больные 1-й группы страдали СНМП. В динамике отмечалась стойкая картина нарушения мочеиспускания в дальнейшем периоде болезни. Отмечены единичные случаи присоединения обструктивной симптоматики, сочетающейся с переходом ремиттирующего течения во вторично-прогредиентное и появлением очагов демиелинизации в области интернейронов нижнегрудного отдела спинного мозга (детрузорно-сфинктерная диссинергия).

У больных, перенесших ИИ, отмечались императивные позывы на мочеиспускание (у 47 человек), изолированная ноктурия (у 14 пациентов), поллакиурия в сочетании с императивным недержанием мочи (у 22 больных). Императивные позывы на мочеиспускание выявлялись у пациентов с очагами в лобных отделах головного мозга, поллакиурия – у больных с правополушарными поражениями (n=18), реже – левополушарными (n=4). Изолированная ноктурия была характерна для лакунарных инфарктов, расположенных паравентрикулярно, и, как правило, не влияла на общее количество суточных мочеиспусканий (смещение суточных ритмов). Появление СНМП у больных, перенесших ИИ, имело четкую связь с началом заболевания. Треть больных отмечали

частичный регресс жалоб в восстановительном и резидуальном периоде инсульта, что проявлялось уменьшением интенсивности императивных позывов на мочеиспускание и снижением частоты эпизодов императивного недержания мочи. Однако у 2/3 больных СНМП сохранялись длительно в неизменном виде; 15 пациентов с императивным недержанием мочи страдали нейрогенным спастическим запором.

У пациентов с ДЭ отмечалась изолированная ноктурия (18 случаев), поллакиурия в сочетании с ноктурией (5 больных), императивное недержание мочи (12 пациентов) и императивные позывы на мочеиспускание (у 12 больных). Треть больных с ДЭ отметили начальную симптоматику уже на ранних стадиях заболевания, еще до появления лобной диспраксии ходьбы и выраженного когнитивного дефицита (снижение памяти и др.). По мере нарастания неврологического дефицита пациенты этой группы отмечали ухудшение симптоматики со стороны НМП: учащенное мочеиспускание усугублялось недержанием мочи.

У 25 из 36 больных, страдающих БП, выявлена ноктурия, 7 жаловались на учащение мочеиспускания в дневное время и 4 – на императивное недержание мочи. У 2/3 больных с БП расстройства мочеиспускания появились в сочетании со спастическим запором и слюнотечением на 5-7-й год заболевания и явились следствием парасимпатикотонии.

### Результаты уродинамических исследований

У пациентов с нейрогенным ГАМП при уродинамическом обследовании могут быть выявлены две формы: нейрогенная детрузорная гиперактивность (моторная форма) и гиперактивный мочевого пузыря без детрузорной гиперактивности (гиперсенсорная форма). Моторная форма

ГАМП выявлена у 79 (90%) больных с РС, у 83 (100%) больных, перенесших ИИ, 25 (51%) больных с ДЭ и у 36 (100%) больных с БП. У пациентов с демиелинизирующими поражениями отмечен определенный процент сенсорных нарушений, чаще встречаемых при хронической сосудистой демиелинизации (лейкоареоз) белого вещества головного мозга (до 49% больных 3-й группы), преимущественно фронтальных отделов. Реже эти расстройства отмечались у больных с РС (до 10%).

### Результаты применения троспия хлорида

У 165 из 223 больных с НДГ в течение первых 4 нед приема троспия хлорида (5 мг 3 раза в сутки) результат лечения был расценен как хороший и у 18 больных – как удовлетворительный. Исчезновение или уменьшение ирритативных симптомов у больных с положительными результатами лечения отмечалось через 2–2,5 нед приема препарата и сохранялось на протяжении дальнейшего лечения в течение 24 нед. У 11 больных отмечалась сухость во рту, которая прекратилась самостоятельно в течение 1-й недели приема препарата.

В связи с отсутствием эффекта 40 больным с НДГ доза троспия хлорида через 4 нед лечения была увеличена до 15 мг 3 раза в сутки. Через 2 нед у этих больных отмечено уменьшение ирритативной симптоматики, и результат лечения расценен как хороший. Остаточной мочи, по данным ультразвукового исследования, на фоне приема троспия хлорида в этой группе больных не отмечено.

Таким образом, при применении троспия хлорида в дозе от 15 до 45 мг/сут из 223 больных с НДГ хороший результат отмечен у 165, удовлетворительный – у 18, и у 40 больных потребовалось увеличение дозы препарата до 45 мг/сут. Применение высоких доз препарата не сопровождалось

появлением побочных эффектов (сухость во рту, атонический запор или появление остаточной мочи).

Через 24 нед лечения в целом у больных отмечалось уменьшение числа суточных мочеиспусканий в среднем с  $15,5 \pm 3,63$  до  $10,5 \pm 1,94$ , количества эпизодов императивного недержания мочи с  $3,5 \pm 1,5$  до  $1 \pm 0,7$ , среднеэффективный объем мочевого пузыря увеличился с  $160 \pm 64,82$  до  $207,5 \pm 46,27$  мл.

Цистометрическая емкость мочевого пузыря до назначения троспия хлорида у больных с НДГ в среднем составила  $137,5 \pm 62,1$  мл, через 24 нед после лечения среднее значение цистометрической емкости мочевого пузыря увеличилось до  $190 \pm 49,76$  мл. Также отмечалось уменьшение числа и амплитуды произвольных сокращений детрузора.

Из 30 больных с ГАМП без детрузорной гиперактивности (установленной уродинамическим исследованием) через 4 нед лечения троспия хлоридом в дозе 5 мг 3 раза в сутки только у 7 больных отмечен удовлетворительный результат. При увеличении дозы до 15 мг 3 раза в сутки у 2 больных отмечен хороший результат и у 1 больного удовлетворительный. Применение троспия хлорида в дозе 15 мг 3 раза в сутки в последующие 4 нед лечения сопровождалось удовлетворительным результатом у 1 больной, которая также отметила незначительную сухость во рту.

Через 24 нед лечения у больных с гиперсенсорной формой ГАМП отмечалось уменьшение суточного числа мочеиспусканий в среднем с  $14,8 \pm 4,67$  до  $12,5 \pm 4,39$ , количество эпизодов императивного недержания мочи снизилось с  $3,1 \pm 2,07$  до  $2,0 \pm 1,22$ , среднеэффективный объем мочевого пузыря увеличился с  $115 \pm 23,09$  до  $147,5 \pm 30,17$  мл.

Оценка влияния троспия хлорида на КЖ неврологических больных с синдромом ГАМП при

помощи шкалы QOL из вопросника IPSS показала, что прием препарата в течение первых 4 нед у 165 больных с моторной формой ГАМП позволил уменьшить значение индекса КЖ в среднем с 4,5 до 1,8. Наибольший дискомфорт при синдроме ГАМП вызывали императивные позывы на мочеиспускание и эпизоды императивного недержания мочи. Ноктурия вызывала выраженный дискомфорт у тех больных, которым требовалось продолжительное время для повторного засыпания после пробуждения. По нашим наблюдениям, ноктурию наряду с ирритативной симптоматикой можно рассматривать как одну из причин постинсультной депрессии. Коррекция дозы препарата позволила улучшить КЖ у 205 больных с моторной формой ГАМП.

Помимо основного эффекта, у тропсия хлорида отмечены положительные побочные эффек-

ты, позволяющие купировать неврологические проявления заболеваний головного мозга. На фоне приема тропсия хлорида у пациентов, страдающих БП, отмечалось купирование явлений спастического запора и сиалореи (слюнотечения), являющихся проявлением парасимпатикотонии. Примечательно, что неспособность тропсия хлорида проникать через гематоэнцефалический барьер позволила избежать предварительной корректировки доз противопаркинсонической терапии.

Таким образом, тропсия хлорид в терапевтических дозах является высокоэффективным и легко переносимым средством лечения неврологических больных с моторной формой ГАМП.

Можно предположить, что СНМП при заболеваниях ЦНС в зависимости от стадии и формы патологического процесса, происходящего в ЦНС, будут иметь

разную чувствительность к проводимой лекарственной терапии ГАМП. Например, в патогенезе ГАМП у пациентов, страдающих поздними стадиями БП и перенесших ИИ, существенную роль играет преобладание парасимпатических влияний на детрузор, что объясняет высокую эффективность тропсия хлорида у этой категории больных.

Исходя из сказанного, дифференцированный подход к проведению антихолинергической терапии, как наиболее эффективной при ГАМП, является актуальной задачей нейроурологии. Понимание динамики процессов, происходящих в ЦНС при ее поражении, позволяет с высокой степенью вероятности предугадать эффективность назначений тропсия хлорида и/или предотвратить развитие побочных эффектов, а следовательно, сохранить приверженность пациента дальнейшему лечению.

### Список литературы

1. Шварц П.Г., Брюхов В.В. Нарушения акта мочеиспускания при заболеваниях головного мозга. РМЖ. 2008; 29: 2002–9.
2. Шварц П.Г. Нарушения акта мочеиспускания у больных рассеянным склерозом ремиттирующего течения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Eldar R et al. Int J Qual Health Care 2001; 13 (1): 57.
4. Минатуллаев Ш.А. Хронические сосудистые заболевания головного мозга и функциональные нарушения мочеиспускания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
5. Yoshimura N, Kuno S et al. Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with a unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. Br J Pharmacol 2003; 139 (8): 1425–32.
6. Мазуренко Д.А. Дифференциальная диагностика и лечение расстройств мочеиспускания у больных болезнью Паркинсона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
7. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевого пузыря у женщин. МЕДпресс-информ. М., 2003.
8. Сивков А.В., Ромих В.В. Результаты сравнительного исследования различных доз тропсия хлорида (Спазмекс) у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Фарматека. 2005; 10: 64–70.
9. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. Clin Ther 2005; 27 (2): 144–53.
10. Аполихина И.А., Железнякова А.И. Современные возможности фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2006; 8 (6): 14–8.
11. Мазо Е.Б., Бабанина Г.А. Тропсий хлорид (Спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений. Урология. 2007; 3: 15–9.
12. Станкович Е.Ю., Демина Т.Л. Опыт применения препарата Спазмекс в симптоматическом лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных рассеянным склерозом. Нейроиммунология. 2004; 2 (3–4): 42–6.
13. Menarini M, Del Popolo G et al. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44 (12): 623–32.
14. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Под ред. Н.В.Верещагина, М.А.Пирадова, М.А.Суслиной. М., 2002.

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», том 11, 7/2009



# Электронейромиографические изменения при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП)



Ярошенко Т.Ф.

Медицинский центр «Доверие», г. Актобе

**Демиелинизирующие заболевания нервной системы, развивающиеся во время или после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций, остаются одной из распространенных причин инвалидизации людей молодого возраста, требуют продолжительного и дорогостоящего лечения, значительно снижают среднюю продолжительность жизни [1].**

Среди этих заболеваний особое место отводится гетерогенной группе демиелинизирующих полинейропатий (ДП), патогенетической основой которых является общий механизм системного поражения периферических нервов [2].

ХВДП возникает с частотой 1–2 случая на 100 тыс. населения в год [3]. ХВДП может встречаться в любом возрасте с тенденцией к увеличению заболеваемости среди пожилых. Средний возраст начала заболевания составляет 47,6 года. В детском возрасте ХВДП встречается значительно реже и составляет 0,48 случая на 100 тыс. населения. Мужчины болеют чаще, чем женщины [9]. В клинике инфекционных болезней демиелинизирующие заболевания нервной системы являются одной из актуальных проблем, вследствие преобладания тяжелых форм, высоких показателей инвалидизации и летальности [8].

Впервые клиническую и морфологическую картину «приобретенной хронической рецидивирующей полинейропатии» описал W. Harris в 1929 г. В 1956 г. J. Austin описал 32 случая «симметричной рецидивиру-

ющей полинейропатии, чувствительной к глюкокортикоидам».

Патогенез: Причиной развития ХВДП является сочетанное воздействие реакций клеточного и гуморального иммунитета, направленных против миелина периферических нервов. Пусковым механизмом развития заболевания служат инфекционные агенты, обладающие сходством с компонентами миелина – феномен «молекулярной мимикрии» [10]. В 30% случаев ХВДП предшествуют респираторные или желудочно-кишечные инфекции и вакцинации [4, 9].

Нарастающие слабость и парестезии являются характерными симптомами для диагностики ОВДП и ХВДП, однако время развития процесса при острых и хронических формах полинейропатии различно. В этой связи именно временные параметры развития заболевания являются критериями для отнесения больных к ОВДП и ХВДП. Иногда хроническое течение демиелинизирующей ПНП с периодами ремиссий и эксацербаций отмечается у больных, перенесших много лет назад синдром Гийена-Барре, и, наконец, типичный вариант ХВДП нередко начинается остро [7].

Важнейшим электрофизиологическим методом обследования при ХВДП является стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Данный метод позволяет оценить степень и характер поражения (аксональный, демиелинизирующий или смешанный); определить уровни преимущественного поражения (корешок, нерв), а также контролировать динамику изменений под влиянием проводимой терапии и прогнозировать исход патологического процесса.

На ЭНМГ выявляются следующие признаки демиелинизирующего процесса: снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам, БПВ (блоки проведения возбуждения), увеличение дистальной латенции. Для постановки диагноза ХВДП необходимо исследовать, по меньшей мере, два двигательных и два чувствительных нерва на руке и ноге. На начальных стадиях заболевания СРВ может быть снижена незначительно, поэтому целесообразно проводить комплексный анализ всех ЭНМГ-показателей. Признаки аксональной дегенерации по данным ЭНМГ (снижение амплитуды М-ответа) относятся к прогностически

неблагоприятным факторам [4, 5, 6].

**Цель исследования** – изучение возможности метода стимуляционной электронейромиографии в диагностике поражения периферических нервов при ХВДП.

### Материалы и методы исследования

Исследования проводились в медицинском центре «Доверие» г. Актобе. Основным методом диагностики состояния периферических нервов являлась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), которая была проведена восьми пациентам с диагнозом при направлении ХВДП. Возраст больных варьировал от 37 до 65 лет. Среди обследованных 3 мужчин и 5 женщин. Обследование проводилось на аппарате «Нейрон-спектр 4ВП» фирмы «Нейрософт» (Иваново).

Состояние проводимости нервных стволов оценивалось по следующим показателям: скорости распространения возбуждения по двигательным (СРВ моторная) и сенсорным (СРВ сенсорная) нервам, амплитуде М-ответа, наличии блоков проведения возбуждения (БПВ), величине дистальной латентности, длительности М-ответа (форме М-ответа, конфигурации). Отводящие поверхностные электроды накладывались по классической методике «мышца – сухожилие». Активный электрод устанавливался в моторной точке мышцы, референтный – на сухожилие или костный выступ. Заземляющий электрод размещался между отводящим и стимулирующим электродами. Сти-

мулирующий биполярный электрод накладывался в проекции нерва, иннервирующего данную мышцу.

Обследовались по два нерва на каждой конечности слева и справа: малоберцовый, большеберцовый, локтевой и срединный.

### Результаты исследования и их обсуждение.

Стимуляционная ЭНМГ – исследование проведено 8 пациентам, у которых были выявлены следующие изменения:

- Снижение скорости распространения возбуждения по двигательным нервам (СРВ моторная). Выявлено у 8 пациентов.
- Снижение скорости распространения возбуждения по сенсорным нервам (СРВ сенсорная). Выявлено у 8 пациентов.
- Снижение амплитуды М-ответа. Выявлено у 7 пациентов.
- Выявлены блоки проведения возбуждения. Причем уровни блоков проведения, не всегда были локализованы в типичных местах компрессий, где обычно выявляются тоннельные синдромы. Выявлено у 6 пациентов.
- Увеличение дистальной латентности. Выявлено у 5 пациентов.
- Увеличение длительности М-ответа, изменение его формы. Форма М-ответа становится несколько уплощенной, вершина закругленная. Выявлено у 6 пациентов.

Отмечается симметричность поражения нервов или имеется тенденция к симметричности. Выявлена у 5 пациентов.

Ниже приведена таблица больной А. 65 лет в качестве показательной демонстрации пациентки с ярко выраженными ЭНМГ-признаками демиелинизирующей полинейропатии с признаками аксональной дегенерации.

Обращает на себя внимание симметричность поражения нервов нижних и верхних конечностей. Снижение показателей скорости распространения возбуждения по моторным нервам идет параллельно со снижением скорости по сенсорным нервам. Отмечается значительное снижение амплитуды М-ответов. Регистрируются множественные БПВ, в том числе регистрируется один блок с не типичным уровнем локализации (нижняя треть плеча на левом срединном нерве). Дистальная латентность превышает норму. Длительность М-ответа в большинстве случаев увеличена, форма его деформирована, с тенденцией к «плоской».

### Выводы

Электронейромиография остается наиболее информативным параклиническим методом оценки функционального состояния периферической нервной системы.

Типичными ЭНМГ-признаками при ХВДП будут: снижение скорости распространения возбуждения (СРВ моторная и СРВ сенсорная); снижение амплитуды М-ответа, как результат аксональной дегенерации; наличие блоков проведения возбуждения; увеличение дистальной латентности; изменение длительности и формы М-ответа; в большинстве случаев имеет место симметричность поражения нервов.

### Список литературы

1. Балмасова И.П., Тимченко О.Л., Морозова Н.А., Гултыяев М.М., Ющук Н.Д. Иммунологические аспекты патогенеза синдрома Гийена-Барре. Журнал «Иммунология». – Москва: «Медицина», 2010. Том 31, №1. – с. 38.
2. Супонева Н., Павлов Э. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. Журнал «Врач». – Москва: «Медицина», 2009. №9. – с. 43.
3. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия: современное состояние проблемы диагностики и лечения. Неврологический журнал. – Москва: «Медицина», 2008. Том 1, №6. – с. 4.
4. Мозолевский Ю.В., Дубанова Е.А., Иванов М.И. Клиника и лечение хронической демиелинизирующей полиневропатии. Журнал невропатологии и психиатрии. – Москва: «Медицина», 2001. №2. – с. 6–9.
5. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. – Иваново: «Лань», 2003. с. 35–36.
6. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. с. 24–25.
7. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. – Ленинград: «Наука», 1990. с. 157–158.
8. Fletcher D.D., Lawn N.D., Wolter T.D. Long-term outcome in patients with Guillain-Barre syndrome requiring mechanical ventilation. Neurology, 2000. Vol. 54, P. 2311.
9. Bouchard C., Lacroix G., Plante V. et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology, 1999. Vol. 52, P. 498–503.
10. Lehmann F., Horn, Ludolph A. Neurologische Therapie. Elsevier. S. 338.

# Возможности лечения хронической боли при пояснично–крестцовой радикулопатии



Баранцевич Е., Андреев В.  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет,  
г. Санкт-Петербург

**Изучена эффективность лечения пояснично–крестцовых радикулопатий с применением препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум. Показано, что при возникновении ноцицептивной и нейропатической боли улучшение результатов дает использование нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинации с нейротропными витаминами группы В.**

Боли в нижней части спины вследствие высокой распространенности и обращаемости к врачу обуславливают высокие показатели нетрудоспособности и представляют собой крупнейшую медико-социальную проблему. В разные возрастные периоды в связи с этой патологией за медицинской помощью обращаются до 80–90% людей. В 20–50 лет дорсопатия является 2-й по частоте (после респираторных заболеваний) причиной обращения к врачу и 3-й причиной госпитализации [9]. В возрасте 30–60 лет дегенеративно-дистрофические заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника становятся причиной временной нетрудоспособности 15–25% работающего населения [1].

При продолжительности болей около 3 нед. их классифицируют как острые. Возможно также подострое (3–12 нед.) или хроническое (более 12 нед. – до 25 эпизодов в год) течение боли [16]. Проблема лечения боли при спондилогенных радикулопатиях актуальна во многих странах. Так, в США ежегодно

по поводу остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника выполняется не менее 450 операций на 1 млн. жителей [17].

Спондилогенная пояснично-крестцовая радикулопатия – одна из наиболее тяжело протекающих форм неврологических проявлений вертеброгенной патологии периферической нервной системы. В случае возникновения компрессии спинномозгового корешка сроки нетрудоспособности значительно увеличиваются, требуются дорогостоящие обследование и лечение. При неадекватной оценке имеющихся симптомов денервации может наступить стойкая нетрудоспособность со значительным неврологическим дефицитом. При высокой распространенности болей в нижней части спины симптомы компрессии спинномозгового корешка отмечаются в целом в популяции у 3–5% людей. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет, у женщин – 50–60 лет [2, 8, 11, 12].

Согласно МКБ-10, дегенеративно-дистрофические заболева-

ния позвоночника (остеохондроз) включены в раздел болезней соединительной ткани и рубрифицируются как дорсопатии. Симптомы сдавления спинномозгового корешка выделены в отдельные пункты классификации. В структуре первичного синдрома болей в нижней части спины указанные изменения служат одной из основных причин возникновения спондилогенных болевых синдромов. Формирование протрузий и грыж межпозвонковых дисков в большинстве случаев приводит к возникновению компрессионно-ирритативных болевых синдромов.

Ведущий механизм патогенеза спондилогенных радикуло- и миелопатий – компрессионное воздействие на артериальные и венозные сосуды спинномозгового корешка. Более грубое сдавление приводит к механическому повреждению волокон. Это происходит при ограничении пространства в месте прохождения спинномозгового корешка в межпозвонковом отверстии – на уровне латерального кармана (в большинстве случаев – при гры-



же межпозвонкового диска). Степенизирующее воздействие может также наблюдаться в случае обызвествления связочного аппарата с формированием остеофитов, при гипертрофии суставных фасеток или при капсулярных сегментарных процессах. Возможно сочетание этих изменений, особенно при значительном снижении высоты межпозвонковых дисков [12, 32].

Дегенеративно-дистрофические изменения развиваются постепенно и затрагивают различные структуры позвоночного двигательного сегмента и позвоночника в целом: возникают дегенеративные изменения в межпозвонковых дисках (остеохондроз) и суставах (деформирующий спондилоартроз), связочном аппарате (спондилез). Особое анатомическое расположение спинного мозга, корешков, радикулярных и радикуломедуллярных сосудов (артерий и вен), межпозвонковых дисков, суставов обуславливает появление сосудисто-ирритативных или проводниковых синдромов компрессионного характера при патологических изменениях, как в межпозвонковых дисках, так и в связочно-суставных структурах позвоночного двигательного сегмента. Наибольшая механическая нагрузка на единицу площади межпозвонкового диска становится причиной более раннего возникновения дегенеративно-дистрофических изменений в нижнешейных и нижнепоясничных сегментах позвонков [16, 21].

Первоначальные дегенеративные изменения затрагивают студенистое ядро, затем – фиброзное кольцо. Происходят дегидратация и снижение высоты межпозвонкового диска. Изменяются физико-химические свойства студенистого ядра, снижается устойчивость эластических волокон к механической нагрузке, происходят разрыв волокон фиброзного кольца и проникновение фрагментов ядра в поврежденные участки. При прогрессировании изменений зона повреждения эластических волокон увеличивается, присоединяются

локальные микроциркуляторные нарушения воспалительного характера в оболочках кармана твердой мозговой оболочки и корешков спинного мозга. С проникновением фрагментов студенистого ядра в участки поврежденного фиброзного кольца формируются протрузии и грыжи диска. В последующем присоединяются компенсаторные реактивно-дистрофические изменения в фиброзном кольце (краевые костные разрастания), связках, межпозвонковых суставах. Выраженность и уровень дегенеративных процессов в позвоночном двигательном сегменте определяют локализацию и характер неврологических синдромов. Поддерживающим фактором компрессии в межпозвонковом отверстии является участие асептического иммунного воспаления при контактировании антигенов студенистого ядра с иммунокомпетентными клетками. Наибольшая податливость венозной стенки служит причиной раннего возникновения венозного полнокровия, хронической венозной гипоксии и отека.

Среди основных факторов, приводящих к дегенеративным изменениям в дисках, имеют значение повышенная осевая нагрузка, особенно импульсная, большой интенсивности, с микротравматизацией студенистого ядра и фиброзного кольца. Снижение устойчивости к нагрузке часто обусловлено конституционально-дизрафическими особенностями анатомического строения позвонков и молекулярно-биохимического состава структур межпозвонкового диска и связочного аппарата. В частности, установлены особенности распространения дегенеративно-дистрофических изменений у пациентов с диспластическим кифосколиозом, при врожденной узости позвоночного канала, другими дизрафическими изменениями пояснично-крестцовой локализации.

Наиболее драматические изменения происходят при формировании грыжи межпозвонкового

диска. Отсутствует взаимосвязь между степенью и выраженностью дегенеративных изменений межпозвонковых дисков и локальным компрессионным сегментарным процессом. Это подтверждено данными клинко-нейровизуализационных сопоставлений [32].

В инициации острой боли решающую роль играют механические факторы. Стойкий болевой синдром может быть связан не столько с компрессией корешка, сколько со вторичными токсическими, дизиммунными и дизметаболическими процессами, которые индуцируются внедрением структур пульпозного ядра в эпидуральное пространство и воздействием биологически активных веществ, высвобождающихся при участии иммунокомпетентных клеток. Ключевую роль в возникновении сегментарных корешковых болей могут играть воспалительные изменения в ближайших структурах – спинномозговом корешке с последующим вовлечением спинального ганглия.

Механизм повреждения связан с накоплением фосфолипазы A<sub>2</sub>, оксида азота, простагландина E. В результате многокомпонентного повреждающего действия наблюдается интра- и экстраневральный отек, происходит ирритация чувствительных волокон, изменяется способность проведения импульса. При более выраженном повреждении наступает грубое структурное повреждение и блокируется проведение импульсации различной модальности [34]. Симптомом вовлечения спинномозгового корешка является стойкая или пароксизмальная интенсивная боль, иррадирующая в нижнюю конечность в соответствующий дерматом. Кроме того, возникающая сегментарная болевая импульсация запускает регионарные мышечно-тонические синдромы; происходит ограничение подвижности в пояснице, нарушается чувствительность сегментарного характера, снижаются или выпадают соответствующие глубокие рефлексy, появляются

гипотония и слабость мышц, иннервируемых данным корешком (миотом) [8, 11, 12]. Длительное воздействие повреждающего фактора на рецепторные и проводниковые структуры афферентной модальности вызывает изменение боли – присоединяется нейропатический компонент. Патогенез компрессионных радикулопатий представлен на рис. 1.

С учетом особенностей патофизиологических механизмов различают **ноцицептивные** и **нейропатические** боли. Ноцицептивная боль обусловлена действием повреждающего фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т.д.) на периферические структуры восприятия – болевые рецепторы. Этот тип боли характерен для острой стадии спондилогенной радикулопатии. В данной ситуации все отделы нервной системы функционируют адекватно.

Однако при длительном раздражении структур, обеспечивающих передачу болевой импульсации, присоединяются другие механизмы боли. Наибольшее значение имеют структурные нарушения в системах, контролирующих боли. В результате появляется болевая импульсация – нейропатическая боль. Многочисленные эпидеми-

ологические исследования указывают на возникновение и даже преобладание нейропатического компонента боли при спондилогенной радикулопатии в 20–35% случаев [25].

Кроме этого, имеются механизмы хронизации боли, действующие вследствие импульсации афферентной модальности от болевых рецепторов (ноцицепторов), расположенных в сухожильно-фасциальных структурах паравerteбральной области, и не связанные с функциональными нарушениями чувствительной порции спинномозгового корешка. Однако, появившаяся болевая импульсация мощным потоком направляется в спинной мозг и переключается через синаптические контакты. В ответ на это возрастает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) и простагландинов, активируются интактные рецепторы за пределами зоны болевой стимуляции. Возникающая в результате импульсация (восходящая) индуцирует повторную волну выброса медиаторов воспаления в синаптических терминалях. Повышенная возбудимость ноцицепторов оказывает рефлекторное активирующее действие на мотонейроны сегментарного аппарата

спинного мозга, формируется защитное мышечное напряжение.

Локальное мышечное напряжение инициирует нейрогенное воспаление, возникают ограниченные зоны болезненных мышечных уплотнений, усиливается ноцицептивная импульсация в структуры ЦНС. В дальнейшем сенситизируется значительная часть центральных ноцицептивных нейронов. Замкнутый порочный круг играет важную роль в пролонгировании соматогенной боли и развитии хронических болевых синдромов. На месте возникшего нейрогенного воспаления происходит поражение аксонов, со временем разрастается соединительная ткань, нарушается целостность миелиновой оболочки (рис. 2) [7].

Очевидно, что в сложившейся ситуации эффективность лечения будет обусловлена способностью воздействия на разных этапах, уровнях возникновения и передачи импульсов боли. В случае острой компрессии корешка преобладает ноцицептивный компонент боли, при этом целесообразно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов.

В случае острой боли в спине весьма эффективно использование

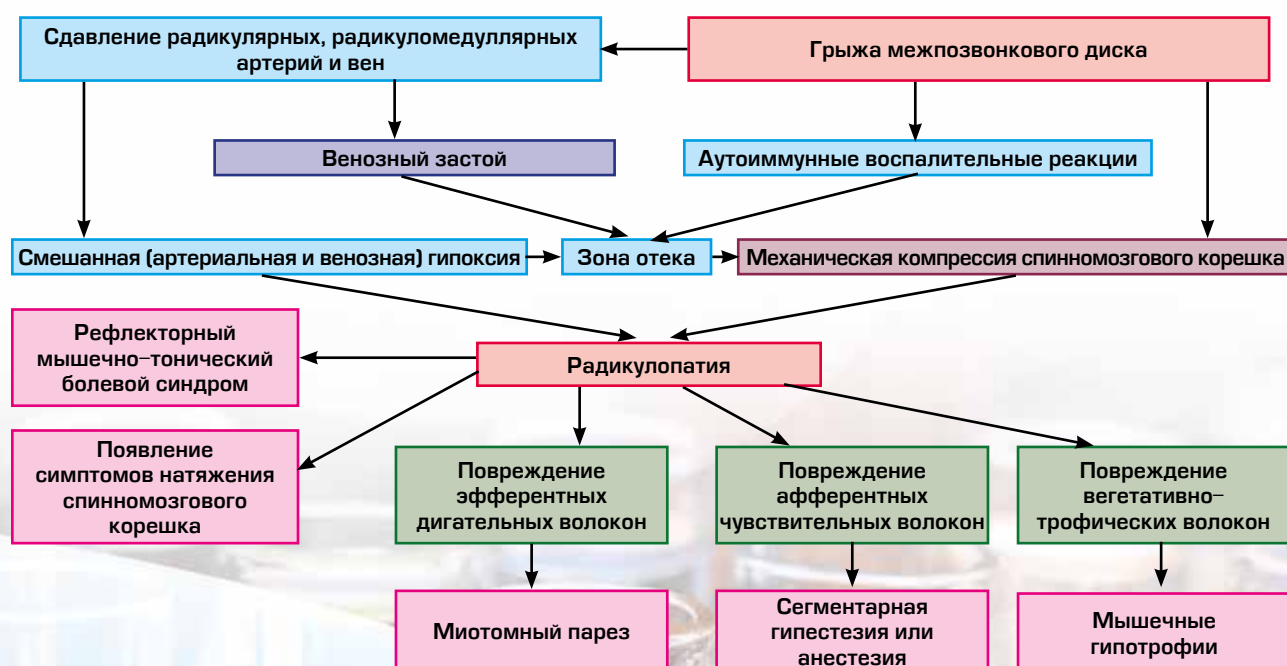


Рисунок 1. Патогенез спондилогенных пояснично-крестцовых радикулопатий

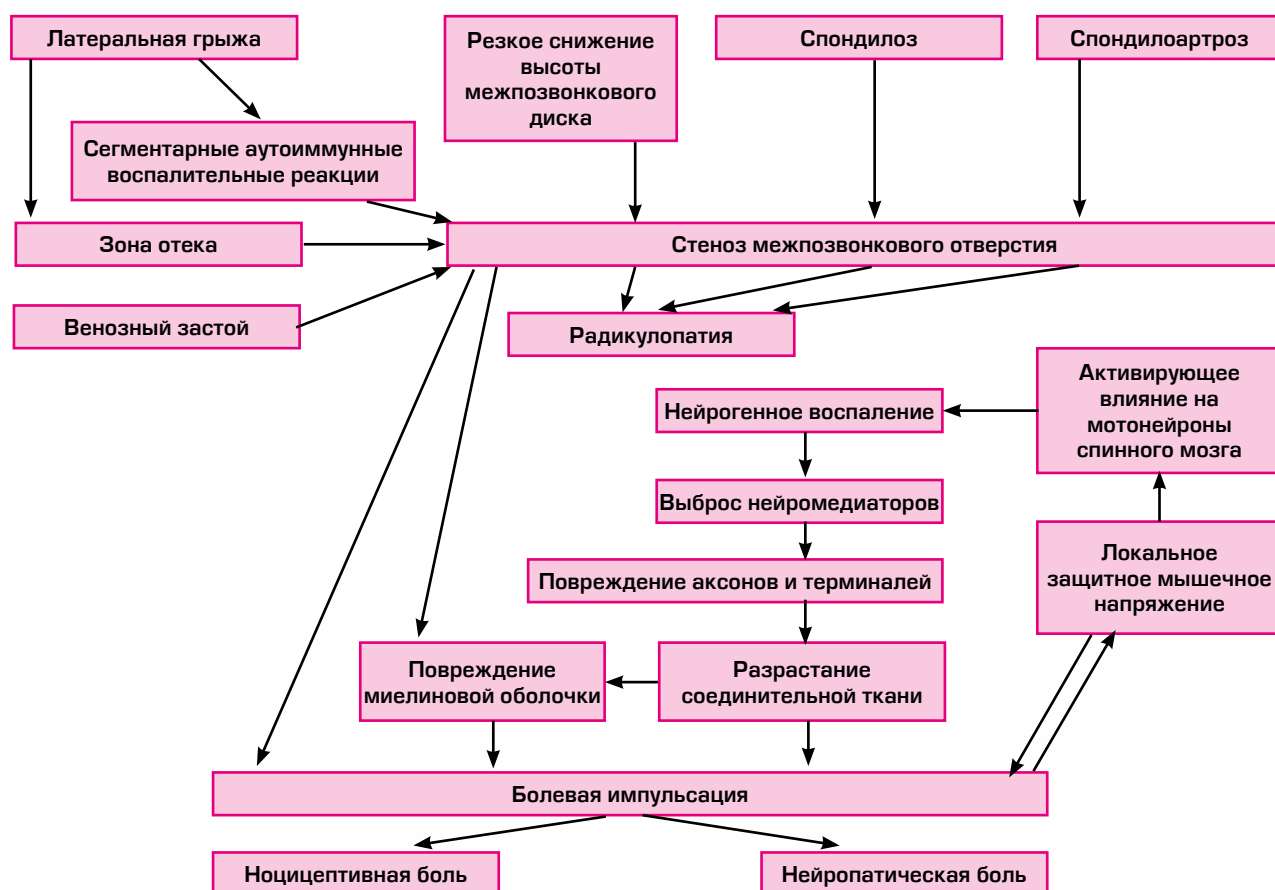


Рисунок 2. Механизм возникновения ноцицептивной и нейропатической боли при спондилогенной радикулопатии

кратковременного курса лечения. Интенсивная боль, особенно при компрессии корешка, требует более длительного лечения; она может продолжаться 3–4 нед. Длительное применение НПВП существенно повышает риск негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с возможностью развития эрозивно-язвенного поражения.

При нейропатической боли применение НПВП малоэффективно. Патогенетическое лечение предусматривает включение в комплекс высоких доз нейротропных витаминов группы В ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ). Благодаря комплексному действию проявляется отчетливый анальгетический эффект как ноцицептивных, так и нейропатических болей. Патогенетическое лечение у данной категории пациентов с дорсопатией и радикулопатией должно быть направлено не только на блокирование синтеза медиаторов воспаления, но и на обеспечение метаболического действия в поврежденной

миелиновой оболочке нервного корешка, поддержание его целостности.

Нейротропные витамины группы В используются в клинической практике достаточно часто, особенно при поражении периферической нервной системы, в том числе у больных с неврологическими проявлениями дегенеративных поражений позвоночника. Исходно применялась схема чередования внутримышечного введения растворов тиамина (витамина  $B_1$ ), пиридоксина (витамина  $B_6$ ) и цианокобаламина (витамина  $B_{12}$ ) по 1–2 мл внутримышечно в течение 2–4 нед. Многочисленными исследованиями установлена недостаточная эффективность подобной схемы – она не позволяет создать действующую концентрацию в зоне повреждения. Кроме того, для данной методики характерна низкая комплаентность, поскольку введение осуществляется частыми и болезненными инъекциями.

Лечение хронической нейро-

патической боли имеет свои особенности. Традиционные противобольные средства, из которых наибольшее распространение получили НПВП, не позволяют эффективно устранять данный тип боли. Широко применяются антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоидные анальгетики. В литературе представлен также большой опыт использования витаминов группы В. Немедикаментозные методы лечения (физиотерапия, лечебная гимнастика, электрофизиологические воздействия и др.) при формировании нейропатической боли у пациентов со спондилогенной радикулопатией неэффективны. Если при острых болях в спине лечение непродолжительно – эффект наступает в течение нескольких дней, то при переходе в хроническую стадию лечение радикулоишемии может потребовать несколько недель.

Эффективность витаминов группы В при спондилогенных болевых синдромах обсуждается



давно. В эксперименте показана возможность их противоболевого действия. Клинические исследования витаминов  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$  при вертеброгенных болевых синдромах дали противоречивые результаты. В ряде исследований подтверждены быстрое уменьшение боли и усиление эффекта с параллельно применяемыми НПВП [5, 19, 20, 30]. В то же время другими авторами не подтверждена эффективность этой группы препаратов [23]. Однако есть публикации, в которых в эксперименте выявлен достоверный противоболевой эффект в отношении нейропатического компонента [18, 29].

Сегодня наиболее исследованным нейротропным препаратом является комплекс Мильгамма композитум. Антиноцицептивный эффект препарата связан с блокированием синтеза медиаторов воспаления, изменением механизмов взаимодействия с рецепторным аппаратом. Витамин  $B_6$  участвует в нейромедиаторной регуляции, обеспечивающей вегетативно-трофические механизмы: повышает синтез протеинов, оказывающих нейротрофическое действие и стимулирующих прорастание поврежденных волокон.

Мильгамма композитум содержит уникальную субстанцию – бенфотиамин, преимущество которого заключается в более высокой по сравнению с водорастворимой формой биодоступности.

Бенфотиамин нормализует метаболизм углеводов в периферической нервной ткани, способствует усилению процессов торможения передачи болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса [7, 24, 26, 29].

Кроме того, в состав драже Мильгамма композитум входит пиридоксин. Двухкомпонентный состав оптимален для высокой нейротропности, способствует стимулированию процессов восстановления чувствительных и двигательных проводников, сохранению структурной целостности.

В качестве поддерживающей терапии проводят повторные кур-

сы лечения витаминами группы В; желательно применять их как в остром периоде, так и при хронизации болевого синдрома. На 1-м этапе оптимальным является 10-дневный курс Мильгаммы, на 2-м – назначение Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день на протяжении не менее 2 нед.

Активное развитие фармакологии и нейрохирургии позволяет применять дифференцированные лечебные методики на разных стадиях болезни. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, лечение болевого синдрома в нижней части спины зависит от его формы и варианта течения. НПВП занимают центральное место. Предпочтительно применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), поскольку в этом случае существенно снижается риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ. Большое значение имеет назначение миорелаксантов. Консервативное лечение позволяет купировать болевой синдром, уменьшить компрессию радикулярных и радикуломиеллярных артерий, уменьшить мышечно-тонические реакции, улучшить кровообращение в зоне компрессии, повысить устойчивость к гипоксии.

Кроме того, применяются нейрохирургические вмешательства. Активное совершенствование техники операций, разработка минимально инвазивных методов позволяют увеличить количество хирургических вмешательств при грыжах дисков. Частота рецидивов болевого синдрома при нейрохирургических операциях составляет 15–45% [6, 13–15, 30, 31]. Современная нейрохирургическая техника позволяет снизить частоту рецидивирования болей до 3–8% [21, 22]. При повторных операциях выявлялось рецидивирование грыжи диска в 1,9–29% случаев [1, 6, 10, 13].

Основной причиной возобновления болей являются возникновение рубцово-спаечных процессов в эпидуральном пространстве

и стенозирование позвоночного канала, изменение биомеханики позвоночного двигательного сегмента в зоне оперативного вмешательства. Причиной появления вертеброгенных и корешковых синдромов могут быть неполное удаление или оставление мигрировавших секвестрированных фрагментов измененного диска, недостаточная декомпрессия сосудисто-нервных структур в межпозвонковом отверстии. Применение в этом случае лечебно-диагностических мероприятий позволяет эффективно и в короткие сроки устранить компрессию сосудисто-нервных структур корешка и спинного мозга и минимизировать неврологический дефицит, предупредить рецидивирование.

Нами проанализированы результаты, полученные у 76 больных (53 женщины и 24 мужчины), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении. Женщины были в возрасте от 18 до 79 лет, мужчины – от 22 лет до 81 года. Причиной обращения во всех случаях был болевой синдром в нижней части спины. У всех обследованных отмечалась иррадиация боли в нижние конечности с распространением в зону иннервации соответствующего корешка. У большинства больных выявлены клинические проявления радикулопатии L5 или S1.

В ходе комплексного обследования до начала лечения анализировали ряд анамнестических, клиничко-неврологических, нейроортопедических, невровизуализационных, электрофизиологических параметров. Наибольшее значение отводили оценке ноцицептивной и нейропатической боли, сопоставляя данные со сроками возникновения компрессии корешка, длительностью дорсопатии, основным патоморфологическим субстратом сдавления корешка. В исследование включали пациентов с умеренной или выраженной болью (оценка по Визуальной аналоговой шкале – ВАШ – не менее 4 баллов) и дли-

тельностью обострения не менее 1 мес., у которых витамины группы В в последние 2 мес. не применялись.

Критериями исключения были наличие опухолевого, инфекционно-воспалительного или иного заболевания позвоночника, требующего специального лечения, выраженная деформация позвоночника, компрессия спинного мозга, другие сопутствующие неврологические, психические, серьезные или нестабильные соматические заболевания (тяжелая патология печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания).

Нейропатический характер боли оценивали с помощью специализированного опросника NPS (Neuropathic Pain Scale), анализируя выраженность болевого синдрома по 10 параметрам: интенсивность, острота, жгучесть, тупость, другие особенности болевого восприятия (холодящий, зудящий характер). Из перечисленных пунктов, 2 отражали общую интенсивность боли и неприятных ощущений, а 8 – специфические характеристики боли. Каждая из характеристик боли оценивалась по ВАШ от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие признака, а 10 баллов – самое сильное ощущение [28, 29].

Обследованные были рандомизированы в 2 группы: основную (n=41) и контрольную (n=35). Между группами достоверных различий по возрасту, полу больных, длительности заболевания, интенсивности болевого синдрома не

было. В основной группе больные получали курс общепринятой медикаментозной терапии, который включал применение НПВП, обладающих преимущественно селективностью в отношении ЦОГ-2 (мелоксикам в дозе 15 мг/сут.), внутримышечно в течение 3 дней с последующим переходом на энтеральный прием. Также использовали миорелаксанты (сирдалуд – 8 мг/сут.), вазоактивные препараты (пентоксифиллин – 800 мг/сут. в течение 12–14 дней). В комплексное лечение были включены витамины группы В. С этой целью мы применяли Мильгамму (ежедневно по 1 ампуле внутримышечно в течение 10 дней), далее – Мильгамму композитум (1 драже внутрь 3 раза в день в течение 14 дней). Пациенты контрольной группы получали только НПВП с преимущественным селективным действием на ЦОГ-2.

Диагноз устанавливали на основании данных клинико-неврологического обследования с помощью перечисленных диагностических методик. Все клинико-anamnestические данные были соотнесены с томографическими методами диагностики. Применялась компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ). При выявлении анамnestических указаний на эрозивно-язвенные поражения ЖКТ больных исключали из исследования. По показаниям (выборочно) осуществлялась электрофизиологическая диагностика, которая позволяла объективизировать неврологический дефицит. В этих случаях оценивали двига-

тельную и чувствительную порции спинномозгового корешка. Интенсивность болевого корешкового синдрома определяли по ВАШ; оценивали эмоциональный статус пациентов.

При анализе данных игольчатой электромиографии (ЭМГ) оценивали следующие параметры: активность введения, наличие спонтанной мышечной активности, произвольная мышечная активность (оценка длительности, амплитуды потенциалов двигательной единицы – ПДЕ, процент полифазных ПДЕ). Стимуляционную ЭМГ (сенсорный и двигательный ответы) проводили в следующих точках: *n. peroneus*; *n. saphenous*; *n. tibialis*; *n. suralis*; *n. superficialis*. Оценивали следующие параметры: дистальная латентность ответов; скорость проведения импульса, амплитуда двигательного (М-ответ) и сенсорного (невральный потенциал) ответов; Н-рефлекс; Н/М (%); F-волны (мин.), средняя латентность, амплитуда, хроно- и тахеодисперсия, характеристики потока (время, скорость).

Задачей электрофизиологического обследования, которое выполняли в конечной фазе исследования (на 10–14-й день) было оценить выраженность повреждения нейромоторного аппарата с оценкой двигательной и чувствительной порций спинномозгового корешка. Исследование осуществляли на 4-канальном компьютерном электромиографе «Нейро-ЭМГ-4», который позволяет оценить функцию сенсорных (оценка скорости поведения им-

Таблица. Изменение показателей, характеризующих нейропатический компонент боли после курса лечения ( $M \pm m$ ), баллы

Симптомы	Основная группа (Мильгамма+Мильгамма композитум)*	Контрольная группа
Интенсивность болей	4,8±1,2	6,1±1,1
Острота	4,1±1,6	4,7±1,1
Жгучесть	3,5±1,3	4,1±0,9
Переносимость боли	5,5±1,9	6,2±2,1

Примечание. \*Во всех случаях  $p < 0,05$ .

пульса), моторных (стимуляционные пробы) проводников, а также проявления денервации скелетных мышц (игольчатая ЭМГ). Для оценки периферических отделов проводников спинного мозга показаны исследования М-ответа, Н-рефлекса, F-волны при стимуляции *n. medianus*, игольчатая ЭМГ, а для изучения состояния передних столбов спинного мозга – невральные и двигательный вызванные потенциалы [3, 4].

Динамику клиническо-неврологических синдромов оценивали на 2, 7 и 14-й дни лечения. Обращали внимание на изменение жалоб, объективных симптомов заболевания (характер и степень нейроортопедических нарушений, выраженность мышечно-тонических болевых симптомов, тяжесть двигательных и чувствительных расстройств), функциональную активность нейромоторного аппарата. Результаты исследования анализировали с применением статистической обработки методами вариационной статистики, вычисляя среднюю арифметическую и используя t-критерий Стьюдента. Особое внимание обращали на динамику характера боли по обоим шкалам; полученные данные соотносили с клиническо-неврологическими синдромами и выявленными в ходе обследования изменениями.

В основной группе преобладали женщины – 30 (73,2%) пациентов; мужчин было 12 (29,8%), в контрольной группе – соответственно 23 (65,7%) и 12 (34,3%). Возраст женщин в основной группе составлял в среднем 39,9 года, мужчин – 42,5 года, в контрольной группе – соответственно 40,1 и 37,3 года. В основной группе практически у 1/4 пациентов ранее отмечались эпизоды обострений, у остальных боли в спине с радикулопатией развились впервые. Схожие показатели были и в контрольной группе. Давность обострения составляла от 2–3 до 14 дней.

При первичном обращении интенсивность боли по ВАШ в груп-

пах была сопоставимой:  $8,6 \pm 0,3$  балла в контрольной группе и  $8,8 \pm 0,4$  – в основной. У 37 (90,2%) пациентов основной и у 33 (94,3%) контрольной групп выявлены напряжение паравертебральных мышц и болезненность при пальпации остистых отростков позвоночника на уровне поражения. Наряду с болевым синдромом наблюдались расстройства чувствительности в виде гиперестезии – соответственно у 32 (78,0%) и 28 (80,0%) пациентов, а также сочетание гиперестезии с гиперпатией – у 10 (24,%) и 9 (25,6%) больных.

Проявлением острой фазы заболевания (сдавление корешка соответствующего уровня) служили симптомы «натяжения» спинномозговых корешков на стороне поражения – соответственно у 37 (90,2%) и 29 (82,9%) больных. У 15 (36,6%) и 12 (34,3%) пациентов наблюдали проявления миотомного пареза в виде уступчивости длинного разгибателя большого пальца стопы. Слабости и гипотрофии икроножных мышц ни в одном случае не было. У 54 (70,1%) обследованных выявлено снижение или выпадение коленного рефлекса при компрессии корешка L4. В случае обнаружения острого корешкового синдрома на уровне S1 определялось выпадение ахиллова рефлекса – у 51 (67,1%) больного.

Таким образом, представленная выборка включала 2 однородные по возрасту группы с незначительным преобладанием в каждой женщин. У обследованных имелись отчетливые признаки радикулопатии, обусловленной компримирующим воздействием измененных межпозвонковых дисков. В момент обращения пациента интенсивность болевого синдрома была такой выраженности, что позволяла проводить консервативную терапию и отражала фазу обострения. При первичном обращении преобладали ноцицептивные боли, в последующем присоединялся нейропатический компонент. Признаки грубой денервации отсутствовали, что так-

же позволяет расценивать выборку как однородную.

При сопоставлении данных по Шкале нейропатической боли мы отметили наиболее выраженную динамику ряда параметров, характеризующих нейропатический компонент боли, таких, как интенсивность, острота, жгучесть, переносимость. Так, у пациентов основной группы в момент обращения интенсивность боли составляла  $8,1 \pm 1,1$  балла, в контрольной –  $7,8 \pm 1,4$ , острота – соответственно  $7,2 \pm 1,6$  и  $6,5 \pm 1,0$  балла, жгучесть –  $5,1 \pm 1,6$  и  $4,9 \pm 1,3$  балла, переносимость боли –  $6,9 \pm 2,5$  и  $6,9 \pm 1,7$  балла. На 2-й день после начала лечения мы повторно оценили те же параметры. В основной группе интенсивность боли составила  $8,0 \pm 1,5$  балла, острота –  $6,5 \pm 1,7$ , жгучесть –  $4,7 \pm 1,8$ , переносимость –  $6,5 \pm 1,5$ ; в контроле – соответственно  $7,5 \pm 2,1$ ;  $6,3 \pm 1,5$ ;  $5,0 \pm 1,3$  и  $7,0 \pm 0,6$  балла. На основании полученных результатов можно говорить о том, что наибольшее значение в характеристике боли имеют ее интенсивность и острота (около 7–8 баллов).

Исследование после курса лечения (на 24-й день) выявило более выраженную положительную динамику в основной группе (Мильгамма + Мильгамма композитум – см. таблицу).

На 24-й день уровень боли по ВАШ составлял в основной группе 2,0 балла, в контрольной – 3,0 балла. Таким образом, при использовании комплекса нейротропных витаминов отмечалось более эффективное купирование как ноцицептивных, так и нейропатических болей.

В целом на 24-й день наблюдения у 39 (95,1%) пациентов основной и 31 (88,6%) пациента контрольной группы отмечено клиническое улучшение, что выражалось в уменьшении болевого синдрома по ВАШ соответственно до  $1,5 \pm 0,5$  и  $2,5 \pm 0,5$  балла. Кроме того, на фоне применения Мильгаммы и Мильгаммы композитум отмечался регресс неврологиче-



ской симптоматики. Чувствительные расстройства в указанный срок у 34 (82,9%) пациентов основной и 26 (74,3%) – контрольной группы, а симптомы натяжения – у всех обследованных. При последующем наблюдении у больных отмечено дальнейшее значительное улучшение: полное купирование болевого синдрома и регресс неврологической симптоматики (оживление пониженных рефлексов соответственно в 93,2 и 72,6% случаев).

Электрофизиологическое обследование продемонстрировало нормальную скорость проведения импульса по малоберцовому нерву с 2 сторон. При стимуляции малоберцовых нервов в обеих группах выявлено увеличение по сравнению со стороной поражения средней латентности F-волны, зарегистрировано 50–57,5% блоков проведения F-волны на пораженной и 25–30% – на противоположной конечности. Н-рефлекс не был получен на стороне поражения у большинства больных основной и контрольной групп (до 80%). При проведении игольчатой ЭМГ выявлены единичные положительные острые волны и потенциалы фасцикуляции *m. tibialis anterior dextra*, *m. soleus dextra* в незначительных количествах.

Таким образом, электрофизиологическое исследование, проведенное в заключительной фазе исследования, указывало на интактность дистальной двигательной порции, незначительное повреждение проксимальных двигательных волокон сегмента L5. Применяемая методика позволяет оценить функцию чувствительной двигательной части соответствующего корешка, а также продолжи-

тельность денервации сегментарных мышц. Признаки необратимой денервации отсутствовали. Диагностировано снижение функции поверхностного малоберцового нерва (сенсорная порция малоберцового нерва) с выключением афферентной части рефлекторной дуги соответствующего сегментарного рефлекса.

Полученные нами данные показывают эффективность и безопасность применения нейротропных витаминов группы В и НПВП в комплексном лечении пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией. Анализ показал, что Мильгамма и Мильгамма композитум оказывают потенцирующее действие при выраженном болевом синдроме, способствуют более быстрому уменьшению последнего. Схожие результаты получены и другими авторами при использовании комбинации витаминов группы В с НПВП [2, 7, 11, 12, 21–23]. Последовательное назначение Мильгаммы и Мильгаммы композитум позволяет снизить выраженность ноцицептивного и нейропатического компонентов болевого синдрома при компрессии корешка.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявила формирование в обеих группах латеральных протрузий и пролапсов дисков, которые преимущественно соотносились с клинко-неврологическими проявлениями у пациентов 2 групп.

Нами установлено, что в острой стадии компрессионно-ишемической радикулопатии наибольшее значение имеет возникновение ноцицептивной боли. Это подтверждается более высокой оценкой боли по ВАШ и особен-

но важно при впервые возникшем обострении. В случае длительных предыдущих эпизодов присоединяется нейропатический компонент, что обусловлено изменениями в проводящих структурах ноцицептивной системы, присоединением вторичного мышечнотонического синдрома. У пациентов, получавших высокие дозы нейротропных витаминов группы В в виде Мильгаммы и Мильгаммы композитум, достигнут более значимый противоболевой эффект. Соотнеся эти результаты с нейровизуализационными данными, можно заключить, что причиной возникновения симптомов компрессии спинномозгового корешка в анализируемых группах являются протрузии и грыжи дисков. Острота воздействия на чувствительную порцию спинномозгового корешка вызвана отеком и биохимическими изменениями в месте дискордикулярного конфликта.

Таким образом, включение препарата Мильгамма композитум в комплексную терапию при спондилогенной радикулоишемии достоверно улучшает регенеративные процессы в нервной ткани, эффективнее снижает интенсивность болевого синдрома и улучшает репаративные процессы в поврежденных тканях. Витамины группы В не только улучшают метаболизм в нервном корешке, но и опосредованно влияют на ноцицептивный и нейропатический компоненты боли. Поскольку хронические боли требуют длительной и регулярной реабилитации пациентов, рекомендуются повторные курсы Мильгаммы композитум: по 2 нед. 2 раза в год.

## Список литературы

1. Амброзайтис К. Повторные хирургические вмешательства при дискогенных пояснично-крестцовых синдромах // Акт. вопр. нейрохир. – 1986; 1: 175–81.
2. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия / Рига, 1991; 30–145.
3. Вишневский А.А., Посохина О.В., Иванова Т.А. и др. Роль соматосенсорных вызванных потенциалов в оценке лечения больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями пояснично-крестцового отдела // Вопр. нейрохир. – 2000; 3: 14–20.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / Таганрог, 1997.
5. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // Рус. мед. журн. – 2008; 16: 35–9.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Врач», 11/2012, стр. 13–19

# МИЛЬГАММА

## НЕЙРОТРОПНЫЙ КОМПЛЕКС

**B<sub>6</sub>**

Участвует в синтезе  
ключевых нейромедиаторов.  
Обеспечивает синаптическую  
передачу.

**B<sub>12</sub>**

Участвует в синтезе  
миелиновой оболочки.  
Обладает анальгетическим  
действием.

**B<sub>1</sub> бенфотиамин**

Обеспечивает аксональный  
транспорт.  
Участвует в синтезе АТФ.  
Патогенетическая  
терапия.

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ СОСТАВ КАЖДОЙ ФОРМЫ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
И ЗАЩИТЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН!**

- Блокирует 4 пути гипергликемического повреждения
- Улучшает функциональное состояние нервных волокон
- Предотвращает развитие и прогрессирование диабетической полиневропатии
- Применяется в 27 странах мира

**Ампулы с лидокаином**

B1 - 100 мг  
B6 - 100 мг  
B12 - 1000 мкг



PK-LSC-5-Nr 015640 15.02.19

**Таблетки**

B1 бенфотиамин - 100 мг  
B6 - 100 мг



PK-LSC-5-Nr 015637 15.01.10

**Таблетки**

B1 бенфотиамин - 300 мг



PK-LSC-5-Nr 018403 07.11.11



**Вёрваг Фарма**

Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ  
в Республике Казахстан и Средней Азии  
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99



# Тромболитическая терапия в неврологии: личный опыт



Мурашко Н.К.<sup>1</sup>, Марухно Ю.И.<sup>2</sup>, Галуша А.И.<sup>2</sup>, Чемер Н.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>КУ КОР «Киевская областная клиническая больница», г. Киев

С целью оптимизации лечения больных острым нарушением мозгового кровообращения внедряются современные методы диагностики, лечения, реабилитации и вторичной профилактики инсульта, в том числе тромболитическая терапия (ТЛТ) [1–3]. Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью восстановления кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга или уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита [4–6]. Первая процедура системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте КУ КОР «Киевская областная клиническая больница» проведена в мае 2011 г. Это стало возможным благодаря активному содействию и поддержке администрации КУ КОР «Киевская областная клиническая больница» и введению в эксплуатацию палат интенсивной терапии для больных ишемическим инсультом.

Первый случай тромбозиса проводился по решению консилиума врачей на основании приказа по больнице о внедрении высокотехнологичного метода тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Были разработаны собственные протоколы ведения больных, поступающих из регионов Киевской области в больницу в ранние сроки ишемического инсульта с целью возможного проведения тромбозиса. Предварительно была проведена подготовка – тренировки врачей и среднего медицинского персонала, координация работы служб, участвующих в тромбозисе. С этого времени проводится учет больных с острым ишемическим инсультом, поступающих в КУ КОР «Киевская областная

клиническая больница», с целью возможного проведения тромбозиса – как тех, кому был выполнен тромбозис, так и тех, у кого были выявлены те или иные противопоказания. В период с 01.05.2011 г. по настоящее время в КУ КОР «Киевская областная клиническая больница» бригадой скорой медицинской помощи доставлено 4 больных с инсультом как кандидатов для проведения тромболитической терапии при развитии острого ишемического инсульта. Из них тромбозис удалось провести только одному пациенту, у остальных больных причинами отказа (по критериям включения/исключения) явились:

- время более 3 часов от начала заболевания до начала ТЛТ или отсутствие точных

сведений о времени начала заболевания – 2 случая;

- тяжелый инсульт (NIHSS>25 баллов) – 1 случай.

Процедура системного тромбозиса при ишемическом инсульте выполнена 1 мужчине: возраст – 53 года, срок стационарного лечения – 12 дней.

Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS: при поступлении – 8 баллов; после тромбозиса – 0 баллов; при выписке – 0 баллов.

Больной А., 53 лет, инженер, доставлен в отделение реанимации через 2 часа 40 минут от начала заболевания. Жалобы при поступлении – на головокружение, тошноту, рвоту, слабость в левой руке, нарушение речи.

Анамнез: со слов больного,



дома в 7 часов утра внезапно появилось головокружение, тошнота, рвота, ослабла левая рука, появились элементы нарушения речи, была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которой пациент был доставлен в приемное отделение КУ КОР «Киевская областная клиническая больница» и госпитализирован.

Со слов больного, хронических заболеваний, оперативных вмешательств не было, артериальное давление контролировал, но регулярно никаких лекарственных препаратов не принимал, вредных привычек не имел.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожный покров обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное, при аускультации везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75 в минуту, АД 160/80 мм рт.ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Функции тазовых органов контролирует. Температура тела – 36,6°C.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Ориентирован правильно. Речь дизартричная. Зрачки симметричны, обычного диаметра. Фотореакции живые, симметричные, пареза зрения нет, горизонтальный билатеральный мелкоамблиопический нистагм. Асимметрия лица, сглаженность правой носогубной складки. Глоточные рефлексы живые, симметричные, язык по средней линии. Умеренный левосторонний гемипарез. Глубокие рефлексы снижены, без убедительной разницы сторон. Патологический стопный симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Суммарный балл по шкале NIHSS – 9.

Коагулограмма при поступлении: АЧТВ 23,1 с; МНО 1,0; фи-

бриноген 3,01 г/л; тромбоциты  $209 \times 10^9$ /л. Гликемия 6,1 ммоль/л. Общий и биохимический анализы крови – без особенностей. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 2 часа 30 минут от начала инсульта участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено. Допплерографическое исследование сосудов головы: выраженное снижение кровотока в вертебробазилярном бассейне (ВББ), аномалии развития сосудов и гемодинамически значимые стенозы (наличие бляшек) выявлено не было.

Таким образом, учитывая данные анамнеза, клинической картины, результатов МРТ головного мозга, больному был поставлен диагноз: Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне с умеренным левосторонним гемипарезом и левосторонней гемигипестезией, выраженной вестибулопатией. Симптоматическая артериальная гипертензия.

Учитывая поступление больного в клинику в первые 3 часа после развития инсульта, наличие у него выраженного неврологического дефицита (8 баллов по шкале NIHSS) и отсутствие противопоказаний, была выполнена процедура системной тромболитической терапии.

Тромболизис проводился через 2 часа 45 минут от начала инсульта при помощи препарата альтеплаза (торговое название Активлизе, производитель Берингер Ингельхайм) в дозе 0,9 мг/кг массы тела, суммарная доза составила 67 мг. 10% общей дозы изначально введено внутривенно болюсно в течение 1 минуты, оставшаяся доза – внутривенно в течение часа. Во время и после тромболитической терапии осуществлялся контроль жизненно важных показателей и неврологического статуса согласно протоколу, уровень АД находился в

пределах 155–140/83–80 мм рт.ст. Через 30 минут после начала ТЛТ полностью восстановилась мышечная сила и чувствительность в левой нижней конечности, регрессировала дизартрия, сохранялся легкий центральный парез мимических мышц слева. Сумма баллов по шкале NIHSS – 0.

При проведении повторного МРТ-исследования головного мозга через 24 часа инфаркт мозга не выявлен. Учитывая отсутствие геморрагической трансформации, пациенту было назначено антиагрегантное средство (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки). На 2-е сутки больной был переведен в неврологическое отделение №1, а на 12-е сутки – выписан домой, сохранялась лишь легкая асимметрия лица. Сумма баллов по шкале NIHSS – 0.

Таким образом, после проведения системной ТЛТ у больного с исходно грубым неврологическим дефицитом отмечался регресс очаговой неврологической симптоматики, что привело к полному функциональному восстановлению нарушенных неврологических функций и позволило больному быть полностью самостоятельным в повседневной жизни и приступить к трудовой деятельности.

После проведения ТЛТ была проведена оценка ведения пациента и усовершенствован тест «Индикатор качества проведения тромболитической терапии»:

- Были ли нарушения критериев отбора (в частности, не исключены абсолютные противопоказания: МНО, тромбоциты, АД, время от начала, NIHSS, геморрагический инсульт в анамнезе) и протокола лечения/последующего наблюдения?
- Правильно ли было определено время начала заболевания (когда в последний

раз видели/слышали больного в обычном состоянии)?

- Как определяли массу тела и правильно ли рассчитывали дозу альтеплазы?
- Каково было время «от двери до иглы» (всегда ли менее 90 минут)?
- Были ли противопоказания по данным КТ/МРТ (массивный гиподенсивный очаг, подострые инфаркты, обширные ранние признаки инфаркта, включая интракраниальный масс-эффект, структурные аномалии)?
- Используется ли и соответствует ли рекомендациям локальный протокол?
- Имеют ли специалисты подготовку по NIHSS?
- Адекватно ли документирована вся информация?

### Выводы

В ходе изучения данного клинического случая было установлено, что пациент с инсультом, в схему лечения которого, проводимого мультидисциплинарной бригадой, была включена ТЛТ, выписался раньше (на 12-й день) по сравнению с больными, у которых курс терапии не включал проведение ТЛТ (на 14–16-й день).

Применение доказательных методов и средств на местном и общегосударственном уровне, развитие результативной службы помощи пациентам с инсультом – все это в конечном итоге позволит улучшить качество медицинской помощи. Эффективность подобного, хорошо организованного подхода подтверждена официальной статисти-

стикой многих стран [7, 8]. Все данные относительно проведенной ТЛТ у пациентов с инсультом демонстрируют, что хорошо организованная система помощи в сочетании с реабилитацией и вторичной профилактикой значительно снижает риск развития повторного инсульта, острого инфаркта миокарда. После проведенной ТЛТ у пациентов нет потребности в постоянной медицинской помощи в рамках специализированного учреждения, а также значительно большее число пациентов способны продолжать жить в домашних условиях. В настоящее время очевидно, что подобные государственные рекомендации улучшают качество медицинской помощи и способствуют оптимизации затрат на нее.

### Список литературы

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaboration: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients // *Lancet*. – 2009. – Vol. 343. – P. 311–322.
2. Yusuf S., Collins R., Peto R. et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomised controlled trials // *Eur. Heart J.* – 1985. – Vol. 6. – P. 556–585.
3. Wardlaw J.M., Warlow C.P. Thrombolysis in acute ischaemic stroke – Does it work? // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23. – P. 1826–1839.
4. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group (Candelise L., Aritzu E., Ciccone A., Ricci S., Wardlaw J.). Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346. – P. 1509–1514.
5. Morris A.D., Ritchie C., Grosset D.G. et al. A pilot study of streptokinase for acute cerebral infarction // *Q. J. Med.* – 1995. – Vol. 88. – P. 727–731.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischaemic Stroke // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1581.
7. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274. – P. 1017–1025.
8. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson J.F. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism // *Neurology*. – 1963. – Vol. 13. – P. 927–937

Впервые опубликовано в журнале «Ліки України», №8(154)/2011, стр. 100–101

# Аффективные расстройства при эпилепсии и современные подходы к их эффективной терапии



**Распопова Н.И.**

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

**Аффективные расстройства, наблюдаемые у больных эпилепсией в форме дисфорий, значительно снижают качество жизни пациентов и могут представлять опасность для себя и окружающих. Анализ полученных в исследовании данных позволил сделать вывод о том, что противоэпилептический препарат нового поколения Топирамат обладает широким спектром действия, оказывающим положительное влияние не только на судорожные пароксизмы, но и на входящие в клиническую картину эпилептической болезни аффективные расстройства, а его применение позволяет значительно улучшить качество жизни больных эпилепсией.**

Эпилепсия – это хронически протекающее заболевание, вызванное поражением центральной нервной системы, проявляющееся различными пароксизмальными состояниями и сопровождающееся нарастающими изменениями личности вплоть до эпилептического слабоумия [1].

В мире эпилепсией страдает около 50 миллионов человек. Люди, страдающие эпилепсией, и их семьи во многих регионах мира подвергаются стигматизации и дискриминации: имеют ограниченный доступ к медицинскому страхованию и страхованию жизни, лишены возможности получить водительское удостоверение и заниматься определенными видами деятельности и т.п. Так, в Китае и Индии эпилепсия часто считается причиной для запрещения или аннулирования браков; в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии длительное время существовал закон, запрещающий людям, страдающим эпилепсией, вступать в брак, который был отменен лишь в 1970 году; в США до 1970-х годов людям с эпилептическими припадками можно

было на законных основаниях отказывать в доступе в рестораны, театры, увеселительные центры и другие общественные здания.

В связи с этим Всемирная организация здравоохранения и Международная лига против эпилепсии (International League Against Epilepsy – ILAE) проводят глобальную кампанию в целях обеспечения лучшей информированности и повышения осведомленности населения в отношении эпилепсии, а также активизации общественных и частных усилий, направленных на улучшение помощи лицам, страдающим эпилепсией и смягчение социальных последствий этого заболевания.

К настоящему времени достаточно хорошо изучены факторы риска развития эпилепсии в зависимости от возраста и пола пациентов. Установлено, что к развитию эпилепсии у детей и подростков часто приводят осложнения перинатального периода, врожденные состояния, аномалии развития и генетические нарушения. К развитию вторичной эпилепсии приводят травмы головы, инфек-

ции центральной нервной системы и опухоли. Среди пожилых людей самым распространенным фактором риска является цереброваскулярная болезнь – состояния, оказывающие воздействие на головной мозг и его кровоснабжение. Имеются данные о том, что наличие случаев заболевания эпилепсией в семье усиливает воздействие других факторов риска [2–5].

Изучение патофизиологических аспектов эпилепсии показывает, что эпилепсия тесно связана с изменением энергетических процессов в нейронах. В частности отмечаются изменения структуры нейронов и их митохондрий в виде повышения проницаемости мембран для ионов  $Na$ , что коррелирует со снижением синтеза АТФ и приводит к облегчению деполяризации постсинаптических зон, снижению порога возбудимости и провоцированию судорожного приступа. Во время приступа происходит гиперсинхронизация деятельности нейронов, т.е. одновременное вовлечение в возбуждение большого количества эпилептических и соседних с ними нейронов. В исследова-



ниях установлено, что ацетилхолин (АХ) обладает выраженным судорожным действием, а избыток свободного АХ в постсинаптической мембране немедленно ведет к деполяризации. Одновременно в очаге эпилептической активности обнаружено снижение содержания взаимосвязанных в обмене и имеющих непосредственное отношение к циклу Кребса аминокислот: глутаминовой и гамма-аминомасляной (ГАМК), которые обладают выраженным противосудорожным действием [6, 7].

В многочисленных исследованиях, посвященных описанию клиники эпилепсии, подробно разработана типология и представлены различные классификации эпилептических пароксизмов [3, 8, 9]. Исследователи в своих работах отмечают, что легче всего эпилепсия диагностируется в тех случаях, когда заболевание начинается с классических (тонико-клонических) судорожных припадков. Последние настолько ярки по внешним проявлениям и клинически четко очерчены, что широко известны не только врачам различного профиля, но даже и не медицинским работникам. Однако еще в XIX веке Delasiauve (1854) [10], W.R. Gowers (1883) [11] обращали внимание на то, что при возникновении эпилепсии с бессудорожных припадков больные, а также их родственники в течение ряда лет не придают им существенного значения, они обращаются к врачам лишь тогда, когда присоединяются судорожные приступы.

В связи с яркостью судорожных проявлений эпилепсии тяжесть заболевания и эффективность лечения клиницистами чаще оценивается по их периодичности и, нередко, снижение частоты припадков или даже их полное прекращение расценивается как достаточно благоприятный положительный ответ на проводимую терапию. При этом, как правило, почти не берут во внимание возможно сохраняющиеся аффективные пароксизмы в форме дисфорий, которые не только значительно снижают качество жизни пациентов, но и представляют опасность для них и окружающих.

Дисфория – приступообразно проявляющееся расстройство настроения («психический эквивалент» припадка), характеризующееся тоскливо-злобным аффектом. В этом аффек-

тивном состоянии немотивированные разрушительные и агрессивные действия могут сменяться аутоагрессией и больные могут представлять социальную опасность.

В литературе имеются многочисленные сведения об изменениях аффективной сферы при эпилепсии. Еще В.М. Бехтерев (1898) указывал на психические эквиваленты эпилептических припадков в форме острых переживаний страха. Пароксизмальные приступы дисфорий описаны в работах Е.И. Свиридовой с соавт. [12], L.W. Diehl [13], B. Hermann et al. [14] и др.

Л.В. Сигидиненко [15] описывает клинику и частоту встречаемости различных вариантов дисфорических состояний, наблюдающихся у больных эпилепсией: аффективно-взрывчатая дисфория, особенностью которой является мгновенное начало с импульсивными действиями, быстрым разрядом аффекта на окружающих (17%); аффективно-неустойчивая, которой свойственны злобная раздражительность и стойкая аффективная напряженность (30%); аффективно-параноидная, характеризующаяся напряженностью, страхом, недоверием к окружающим, склонностью к агрессивным тенденциям (3%); паранойально-кверулянтная, протекающая как определенная система отношений к окружающим на фоне аффекта с выраженной эгоцентричностью, подозрительностью. Настороженностью, идеями реформаторства и кверулянтным поведением (3%).

С.Ф. Семенов, Д.Д. Федотов [16], R.G. Robinson et al. [17] указывают на то, что для дисфорий при эпилепсии типичен смешанный характер возникающих состояний, в которых выступают элементы различных по своей биологической и социальной природе эмоций. Страх, тоска, тревога, обычно возникающие как выражение пассивно-оборонительных реакций, сочетаются со злобой, гневом, агрессивностью. Авторы отмечают, что дисфории у больных эпилепсией, как и другие припадочные состояния, обладают определенной стереотипностью, определяют тяжесть состояния и неблагоприятный прогноз заболевания с высокой вероятностью социальной опасности этих больных.

Судебно-психиатрическая практика показывает, что больные эпилеп-

сией часто совершают общественно опасные действия (ООД) по психопатологическому механизму «тотальной дисфорической агрессивности» [18], как правило, направленные против личности, что определяется тоскливо-злобным характером дисфорического аффекта, выраженной тенденцией к агрессивным реакциям на любые раздражители. В качестве примера общественной опасности больного эпилепсией, находившегося в состоянии дисфории, приводится следующее наблюдение из личной клинической практики автора [19].

**Наблюдение 1.** Больной А., страдающий травматической эпилепсией с частыми дисфориями и выраженными изменениями личности, в возрасте 40 лет был привлечен к уголовной ответственности за хулиганство, в отношении содеянного был признан невменяемым и проходил принудительное лечение в Республиканской психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением.

**Из анамнеза** известно, что больной с раннего детства остался без родителей, воспитывался в детском доме. Окончил 5 классов общеобразовательной школы, затем в профессионально-техническом училище получил специальность штукатура, но постоянного места работы не имел, вел асоциальный образ жизни: бродяжничал, злоупотреблял алкоголем, курил анашу, совершал мелкие кражи. В возрасте 19 лет был призван в армию, в период службы получил ранение в левую часть черепа. Через месяц после полученной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) появились судорожные припадки. Находился на стационарном лечении в военном госпитале и был комиссован с диагнозом: травматическая эпилепсия. Припадки в дальнейшем повторялись с частотой 1–2 раза в месяц, в связи с чем неоднократно находился на лечении в психиатрических больницах. Постепенно развернутые судорожные припадки стали редкими, отмечались преимущественно abortивные пароксизмы, но участились дисфории с агрессией. Правонарушение, квалифицировавшееся как хулиганство, совершил в период госпитализации в психиатрическую больницу: угрожал врачу расправой, нанес телесные повреждения средней степени тяжести фельдшеру. В последующем больной рассказал,

что в день правонарушения очень плохо себя чувствовал, испытывал сильную головную боль, настроение было плохим, «все раздражало». Обратился за помощью к врачу, и ему предложили госпитализацию. По его мнению, в приемном покое «не сразу оценили» тяжесть его состояния, «приняли не сразу». Это вывело его из состояния равновесия «как последняя капля». Возникла злоба, ненависть к окружающим, которые, якобы, отказывали ему в помощи. Поэтому «готов был всех убить», а особенно врача, которая, как ему показалось, не сочувствовала ему. О том, как нанес удар палкой по голове фельдшеру, не помнил, «отошел» в отделении. **Анализ данного наблюдения** показывает, что возможно имевшая место реальная психотравмирующая ситуация (невнимательное отношение к больному со стороны медперсонала) вызвала у больного неадекватное лавинообразное нарастание аффекта, на высоте которого появлялись отрывочные идеи отношения и элементы нарушенного сознания. О чем свидетельствует частичная амнезия содеянного. **Катамнестическое наблюдение** показало, что в процессе проводимой в дальнейшем противосудорожной терапии у больного редуцировались лишь судорожные пароксизмы, тогда как пароксизмальные расстройства аффекта (дисфории) крайне трудно поддавались лечению, оставались с прежней частотой, продолжали сопровождаться агрессивными тенденциями, определявшими его стойкую социальную опасность (в последующем данный больной трижды находился на принудительном лечении в связи с аналогичными правонарушениями).

Многие исследователи в своих работах отмечают, что немотивированные изменения настроения у больных эпилепсией могут определять их суицидальную опасность [20–22]. Грустно-тоскливое или тревожное настроение с ипохондрическими жалобами и размышлениями о никчемности существования, смысле жизни часто является причиной их суицидальной настроенности. Помимо указанных изменений настроения важную роль в мотивации суицидального поведения у больных эпилепсией играют негативная социальная стигматизация и связанные с этим ограничения пациента в отношении образования, про-

фессии, социальных контактов. Это ведет к формированию низкой самооценки, преобладанию пессимистических установок и возникновению риска суицида.

Особая суицидальная опасность больных эпилепсией бывает связана с состоянием дисфории, которое может развиваться внезапно и достигать психотического уровня с элементами расстроенного сознания. По данным Е.Л. Герман [23] суициды, совершенные в состоянии дисфории, составляют 3,6% от общего количества завершенных суицидов лиц с психическими расстройствами.

Суицидально опасные дисфорические состояния М.В. Усюкина и А.С. Шаманаев [24] наблюдали у 75,6% больных эпилепсией и относят их к наиболее распространенному виду аффективных расстройств у данной категории больных. По синдромальной структуре авторы выделили 4 варианта дисфорий: 1) аффективные; 2) аффективно-бредовые; 3) аффективные с искажением сознания и 4) аффективно-параноидные с искажением сознания. По патогенезу и динамике дисфорические состояния были разделены ими на пароксизмальные и непароксизмальные, в структуре которых были выделены реактивные (сближающиеся с психопатоподобным поведением) и эндогенные (аутохтонные). Авторы указывают на то, что суицидальное поведение, формирующееся на фоне реактивных дисфорий, связано с аффективной реакцией на психотравмирующую ситуацию и в мотивах суицидального поведения прослеживаются реакции «обиды», «протеста», «негодования». На фоне аутохтонных дисфорических состояний с тоскливо-злым настроением мотивация суицидального поведения часто бывает связана со стойкими, не поддающимися коррекции идеями самообвинения, самоуничтожения, малоценности.

В качестве примера суицидального поведения больного эпилепсией, находившегося в состоянии дисфории, приводится следующее наблюдение из личной клинической практики автора [25].

**Наблюдение 2.** Больной М. в возрасте 30 лет находился на стационарном лечении в психиатрическом стационаре с диагнозом: Эпилепсия с полиморфными пароксизмами и из-

менениями личности. (G40; F07.8). **Из анамнеза** известно, что наследственность отягощена (дядя больного страдал эпилепсией). Родился здоровым ребенком, развивался соответственно возрасту. По характеру с детских лет был жизнерадостным, общительным, послушным. В возрасте 10 лет в автоаварии получил ЧМТ с кратковременной потерей сознания. По поводу данной травмы какого-либо лечения не получал. Через 3 года после ЧМТ отмечался первый судорожный приступ, который развился внезапно, среди полного благополучия и без каких-либо предвестников. С 18 лет приступы участились до 2-х раз в месяц. По этому поводу обращался к народным целителям и знахарям, медикаментозной противосудорожной терапии не получал. Приступы стали протекать тяжело по типу больших развернутых припадков: терял сознание, при падении вскрикивал, со слов матери – становился «синюшным, как мертвый», затем наступали тонические и клонические судороги с прикусом языка, во время приступа очень сильно сжимал зубы, из-за чего практически все зубы разрушались. После приступов часто отмечались сумеречные расстройства сознания, когда был дезориентирован, не знал, где находится, затем становился оглушенным с переходом в сон. Во время одного из приступов упал на раскаленную плиту, получил тяжелый ожог передней поверхности шеи, лечился в хирургии. С этого времени резко изменился по характеру: стал раздражительным, вспыльчивым, по малейшему поводу в семье возникали скандалы. Иногда становился злобным, «в гневе не помнил, что творил», мог избить жену, крушил мебель, бил посуду. Стал требовательным, болезненно реагировал на любые замечания, по незначительным поводам давал дисфорические реакции, в связи с чем неоднократно госпитализировался в психиатрический стационар. После выписки наблюдался участковым врачом-психиатром, рекомендовалась поддерживающая терапия карбамазепином. Оставался раздражительным, временами беспричинно злобным. Участились скандалы в семье, из-за чего жена, забрав детей, ушла от него. В дальнейшем проживал с престарелыми родителями, стал злоупо-

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

треблять алкоголем, приступы стали более частыми до 7 развернутых припадков в сутки. Постоянно конфликтовал с родителями, набрасывался на них с кулаками, бил посуду, окна. Во время одного из скандалов был «неистово злобным», «все крушил», с суицидальной целью выпил 25 таблеток карбамазепина. Родственниками была своевременно оказана помощь, сразу же промыли желудок в домашних условиях, и бригадой скорой помощи он был доставлен в психиатрический стационар. В больнице в беседах с врачами высказывал сожаление о совершенной суицидальной попытке, говорил, что «в тот момент не понимал, что творил», «был охвачен злобой», не мог вспомнить причину конфликта и восстановить в памяти последовательность событий, предшествовавших суицидальной попытке. Анализ наблюдения показывает, что суицидальное поведение больного в форме попытки отравления медикаментозными средствами отмечалось в период остро развившегося аффективного состояния – дисфории. О психотическом уровне имевшего место аффективного расстройства свидетельствуют признаки расстроенного сознания на высоте аффекта с последующей частичной амнезией непосредственных мотивов суицидальных действий.

В настоящее время для лечения эпилепсии применяется широкий спектр противоэпилептических препаратов (ПЭП) – лекарственных средств, обладающих способностью предупреждать развитие припадков, которые классифицируются по преобладающему спектру действия:

- Средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышающие ГАМК-ергическую активность): фенobarбитал, диазепам, лоразепам, клоназепам, натрия вальпроат, топирамат.
- Блокаторы натриевых каналов: топирамат, дифенин, натрия вальпроат, карбамазепин, ламотриджин.
- Блокаторы кальциевых каналов: этасуксимид, натрия вальпроат, триметин, топирамат.
- Средства, угнетающие эффекты возбуждающих аминокислот: ламотриджин, топирамат.

Успехи в применении противоэпилептических средств в основном

связаны с достаточно эффективным купированием различного рода судорожных припадков, в то же время уделяется недостаточно внимания коррекции аффективных нарушений при эпилепсии, которые также могут являться аффективными эквивалентами эпилептиформных пароксизмов и значительно снижать качество жизни этих пациентов.

Основным приоритетом терапии, регламентируемой Международной противоэпилептической лигой (ILAE), стала не «болезнь», а качество жизни больного – его гармоничное физическое, психическое и социальное благополучие. Возможности осуществления подобной стратегии связаны, прежде всего, с появлением противоэпилептических препаратов нового поколения, к которым, в частности, относится Топирамат (Топирамат).

Топирамат – новый ПЭП, который назначают в качестве препарата выбора для пациентов с впервые диагностированными или резистентными парциальными припадками либо первичными генерализованными и полиморфными пароксизмами в рекомендации Великобритании и США.

Топирамат – структурно принципиально новый ПЭП, относится к классу сульфамат-замещенных моносахаридов и обладает уникальными свойствами, определяющими его антиэпилептическое действие и реальную возможность эффективно воздействовать не только на судорожные пароксизмы, но и на их аффективные эквиваленты.

Представленные на рисунке 1 данные показывают, что топирамат обла-

дает широким спектром фармакологических эффектов, определяющих его уникальный механизм действия:

- блокирует чувствительные к напряжению натриевые каналы;
- усиливает активность ГАМК на некоторых типах ГАМК-рецепторов;
- блокирует возбуждающую активность каинатного/AMPA подтипа глутаматных рецепторов;
- модулирует кальциевые каналы;
- повышает калиевую проводимость, которая оказывает противоэпилептическое действие, понижая возбудимость нейронов (это фармакологическое действие не наблюдается у других ПЭП);
- селективно подавляет карбоангидразовые изоферменты II и IV, которые вносят вклад в его противоэпилептическую активность.

Согласно исследованиям, проведенным H.S. White et al. [26] Топирамат обладает большинством из известных механизмов противоэпилептического действия, что выгодно отличает его от других современных ПЭП (табл. 1).

В ходе международных рандомизированных исследований монотерапия топираматом эффективно контролировала как парциальные, так и генерализованные судороги у детей и взрослых, включая случаи недавно диагностированной эпилепсии. В частности, по данным W.E. Rosenfeld et al. [27] при монотерапии эпилепсии топираматом в течение длительного времени контроль над парциальными эпилептическими припадками дости-



Рисунок 1. Механизм противоэпилептической активности топирамата



гался в 62% случаев. R. Reife et al. [28] установили, что при рефрактерной к лечению эпилепсии использование топирамата в составе комплексной терапии в дозе 200 мг/сутки приводило к уменьшению числа приступов на 50% и более – у 43% пациентов, а также снижение общего числа припадков на 75% и более – у 21% больных. Полная ликвидация эпилептических приступов была достигнута у 5% пациентов. В исследовании A. Guberman et al. [29] показана высокая эффективность топирамата при лечении взрослых пациентов с резистентными парциальными приступами. Ряд мета-анализов, обобщив проведенные рандомизированные исследования, убедительно доказывают, что топирамат обладает широким спектром действия и высокой эффективностью при всех типах приступов и большинстве форм эпилепсии [30, 31].

Основываясь на полученных в проведенных исследованиях данных NICE (Национальный институт здоровья Великобритании), AAN (Американская академия неврологии), FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США) и Российской Противоэпилептической Лигой, рекомендовать топирамат в качестве ПЭП первого выбора к применению в стартовой монотерапии эпилепсии.

В жесткой конкурентной среде лечения противоэпилептическими средствами большинство рандомизированных контролируемых исследований представляют собой маркетинговый инструмент, разработанный для выявления (или отвержения) сфер, в которых лекарственный препарат может превосходить дру-

гой. Результаты рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализы – это золотой стандарт качества данных, но они имеют и некоторые недостатки. В частности, они не предоставляют непосредственных данных о реальной эффективности (насколько хорошо помогает лечение на практике) в противоположность идеальной результативности (насколько хорошо они помогают в идеальных условиях). Применение строгих критериев включения и исключения означает, что пациенты, участвующие в испытаниях, вряд ли соответствуют тем, которые наиболее часто встречаются в клинической практике, как следствие, отдельные симптомы, наблюдаемые в процессе лечения, при данных исследованиях не выявляются. Знание фармакологических свойств позволяет предсказать отдельные явления или результаты лечения, но их клиническую значимость следует проверять эмпирически [32]. В связи с чем, в последнее время особое внимание уделяется исследованиям по изучению эффективности препаратов в условиях реальной клинической практики, что позволяет выявить и описать отдельные клинические эффекты действия того или иного препарата, которые не входят в перечень симптомов оценочных шкал, используемых в контролируемых исследованиях.

В целях изучения эффективности применения топирамата для лечения больных эпилепсией с полиморфными пароксизмами, в клинической картине которых наблюдались аффективные нарушения, проведено обследование и наблюдение 18 пациентов с данным диагнозом, все обследо-

ванные – мужчины в возрасте от 22 до 46 лет. Длительность заболевания к моменту обследования составила от 3 до 7 лет. В качестве основных противоэпилептических средств 7 пациентов систематически употребляли карбамазепин, 8 – вальпроаты, а 3 пациента получали ламотриджин. Проводившаяся противоэпилептическая терапия во всех случаях давала положительную динамику, проявлявшуюся в значительном снижении и стабилизации частоты судорожных приступов до 1–2 раз в месяц. В то же время, несмотря на положительную динамику собственно судорожного синдрома, у всех отобранных в исследование пациентов наблюдались выраженные аффективные расстройства, проявлявшиеся как в форме пароксизмально развивающихся дисфорий, так и выраженных дисфорических реакций, спровоцированных реальными психотравмирующими ситуациями. Больные были переведены на комбинированную противоэпилептическую терапию с добавлением в комплекс лечения топирамата (Топирол, производства компании Sun Pharmaceutical Ind. Ltd) с постепенным (в течение 4 недель) нарастающим титрованием доз: 1-я неделя – 25 мг вечером; 2-я неделя по 25 мг утром и вечером; 3-я неделя 25 мг утром и 50 мг вечером; 4-я неделя по 50 мг утром и вечером. Таким образом, суточная доза топирамата составляла 100 мг, которые больные продолжали получать в течение последующих 8 недель наблюдения.

У 6 пациентов дисфории развивались внезапно, без каких-либо провоцирующих факторов, характеризовались внезапными приступами

Таблица 1. Сравнительная характеристика механизма действия основных противоэпилептических препаратов

	Потенцирование эффектов ГАМК	Блокада Na каналов	Блокада Ca каналов	Блокирование глутаматных рецепторов	Ингибирование карбоангидразы
Вальпроат	+/+	+++			
Фенобарбитал	+++				
Фенитоин		+++			
Карбамазепин		+++			
Топирамат	+++	+++	+++	+++	+++
Тиагабин	+++				
Габапентин	+++		+++		
Ламотриджин		+++		+/-	

Таблица 2. Эффективность 12-недельной терапии топираматом аффективных расстройств при эпилепсии

Аффективные расстройства	Незначительное улучшение		Улучшение		Значительное улучшение		Итого	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Пароксизмальные дисфории	0	0	4	22,2	2	11,1	6	33,3
Психогенные дисфорические реакции	3	16,7	5	27,8	4	22,2	12	66,7
Всего	3	16,7	9	50	6	33,3	18	100

злобно-тоскливого настроения с быстро нарастающей интенсивностью и элементами расстроенного сознания на высоте дисфорического аффекта, что позволяло отнести их к ряду бессудорожных пароксизмов. У остальных 12 обследованных дисфории чаще провоцировались реальными психотравмирующими ситуациями (конфликты с родственниками и другими членами семьи), однако, элементы реальной обстановки, которые провоцировали бурные аффективные реакции с агрессивным поведением, были здесь совершенно случайными и могли быть почерпнуты из любой малозначимой ситуации, что сближало их клинические проявления с аутохтонными дисфориями. Охваченные злобно-тоскливым аффектом больные часто совершали агрессивные и аутоагрессивные действия, сменявшие друг друга без определенной последовательности, и представляли серьезную опасность для себя и окружающих. В таких случаях больные образно характеризовали свое состояние в выражениях: «Когда злюсь, убил бы всех и себя», «В гневе не помню, что творю».

Оценка динамики аффективных расстройств в процессе лечения проводилась по трем категориям с соответствующими клиническими критериями:

- состояние оценивалось как «**незначительное улучшение**» в тех случаях, когда за 12-недельный период наблюдения положительная динамика ограничивалась снижением количества аффективных приступов (дисфорий) менее чем на 50%, при этом в межприступный период у пациентов сохранялась аффективная напряженность;
- состояние оценивалось как «**улучшение**», когда за период наблюдения количество аффективных приступов снизилось на 75%. В этой группе некоторые больные отмечали временами возникающее «предчувствие приступа»,

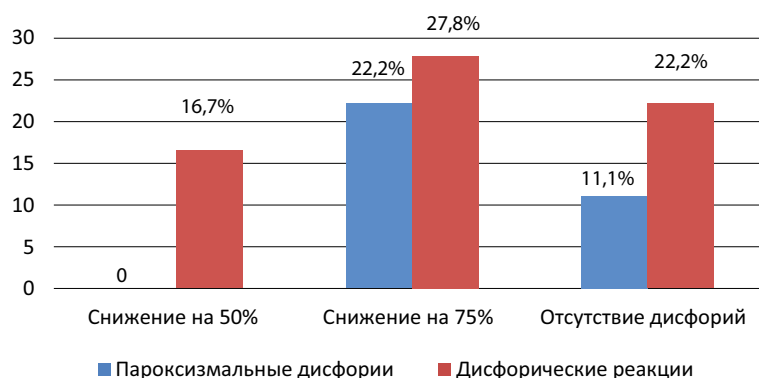


Рисунок 2. Эффективность применения топирамата в терапии аффективных расстройств при эпилепсии

проявлявшееся в беспричинной смене настроения, появлении тревоги, повышенной раздражительности, но это состояние быстро самопроизвольно купировалось, при этом они могли контролировать свои эмоции и поведение;

- состояние оценивалось как «**значительное улучшение**», когда за 12-недельный период приема топирамата удавалось добиться полной редукции аффективных пароксизмов, не отмечавшихся в течение последних 4-х недель наблюдения.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что к концу 12-й недели комбинированного противосудорожного лечения с добавлением к основной противосудорожной терапии Топирамата в дозе 100 мг в сутки у всех пациентов отмечалась положительная динамика. У 9 больных (50%) объективно прослеживались признаки «улучшения», т.е. частота дисфорий снизилась на 75%, а у 6 пациентов (33,3%) состояние можно было даже квалифицировать как «значительное улучшение», характеризовавшееся полной редукцией дисфорических состояний на протяжении последнего месяца наблюдения. У 3 больных (16,7%) удалось добиться лишь частичного урежения дисфорических состояний.

Представленные на рисунке 2 статистические данные показывают, что

применение топирамата в качестве дополнительного противоэпилептического средства в комплексной терапии эпилепсии позволило практически полностью редуцировать пароксизмальные дисфории у 11,1% и добиться отсутствия психогенных дисфорических реакций у 22,2% больных. Хорошим результатом также следует считать снижение на 75% частоты пароксизмальных дисфорий у 22,2% и сокращение на 75% частоты психогенных дисфорических реакций у 27,8% обследованных пациентов, что свидетельствует в пользу тимостабилизирующего эффекта топирамата, снижающего аффективную напряженность больных эпилепсией.

Таким образом, анализ полученных в исследовании данных позволяет сделать вывод о том, что Топирамат является не только эффективным противосудорожным средством, но и противоэпилептическим препаратом более широкого спектра действия, оказывающим положительное влияние на входящие в клиническую картину эпилептической болезни аффективные расстройства, а его применение позволяет значительно улучшить качество жизни больных эпилепсией и их родственников.

Список литературы находится в редакции

# Амтолметин гуацил. Можно ли создать улучшенный НПВП?



Каратеев А.Е.

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

**НПВП – важнейший инструмент лечения острой и контроля хронической боли. Однако НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.**

Фармакологи неоднократно предпринимали попытки создать «улучшенные» НПВП, не оказывающие повреждающего действия на ЖКТ. К таким препаратам относятся коксибы, НПВП в комбинации с гастропротекторами (мизопростол, H<sub>2</sub>-блокаторы, ИПП), ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы, CINOD. Все эти препараты имеют свои недостатки, некоторые из них используются в практике, другие остались на уровне научных разработок или уже вышли из клинической практики. Амтолметин гуацил – новый «улучшенный» НПВП, созданный на основе неселективного НПВП толметина и обладающий комплексом гастропротективных свойств. Главным из них является повышение концентрации NO в слизистой ЖКТ. В статье рассмотрен механизм действия нового препарата, представлены данные его лабораторных и клинических испытаний.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – действенный и надежный инструмент анальгетической терапии, широко используемый врачами самых разных медицинских специальностей. Комбинация обезболивающего, противовоспалительного

и жаропонижающего эффектов определяет преимущество НПВП в сравнении с другими анальгетиками, такими как парацетамол и опиоиды, и делает их средством выбора для купирования боли, связанной с травмами, острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. К сожалению, НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно ограничивает их терапевтический потенциал [1, 2].

Хорошо известно, что побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой лекарственной группы, и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов (ПГ) – важнейших медиаторов боли и воспаления – в зоне патологического процесса. Однако при этом НПВП

могут блокировать изофермент циклооксигеназы – ЦОГ-1; синтезируемые при помощи этого фермента ПГ играют важную физиологическую роль во многих органах и тканях, в частности ЖКТ. Таким образом, НПВП существенно снижают защитный потенциал слизистой оболочки (СО) ЖКТ и провоцируют ее повреждение под влиянием внешних факторов агрессии – соляной кислоты и пепсина в желудке и двенадцатиперстной кишке, условно патогенной микрофлоры в более дистальных отделах пищеварительной трубки [1, 2].

С другой стороны, регулярный прием НПВП может нарушать баланс между ЦОГ-1 зависимым синтезом тромбоксана А<sub>2</sub> и образованием простагличина (синтез которого при наличии атеросклероза сосудов определяется активностью ЦОГ-2); это может приводить к повышению риска развития сосудистого тромбоза и, следовательно, кардиоваскулярных катастроф [1–4].

Фармакологи в течение длительного времени предпринимали попытки создать «улучшенный» НПВП, обладающий эффективностью традиционных представителей этой лекарственной группы, но при этом лишенный их специфических недостатков (табл. 1). Однако ни одно из предложенных на сегодняшний день решений проблемы безопас-



ности НПВП не оказалось идеальным [5].

Большие надежды были связаны с созданием высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов, т.н. коксибов. Предполагалось, что эти препараты, обладающие минимальным действием на «хороший» фермент ЦОГ-1, не должны вызывать повреждения СО ЖКТ. Хотя в целом это положение подтверждено, результаты ряда клинических испытаний и опыт реальной работы показывают, что коксибы не являются окончательным решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП. Так, наиболее селективным НПВП на сегодняшний день яв-

ляется эторикоксиб, для которого соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 приближается к 100. Ярким подтверждением его преимуществ стали два масштабных 12-недельных исследования, в которых безопасность эторикоксиба в дозе 120 мг сравнивалась с напроксеном, ибупрофеном и плацебо (суммарно 1 422 больных) на основании результатов динамического эндоскопического контроля ЖКТ. Число язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникших на фоне приема лекарств, составило 7,4% против 25,3% в группах эторикоксиба и напроксена и 8,1% против

17,0% в группах эторикоксиба и ибупрофена, т.е. коксиб вызывал серьезные осложнения соответственно в 3 и 2 раза реже, чем традиционные НПВП. Такой результат мог бы считаться идеальным, но в группах плацебо язвы возникли лишь у 1,9% и 1,4% больных – явно меньше, чем в группах эторикоксиба [6].

Как оказалось, активность ЦОГ-2 не всегда связана с развитием патологии; в ряде случаев работа этого фермента необходима как раз для восстановления поврежденной ткани. Поэтому высокая концентрация этого фермента определяется в СО, окружающей

Таблица 1. «Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки

Группа	Механизм гастропротекции	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез ПГ в СО желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращают риск ЖКТ-осложнений Повышают риск кардиоваскулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастропротектор, аналог ПГ	Артротек**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП+ИПП	ИПП – гастропротектор, антисекреторное средство	Аксорид** Вимовотм	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП + фамотидин	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП+ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Ликофелон	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучены	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод	Снижение частоты ЖКТ и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в т.ч. повышение концентрации NO в СО	Найзилат®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

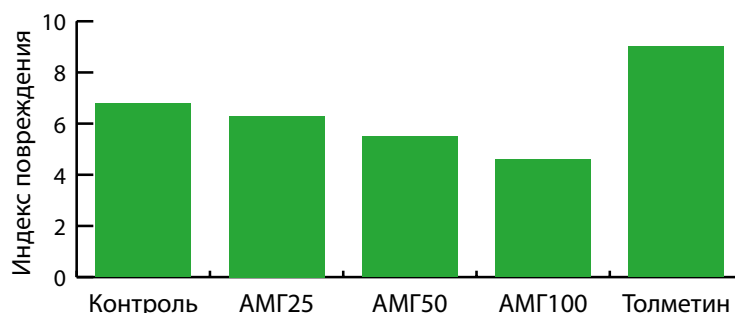
\*Отсутствуют в России

эрозии и язвы желудка, ведь синтезируемые благодаря ЦОГ-2 ПГ и простаглицлины необходимы для их нормального заживления. Парадоксально, но коксибы, блокируя ЦОГ-2, способны замедлять процессы репарации и тем самым способствовать развитию серьезных ЖКТ-осложнений. Возможно, именно с этим патогенетическим механизмом связано выявление язв ЖКТ у большого числа больных, получавших эторикоксиб, в сравнении с плацебо.

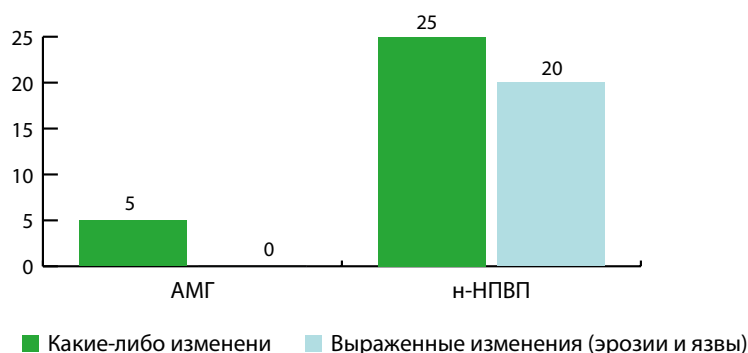
Главным ударом по репутации коксибов стали результаты самого большого на сегодняшний день исследования безопасности НПВП – программы MEDAL. В ходе этой работы 34 700 больных с РА и ОА в течение не менее 1,5 лет получали эторикоксиб 60 или 90 мг, а в качестве контроля – диклофенак в дозе 150 мг/сут. Конечно, общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, получавших эторикоксиб, оказалось значительно меньшим. Но серьезные осложнения, такие как кровотечения, были отмечены у равного числа больных, получавших «безопасный» ЦОГ-2 ингибитор и неселективный препарат: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет [7].

Другим недостатком коксибов является негативное влияние на ССС. Следует напомнить, что именно «благодаря» одному из представителей этой лекарственной группы, рофекоксибу (использование которого было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда), стало ясно, что сердечно-сосудистые осложнения НПВП являются глобальной проблемой здравоохранения. Хотя сегодня доказано, что все НПВП способны повышать риск сердечно-сосудистых катастроф, причем некоторые неселективные НПВП (диклофенак) даже в большей степени, чем коксибы, последние традиционно воспринимаются многими врачами как лекарства, небезопасные для ССС [1–4].

В качестве другого метода «улучшения» НПВП стало создание комбинаций традиционных



**Рисунок 1.** АМГ снижает индекс повреждения слизистой желудка, вызванного индометацином: дозозависимый гастропротективный эффект (экспериментальные данные) [20]



**Рисунок 2.** Число больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ после приема АМГ и н-НПВП (результаты 3-х РКИ) [25]

НПВП и гастропротективных средств. В 1990-х гг. широкое распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог ПГ мизопростол (Артротек®). Следует отметить, что мизопростол доказал свою высокую эффективность в качестве средства для профилактики развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [8, 9]. Однако он имеет серьезный недостаток – его использование нередко сопровождается неприятными побочными эффектами, прежде всего гастралгиями и диареей. После широкого внедрения в клиническую практику селективных НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП), Артротек утратил свое значение и в настоящее время практически не используется.

Значительно больший интерес в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств могут представлять антисекреторные противоязвенные средства, прежде всего ИПП – они весьма эффективны для защиты

верхних отделов ЖКТ и в целом хорошо переносятся. Так, в настоящее время появились препараты, содержащие напроксен и эзомепразол (Вимово™), а также кетопрофен и омепразол (Аксорид®). Кроме этого, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H<sub>2</sub>-блокатор фамотидин (Дуэксис®); при условии 3-кратного приема доза последнего составляет 80 мг/сут., что позволяет добиться удовлетворительного гастропротективного эффекта [10–12].

Клинические испытания показали хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств, тем не менее эти препараты не лишены недостатков. Так, ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы защищают лишь верхние отделы ЖКТ, но не предохраняют от повреждения ниже лежащие отделы; в то же время хорошо известно, что НПВП могут вызывать осложнения со стороны тонкой кишки (т.н. НПВП-энтеропатия), клиническое значение которых очень

существенно. Кроме этого, анти-секреторные средства сами могут вызывать серьезные побочные эффекты – длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций (включая псевдомембранозный колит), прогрессированием остеопороза, негативным фармакологическим взаимодействием с рядом важных лекарств и др.

Иной подход к повышению безопасности НПВП был реализован при создании ликофелона. Этот своеобразный представитель НПВП обладает способностью блокировать не только ЦОГ-2, но и 5-липооксигеназу – фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов, которые играют важную роль в развитии воспаления и повреждении слизистой ЖКТ. Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметным преимуществом по переносимости в сравнении с традиционными НПВП – прежде всего в отношении ЖКТ [13]. Однако ограниченный опыт применения этого препарата и отсутствие крупных клинических исследований его безопасности определяют необходимость дальнейшей оценки его реальных достоинств.

Еще одним направлением по улучшению НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (т.н. CINOD) [14, 15].

NO (окись азота) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который принимает участие в регуляции разнообразных физиологических функций. С действием NO связывают такие процессы, как замедление агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофилов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенез, неонейрогенез и др. Подобно простагландинам, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора

боли, вызывающего сенситизацию и прямую стимуляцию ноцицепторов. Синтез этой маленькой молекулы происходит при помощи фермента NO-синтетазы (NOS), которая отщепляет NO от аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина. Известны несколько NOS: одни из них являются конститутивными (эндотелиальная, eNOS, и нейрональная, nNOS); синтез же NO в области патологического процесса определяется индуцируемой изоформой данного фермента, iNOS [14, 15].

В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободнорадикальные процессы. При этом основное количество этого вещества образуется при участии iNOS, которое экспрессируется в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота [14, 15].

Таким образом, насыщение СО ЖКТ окисью азота «извне» может оказаться удачным способом повысить устойчивость слизистой к повреждению. Имеются весьма любопытные популяционные данные, подтверждающие это предположение. Так, испанские исследователи Lanas A. и сотр. провели анализ влияния НПВП и различных гастропротективных препаратов на риск развития ЖКТ-кровотечений; исследуемой группой стали 2 777 больных, у которых наблюдалось данное осложнение, а 5 532 человека, не имевших подобных проблем, составили группу контроля. Прием НПВП сам по себе резко повышал опасность кровотечения – соотношение шансов (ОШ) составило 5,6. В то же время сопутствующий прием ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторов снижал данный риск: ОШ 0,33 и 0,65 соответственно. Такое же уменьшение риска ос-

ложнений со стороны ЖКТ отмечалось, если больные регулярно использовали нитропрепараты (для лечения заболеваний ССС): ОШ составило 0,48 [16].

В начале XXI в. был разработан напроксинод, представлявший собой напроксен с донором NO-группы. Его создатели надеялись добиться существенного повышения безопасности препарата – причем как ЖКТ, так и кардиоваскулярной. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. В 2000 г. были опубликованы результаты 6-месячного РКИ, в котором проводилось сравнение напроксинода 1500 мг/сут. и обычного напроксена 1000 мг/сут. у 970 больных ОА. Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксинода, было несколько меньшим, чем в контрольной группе – 9,7% и 13,7%, однако различие это оказалось статистически незначимым [17]. Поскольку результаты клинических испытаний не показали явного преимущества напроксинода, эта перспективная разработка так и не вошла в широкую терапевтическую практику.

Однако препараты класса CINOD (доноры оксида азота), наиболее известным представителем которых был напроксинод – не единственный подход к использованию протективных свойств NO для повышения безопасности НПВП. В настоящее время на фармакологический рынок России выходит новый «защищенный» НПВП, амтолметин гуацил, АМГ (Найзилат<sup>®</sup>), фармакологические преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ.

Новый препарат создан на основе хорошо известного на Западе традиционного НПВП толметина, используемого в клинической практике более 40 лет. Это проверенный временем, эффективный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, доказавший

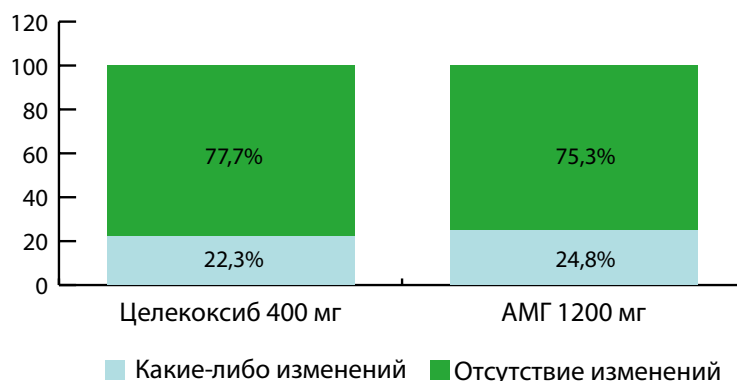


хороший терапевтический эффект как для купирования острой боли, так и лечения хронических ревматических заболеваний. Любопытно, что в США толметин может использоваться в педиатрической практике у детей с 2-летнего возраста [18, 19].

АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. В отличие от своего предшественника он приобрел отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ [20, 21]. В работе Coruzzi G. и сотр. было показано многократное нарастание активности iNOS в СО лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин такого эффекта не оказывали [20].

Кроме того, новый препарат стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перекисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [20, 21].

Лабораторные исследования четко подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, в работе Tubaro E. и сотр. для этого препарата было показано дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т.е. по сути он оказался достаточно эффективным антисекреторным средством (рис. 1). Помимо этого, АМГ отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера СО желудка. Самое интересное, что АМГ снижал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином, на фоне введения АМГ у лабораторных животных было выявлено достоверное дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина [21].



**Рисунок 3.** Сравнение безопасности АМГ и целекоксиба (180 больных, 6 мес.): эндоскопическая картина [26]

Любопытные данные были получены Mogini G. и сотр., изучавшими морфологическую картину СО желудка крыс, получавших АМГ, толметин и целекоксиб. Оказалось, что в группе животных, получавших АМГ, не было отмечено повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка, в отличие от препаратов сравнения; особенно интересно, что элементы воспаления возникали даже при использовании целекоксиба, считающегося на сегодняшний день одним из наиболее безопасных НПВП [22].

У здоровых добровольцев, получивших в качестве индуктора ЖКТ-осложнений 40–80 мг чистого этилового спирта, прием АМГ устранял функциональные расстройства пищеварения. В этом плане он оказался столь же эффективен, как известный гастропротектор мизопростол. В то же время прием диклофенака и плацебо однозначно усиливал расстройства ЖКТ, связанные с приемом алкоголя [23].

Было проведено несколько хорошо организованных РКИ, в которых сравнивалась эффективность и безопасность АМГ и ряда других НПВП, включая целекоксиб.

Так, Tavella A. и Ursini G. сравнили эффективность нового препарата и диклофенака у 50 больных с выраженной мышечно-скелетной болью. Выраженность боли оценивалась по 5-балльной шкале (от 0 до 4). Оказалось, что

АМГ не уступал, а по ряду параметров даже превосходил препарат контроля. Так, боль в покое, при движении и выраженность нарушения функции через 4 нед. терапии составила в исследуемых группах 0,5 и 1,2, 0,7 и 0,8, 0,4 и 1,1 баллов соответственно [24].

В 1999 г. был опубликован мета-анализ серии 18 РКИ (n=780) продолжительностью от 4 нед. до 6 мес., в которых изучалась частота развития побочных эффектов при использовании АМГ и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин). Какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах – ОШ для их развития составило 0,2 (0,1–0,3); риск появления осложнений со стороны ЖКТ был меньше более чем в 3 раза – ОШ 0,3 (0,1–0,7). В трех РКИ (суммарно 92 больных) безопасность АМГ оценивалась по результатам оценки эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ. Препаратами сравнения здесь были индометацин, толметин и диклофенак (рис. 2). Как видно, лишь у нескольких больных, получавших АМГ, развились небольшие изменения СО – единичные геморрагии или эрозии, в то время как прием обычных НПВП вызвал появление эрозий и язв почти у половины участников исследований [25].

Серьезной проверкой АМГ стало его сравнение с целекоксибом, который, как было отмечено выше, среди всех современных НПВП по

праву считается наиболее безопасным для ЖКТ. Это исследование было проведено группой хорватских ученых, причем продолжительность его составила 6 мес., а исследуемая группа – 180 больных РА. Пациенты получали АМГ в дозе 1200 мг или целекоксиб в дозе 400 мг, причем всем до и после курса лечения проводилось эндоскопическое исследование ЖКТ. Результаты работы показаны на рисунке 3. Как видно, у подавляющего большинства пациентов не было отмечено развития каких-либо изменений СО на фоне терапии, причем АМГ по уровню ЖКТ-переносимости несколько не уступал целекоксибу [26].

Важным доказательством преимуществ АМГ стала работа Belisari A. и Mantovani L., сравнивших финансовые затраты на лечение этим препаратом и популярными, традиционными НПВП. Как известно, стоимость лекарственной терапии определяется не только номинальной ценой препарата; она включает оплату диагностических и лечебных мероприятий, связанных с предупреждением и терапией

возможных побочных эффектов. Исходя из этого, суммарные экономические потери от применения НПВП могут в десятки раз превышать затраты на покупку препарата. Как показали проведенные расчеты, АМГ суммарно обходился значительно дешевле, чем традиционные НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Так, лечение пироксикамом (на 100 человек/лет) оказалось дороже на 150–1077 €, диклофенаком 380–1705 €, толметином на 410–2190 €, а индометацином – 1046–3132 € [27].

Таким образом, терапевтический арсенал врачей пополнился оригинальным представителем группы НПВП, который обладает серьезными преимуществами – по крайней мере, по сравнению с неселективными НПВП. Толметин, ставший основой для создания нового препарата, хорошо известен западным врачам как эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство; АМГ несколько не уступает по терапевтическому потенциалу своему предшественнику, что было доказано в ходе серии

клинических испытаний. АМГ обладает собственными гастропротективными свойствами, повышая концентрацию NO в слизистой оболочке ЖКТ. Имеются доказательства большей безопасности АМГ для ЖКТ, в сравнении со многими неселективными НПВП, в частности диклофенаком. По данным одного РКИ, АМГ не уступает целекоксибу по своей переносимости и низкой ulcerогенности. Следует, правда, отметить, что масштабы исследований, подтверждающих преимущества АМГ, относительно невелики и не все параметры его безопасности – в частности влияние на сердечно-сосудистую систему, изучены достаточно глубоко. Несомненно, требуются дальнейшие исследования достоинств этого интересного препарата. Тем не менее данные, которыми мы располагаем на сегодняшний день, позволяют рекомендовать АМГ как удачную альтернативу традиционным НПВП для купирования острой и контроля хронической боли, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

### Список литературы

1. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клини. фармакол. и терапия. 2003. №12(1). С. 64–69.
2. Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012.
3. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2013. №15(1). P. 300.
4. Van de Laar M., Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs // The Open Rheumatology Journal. 2012. №6. P. 320–330.
5. Fiorucci S., Distrutti E. COXIBs, CINODs and H<sub>2</sub>S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs // Curr. Med. Chem. 2011. №18(23). P. 3494–3505.
6. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. №98(8). P. 1725–1733.
7. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2007. №369. P. 465–473.
8. Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial // New stand. Arth. Care. 1996. №5. P. 2–6.
9. Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. Scand // J. Rheumatol. 2001. №30. P. 19–24.
10. Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease // Drug. Healthc. And Patient. Saf. 2011. №3. P. 1–8.
11. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on keto-profen/omeprazole // Clin. Drug. Invest. 2012. №32(4). P. 221–233.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

**Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 12/2013, с. 84-88**

# Мышечно-фасциальная дисфункция, пути ее коррекции



Зозуля И.С.<sup>1</sup>, Бредихин А.В.<sup>2</sup>, Бредихин К.А.<sup>2</sup>, Чеха О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Неврологическое отделение 4-й городской больницы, г. Никополь

**В статье освещены этиопатогенетические механизмы миофасциальных дисфункций и пути их коррекции. Установлено, что миофасциальная дисфункция представляет собой сложный многогранный комплекс, включающий дисфункцию мышцы, фасции, связок, формирование мышечных и немышечных триггеров, ноцицептивного потока, тросового феномена как в малой миофасциальной структуре, так и в длинной миофасциальной цепи, а также комплекс дисфункций нескольких цепей с их патологическими особенностями, местами их пересечения, что позволяет индивидуализировать лечебный процесс.**

Мышечно-фасциальная дисфункция в структуре патологии двигательного аппарата занимает ведущее место. Координация движений обеспечивается следующими уровнями: 1) уровень А (руброспинальный) в основном связан с функционированием сегментарного аппарата спинного мозга. Сенсорная организация деятельности на этом уровне включает лишь проприоцепцию. Этот уровень палеокинетических движений проявляется нарушением тонуса мышц, т.е. дистониями. Признак поражения данного уровня — тремор покоя и движения (интенционный). Предусматривает исследование состояния мышц, тонуса, рефлекторной активности, контрактильных характеристик. Патологические изменения этого уровня: гипотония и гипертония мышц, локальные ее уплотнения, укорочение и вялость, парез и повышение силы; 2) уровень В (таламопаллидарный) — уровень синергий, определяет всю внутреннюю структуру пластики, проявляется в обширных мышечных синергиях, обеспечивающих

согласованную работу многих десятков мышц, мышечные синергии во времени, склонность к штампам, чеканной повторяемости движений, правильное чередование отдельных комплексов движений в общем ритме. Предусматривает исследование синергического распределения тонуса различных мышечных групп в обеспечении позы, прямохождения, внешнего вида пациента. Динамическая составляющая этого уровня проверяется во время выполнения основных движений: вставания, посадки, поворотов, автоматизированной (нецеленаправленной) ходьбы; 3) уровень С включает пирамидную систему и полосатое тело, обеспечивает движения, имеющие ясно выраженный целевой характер. Высшие кортикальные уровни характеризуются условно-рефлекторной деятельностью [1, 16].

Существует два вида двигательных функций: поддержание вертикального положения тела (позы) и собственно целенаправленные движения [2]. Тело человека в вертикальном положении в норме

совершает колебания в пределах четырех градусов и поддерживается тоническими и тонико-фазическими мышцами. Это медленные мышцы, они длительное время могут быть в напряжении, затрачивая мало энергии. Для других функций (передвижение в пространстве, захват предметов и т.д.) существует фазико-тоническая и фазико-фазическая мускулатура (многоуставные мышцы). Эти мышцы могут короткое время выдержать сильную нагрузку, но быстро утомляются. Равновесие человеческого тела регулируется тремя основными силовыми векторами. Передне-задний силовой вектор, поднимающийся кверху от переднего края большого затылочного отверстия и идущий вниз через тела  $Th_x - Th_{xII}$ , заканчивается на уровне копчика. Два заднепередних вектора идут от заднего края большого затылочного отверстия до противоположных вертлужных впадин, проходя по наружному краю тел  $Th_{III} - L_{II}$ . Соединение концов этих векторов образует два треугольника, которые называют силовыми. Передняя точ-



ка верхнего треугольника является точкой прикрепления передней продольной связки, задние точки этого треугольника соответствуют подзатылочным мышцам и мышечкам  $C_1$ . Переднезадний вектор обуславливает ротацию позвонков и переднезаднее равновесие, а два заднепередних вектора обеспечивают равновесие шеи и туловища по отношению к нижним конечностям. В норме равновесие тела человека удерживается только малыми моноартикулярными мышцами позвоночника. При нарушении по какой-либо причине импульсации, поступающей от любого из датчиков постуральной системы, и угрозе нарушения равновесия в работу включаются фазические мышцы спины и поясницы, которые не выдерживают длительного напряжения. Их перенапряжение может приводить к нарушению равновесия и являться причиной развития различных болевых синдромов и нейровегетативных расстройств [3].

Постуральный тонус, поддерживающий вертикальное положение тела, управляется постуральной системой, имеющей 3 входа: глаз, внутреннее ухо, стопа. В некоторых работах [4] показано, что нарушения деятельности хотя бы одного из датчиков приводят к нарушению постурального тонуса с развитием функциональной патологии. Так, по закону плантарных барорецепторов, их стимуляция в процессе опоры на стопу при увеличении давления на уровне одной плантарной зоны увеличивает тонус мышц, действие которых имеет цель ее разгрузить. Таким образом, нарушение позиции и подвижности костей стопы может привести к заболеваниям позвоночника. Например, болевой синдром в шейном отделе позвоночника может быть адаптацией к нарушениям в стопе [5].

Функции мышц обеспечивают моторным контролем, начиная от двигательных зон коры головного мозга через мост, мозжечок, спинной мозг и мотонейроны.

Центральные мотонейроны пи-

рамидного тракта оканчиваются альфа-мотонейронами передних рогов спинного мозга, которые иннервируют экстрафузальные мышечные волокна [6]. Последние подразделяются на три типа: 1) тонические, аэробные, богаты митохондриальными ферментами кислородного дыхания, имеют тонкие аксоны, образуют мелкие двигательные единицы, мышечные волокна медленнее сокращаются, их максимальное напряжение слабее, они не так быстро утомляются и развивают гладкий тетанус при более низких частотах раздражения, порядка 20 Гц, отвечают за увеличение и поддержание мышечного тонуса; 2) волокна 2В-типа – фазические, анаэробные, крупные, имеют аксоны большого диаметра с высокой скоростью проведения, образуют крупные двигательные единицы, иннервируют крупные (белые) мышечные волокна, которые быстро утомляются, характеризуются быстрыми сокращениями, развивают высокое напряжение, необходимы для быстрых движений; 3) волокна 2А-типа имеют промежуточные свойства, обеспечивают быстроту сокращения мышцы, устойчивость ее к утомлению, участвуют во всех движениях [7].

#### Физиология тонических и фазических мышц

Фазические мышцы – поверхностные, длинные, многосуставные, имеют большое плечо рычага, быструю скорость и силу сокращений, длинный период хронаксии, высокую способность к следующему сокращению, редкую иннервацию, произвольное рефлекторное управление, волокна быстрого окисления, более выраженный саркоплазматический ретикулум с быстрым входом и выходом ионов  $Ca^{++}$ , низкую концентрацию миоглобина, высокую концентрацию гликогена, слабовыраженную капиллярную сеть [53].

Тонические мышцы – глубокие, моносуставные, короткие, стабилизируют сустав, часто вовлекаются в процесс первыми, подвержены ско-

богатую иннервацию, произвольное рефлекторное управление, высокий уровень симпатического контроля, высокую концентрацию миоглобина и низкую концентрацию гликогена, волокна медленного окисления, слабовыраженный саркоплазматический ретикулум, низкую скорость проведения нервного импульса, короткую хронаксию, низкую способность к следующему сокращению (продолжительной адаптации), выраженную капиллярную сеть. Эти мышечные волокна обычно бывают красного типа.

Существуют также промежуточные формы мотонейронов. Следовательно, мышцы, которые обычно участвуют в быстрых движениях, иннервируются преимущественно фазическими мотонейронами, тогда как мышцы, поддерживающие постоянную силу, имеют в основном тоническую иннервацию. Когда мышца выполняет постепенно нарастающую работу, в активность всегда в первую очередь включаются мелкие двигательные единицы [2, 53].

Тонические мышцы, выполняющие постуральную функцию, склонны к гипертонусу и укорочению (гиперактивные мышцы). К ним относятся грудино-ключично-сосцевидные, лестничные, большая грудная (грудинная и ключичная части), верхняя порция трапециевидных мышц, поднимающая лопатку, подлопаточная (может и расслабляться), флексоры верхних конечностей кисти и пальцев, круглый пронатор предплечья, квадратная мышца поясницы, экстензоры спины (шейная и поясничная части), наружный и внутренние ротаторы бедра, аддукторы бедра (длинная, короткая, большая), напрягающая широкая фасция бедра (TFL), подвздошно-поясничная, грушевидная мышца, гамстринг (двуглавая мышца бедра, полуперепончатая, полусухожильная), тонкая мышца, икроножная, задняя большеберцовая.

Фазические (динамические, вялые) мышцы склонны к слабости и гипотонии. К ним относятся глубокие сгибатели шеи, средние

и нижние порции трапециевидных мышц (могут укорачиваться), большая грудная мышца (абдоминальная часть), дельтовидные, надостные и подостные мышцы, экстензоры верхних конечностей, ромбовидные, передние и боковые зубчатые мышцы, эректоры спины в среднегрудной области, прямые и косые мышцы живота (могут укорачиваться), ягодичные (большая, средняя и малая), четырехглавая мышца бедра (прямая, чаще укорачивается), широкие мышцы бедра (медианная и боковая), передние большеберцовые мышцы, малоберцовые, разгибатели пальцев, камбаловидная мышца [11].

### Гипотония мышц, мышечный дисбаланс

В мануальной медицине методом воздействия являются патобиомеханические изменения мышечно-скелетной системы, такие как укороченные мышцы, триггерные зоны в мышечных волокнах и их сухожилиях, функциональные блоки в местах их прикрепления [12]. Р. Ниммо отмечал, что надо работать с триггерными точками (ТТ), связками и тонусом мышц [13].

В то же время клинические проявления мышечного дисбаланса, которые выражаются в статической и динамической перегрузке и укорочении различных мышечных групп, компенсируют биомеханическую несостоятельность мышц с функциональной гипотонией.

Диагностическими критериями функциональной мышечной гипотонии являются: 1) для мышца-антагонистов гипотония одной мышцы предопределяет гипертонус в другой (закон Шеррингтона о реципрокной иннервации) и может быть представлена болью в укороченной мышце; 2) в статике – взаимоотношение мест прикрепления мышц; 3) в динамике – запоздалое включение в движение мышца-агонистов; 4) при мануальном мышечном тестировании (ММТ) – снижение силы сопротивления руке врача во вторую фазу изометрического сокращения; 5) клиника

гипотоничной мышцы может быть представлена локализацией боли в ее гипервозбудимом сухожилии; 6) при пассивном растяжении мышцы отмечается снижение активности стреч-рефлекса. Стреч-рефлекс – пассивное растяжение мышцы, повышает тонус и увеличивает силу ее сокращения. В норме данный рефлекс обеспечивает устойчивость тела в вертикальном положении. Смещение тела в стороны приводит к растяжению мышечных волокон постуральных мышц, активизации стреч-рефлекса как результат поддержания вертикального положения пациента. Если у пациента на одной стороне тела находятся гипотоничные мышцы, то в этом направлении происходит смещение общего центра тяжести. Чтобы его компенсировать, возникают статическая перегрузка мышц и боль в противоположных отделах позвоночника относительно гипотоничной мышцы [12, 14].

По Г.А. Иваничеву [16], в мануальной терапии диагностическое значение имеет специфическое снижение тонуса, определяемое как вялость мышцы. Клинически это проявляется не столько в снижении тонуса мышц, сколько в снижении их сократительной способности при обеспечении тонической, позной активности. При динамической активности, т.е. произвольном сокращении, эти мышцы прекрасно справляются с нагрузкой. Образно эту мышцу можно охарактеризовать как ленивую, нуждающуюся в посторонней стимуляции. Вялые мышцы выявляются с помощью кинестезической пальпации, при сравнении консистенции соседних и удаленных мышц. Вялость – это снижение возбудимости сенсомоторной регуляции мышцы. Клинически это проявляется снижением плотности мышцы, ее свисанием вследствие удлинения, уменьшением скорости при активном ее сокращении и увеличением – при повторении (вырабатывание), недостаточным объемом активного движения из-за раннего выключения из движения (а не вследствие слабости) и увеличением объема

при повторении. Вялая мышца напоминает гипотоничную, но в отличие от нее при энергичном сдавлении пальцами она сокращается, ее плотность повышается и вялость исчезает. При динамической нагрузке вялость также исчезает. При нагрузке и сдавлении мышцы гипотония не исчезает. Вялость мышцы не является слабостью, не сопровождается снижением силы.

При слабости мышцы повторные нагрузки вызывают ее утомление.

### Визуальная диагностика мышечного дисбаланса [16]

Синдромы мышечной дисфункции могут быть локализованы как в пределах нескольких миофибрилл, так и в мышечных группах. В основе этой патологии лежит нарушение контрактильности мышц с уменьшением их способности к релаксации. Одним из показателей изменения тонуса мышц являются локальные уплотнения. В составе вялой (гипотоничной) мышцы могут образовываться локальные гипертонусы.

Они могут проявляться в виде малоактивных в клиническом отношении образований, в других случаях – триггерных феноменов, когда имеются локальные уплотнения мышц, проявляющиеся местной и отраженной болью, локальным судорожным ответом. При наличии локальных гипертонусов мышца несколько укорачивается. Укорочение мышцы – разновидность контрактуры, клинически проявляется уменьшением длины активной части мышцы. Укорочение мышцы выявляют путем ее растяжения. Сравнивают симметричные мышцы и их антагонисты. О вялости и укорочении можно говорить при выявлении их противоположности в другой мышечной группе [16]. Локальные мышечные уплотнения и сопровождающие их триггерные феномены определяют кинестезической пальпацией, растяжением с целью провокации боли и установления зоны отраженной болезненности. В этих же



целях используется щипковая пальпация, позволяющая выявить локальный судорожный ответ [11].

В тканях с повышенным тонусом обычно становятся легко заметными полосы напряженных волокон, а в затронутых мышцах начинают возникать зоны повышенного напряжения на сухожилиях и местах их прикрепления к костям [17].

**Триггеры.** В патогенетическом и клиническом отношении триггерная боль делится на латентный и активный триггерные феномены.

Центрально расположенные латентные триггерные точки (ЛТТ) вызывают некоторое повышение мышечного тонуса и сопротивление процессу растягивания мышцы, что характеризуется уменьшением ее подвижности. С другой стороны, вторично вызываемая мышечная слабость, которая провоцируется рефлекторным угнетением подвижности, усиливает мышечные триггерные точки (МТТ) как в этой, так и в других мышцах.

Спонтанно вызываемая боль появляется на фоне повышения возбудимости триггерных точек, и тогда ее идентифицируют как активную [19]. Нарушения двигательных функций, вызываемых ТТ, включают в себя спазм мышц, ослабление функции пораженных мышц, нарушение их координации и сниженную работоспособность. Выявить мышечную ТТ можно по возникновению боли в ответ на насильственное растяжение мышцы, поскольку мышечные волокна уже находились в состоянии повышенного тонуса. Клинически ТТ определяется как локальное уплотнение мышечных волокон. Слабость характерна для всех мышц, имеющих активную ТТ. В мышцах с активными ТТ развивается усталость, утомление. Слабость может отражать рефлекторное угнетение мышцы со стороны ТТ.

Как активная, так и латентная ТТ вызывают значительное нарушение двигательной функции. Активная ключевая ТТ в одной мышце может усиливать сателлитную ТТ в другой мышце. Активация ТТ

ассоциируется с перенапряжением мышцы, мышечной перегрузкой, ЛТТ можно превратить в активную, и этот процесс усугубляется, если мышца сокращается во время нахождения ее в укороченном состоянии.

Ограничение подвижности пальпируемого уплотнения в мышце наиболее выражено вокруг более активных ТТ. Уплотненный пучок волокон, как правило, проявляет локальную судорожную реакцию, когда ТТ стимулируется щипковой пальпацией.

Мышца, имеющая миофасциальную ТТ, обладает повышенной чувствительностью, замедленной релаксацией и повышенной утомляемостью, что увеличивает перегрузку, снижает рабочую толерантность. Миофасциальная ТТ может также вызвать отраженный спазм и отраженное угнетение в других функционально родственных мышцах.

Диагностика миогенных, связочных и фасциальных гипертонусов проводится на основании жалоб на местную боль и соответствующее этому месту уплотнение мышцы (глубокая, проникающая, скользящая пальпация). Пальпация проводится для диагностики мышечного гипертонуса и фасциально-связочного триггерного пункта. Последние более твердые, чем мышечные, и практически не деформируются при локальном (точечном) давлении и растяжении. О характере триггерного пункта можно судить на основании лечебного эффекта от релаксационных методик. Миогенные триггерные пункты легко исчезают, оставляя вместо себя фасциальные триггерные пункты.

**Фасции.** Общий фасциальный покров имеет вид спирали. Фасциальные цепи могут быть наружными и внутренними. Фасции максимально уплотняются на уровне сухожилий, связок, хрящей, костей (обызвествление фасции) и происходят из соединительной ткани, а точнее эмбрионального листка мезодермы. Фасции совершают непрерывные движения – от 8 до 12

колебаний в 1 с., контролируют координацию и реализацию движений, проявляют спонтанную сокращаемость, представляют собой точку фиксации и точку опоры для мышц. Для постурального равновесия имеют значение фасции ягодиц, шеи, люмбосакральный и илеотибиальный тракт. Наружные фасции, скорее всего, рассматриваются как фасции постуры. К внутреннему мягкому фасциальному скелету тела человека можно отнести ткани надкостницы, оболочки нервов и сосудов. Фасции обладают проприоцепцией и ноцицепцией, обеспечивают скольжение между различными тканями и органами [25]. По П. Барраль, серозные мембраны, двигающиеся относительно друг друга, можно рассматривать как суставы между фасциями [27]. Любые склеивания, прилегания, ограничивающие движения, могут распространять свое воздействие на окружающую миофасциальную структуру.

Фасции образуют постоянную непрерывную цепь, идущую от черепа и заканчивающуюся на уровне стоп. Фасция тесно связана с мышцей и сопровождает акты мышечного сокращения и удлинения. Мышечные сокращения передаются фасциям.

Мышечная система входит в функциональное единство «мышца – фасция». При выполнении своих опорных и защитных функций они объединяются в фасциальные цепи. Вдоль больших фасциальных цепей происходит передача напряжения. На уровне пересечения эти цепи могут перейти на контралатеральную сторону. В цепи существуют точки амортизации, которые распределяются по всей длине. Наиболее важные точки, на которые чаще всего приходится нагрузка, размещаются в точке конвергенции сил: тазовый пояс, диафрагма, лопаточный пояс, подъязычная кость и затылочно-шейный сустав между шейно-краниальными цепями. Все фасции интегрируются вокруг нее. Она представляет собой первый нисходящий амортизатор и последний поднимающийся. Вследствие



гипернагрузки цервика-окципитального сустава там часто имеется ограничение подвижности [25].

Фасция обладает эластическими (натянутасть фасций) и пластическими свойствами. При растяжении она удлиняется и приобретает новую форму (пластическая функция) [24].

Апоневроз ладони, илеотибиальный тракт, апоневроз наружной косой мышцы имеют более низкие показатели на растяжение.

Диагностика фасциальных, связочных и миогенных гипертонусов проводится на основании жалоб на местную боль и соответствующие этому месту уплотнения и триггерные пункты [31]. При повреждении волокон, капиллярном кровотечении, травматическом воспалении активируются ноцицепторы, формируется болевая реакция, изменяется мышечный тонус, нарушается скольжение фасций, формируются контрактуры с уплотнением или рубцы, развиваются фасциальные дисторсии [24]. С целью диагностики применяют скольжение мякотью пальцев по длине фасции, тесты на подвижность (мобильность) и на прослушивание. Тест на мобильность предполагает перемещение в тканях с определенным напряжением с целью выявить нарушение подвижности, которое выражено на уровне кожи, связок висцеральных органов и их соединений. Определяют зону и точки фиксации и их направление. При превышении определенного уровня нагрузки фасциальные цепи превращаются в цепи поражения [25]. Л. Бюске и Т. Майерс отмечают, что в ответ на внешнее травмирующее воздействие фасция реагирует внутренним спазмом, формирует очаг рестрикции, к которому устремляются близлежащие ткани.

**Связки.** П.Л. Жарков и др. (2001) выделяют миотендиноз – дистрофический процесс в сухожилии, который развивается не в кости, а в мышце. Я.Ю. Попелянский в 1974 г. назвал эти изменения нейроостеофиброзом. Наряду с типичной локализацией в местах прикрепления сухожилий тендинозы возникают

также в переходе мышечных волокон в сухожилие («переходной тендиноз»). Воспаление в месте прикрепления сухожилий представляет собой местную, четко очерченную у основания припухлость, вызывающую боль при нагрузке на сухожилие.

Сухожилия многих мышц плавно переходят в связочный аппарат позвоночника. Типичным представителем этого объединения является двуглавая мышца бедра. При ее гипотонии описана клиника напряжения крестцово-подвздошной связки. Боли из крестцово-подвздошной связки имитируют иррадиацию боли при пояснично-компрессионных синдромах [12].

При поражении некоторых связок они становятся очень напряженными, и им надо вернуть эластичность. Прямые техники, используемые в остеопатическом лечении, имеют 5 принципов: давление шлифовкой, вытяжение (растяжение), давление скольжением и структурный. В некоторых зонах, например подошвенной связке, выявляют большую болезненность. При надавливании на подошвенную связку ощущается «шнур» под пальцами при усилении давления. Боль становится непереносимой. В случае поражения движения очень быстро становятся ограниченными и особенно болезненными. Необходимо большим пальцем войти в контакт с фасцией и далее произвести давление перпендикулярно волокнам. После контакта со связкой работают с тканями вокруг этой связки, чтобы вызвать ее расслабление. Если поражение застарелое и сохраняется состояние напряжения, скорее всего, там отмечается кальцификация, и применяют быстрое вытяжение [25].

**Надкостница.** Ограничение подвижности мышцы увеличивается вследствие боли, возникающей вторично из-за активации и чрезмерно нарастающей чувствительности рефлекторных болевых рецепторов в зоне центральных МТТ, а также ТТ в области прикрепления сухожилий мышц к костным структурам.

По мере повышения тонуса мышц происходят структурные изменения в мягких тканях (увеличение количества фиброзных волокон и снижение – эластичных). Перегрузка вызывает те же самые явления и в сухожилиях, и в местах их прикрепления к костям (вход в надкостницу). Общим, часто пальпируемым признаком является наличие чувствительной «мягкой шишки» в точке прикрепления сухожилий и связок. Так, пяточная шпора (классическая болевая точка надкостницы) выявляется при напряжении в подошвенном апоневрозе, боль в копчике – в большой ягодичной мышце (БЯМ) или грушевидной мышце, в гребне подвздошной кости – при напряжении средней ягодичной или квадратной мышцы поясницы либо дисфункции грудно-поясничного сочленения, в мечевидном отростке – при напряжении прямой мышцы живота или дисфункции на уровне 6, 7 или 8-го ребра, в грудно-реберных сочленениях верхних ребер – при напряжении лестничных мышц, в поперечном отростке атланта – при повреждении сегмента атланта-затылочного сочленения либо напряжении в латеральной прямой мышце головы или кивательной мышце [17].

**Периневральные ТТ.** В поврежденных периферических нервах наблюдается патологическая импульсация в виде эктопических разрядов (потенциалы действия чрезвычайно высокой амплитуды), что способствует развитию нейропатической боли. Эктопические разряды в зонах повреждения миелина возбуждают соседние волокна, усиливая тем самым ноцицептивный поток, а местно выделяются медиаторы воспаления. В периневральной соединительной ткани образуются ТТ, которые при пальпации нервных стволов проявляются резкой болезненностью. Они могут быть источником смешанной боли – ноцицептивной и нейропатической.

### Патологические синдромы

Существуют функциональные цепи между взаимодальными

структурами и системами: позвонками, мышцами, фасциями, суставами конечностей. При нарушении функции одной из их составляющих возникает активация связанных с ней структур (Левит К., 1981). При дефиците и дисбалансе проприоцептивного потока формируются патологические двигательные стереотипы – «штампы» (Бернштейн Н.А., 1990).

Следует отметить, что тонические и вялые мышцы «в чистом виде» не существуют. Они обнаруживаются всегда вместе в так называемых перекрестных мышечных синдромах (нарушение динамического стереотипа по V. Janda).

Клинические проявления мышечной, фасциальной и связочной боли обозначают как миофасциальную боль, которую обозначают термином «миофасциальный болевой синдром». Его основу составляют триггерный пункт, миофасциальный гипертонус.

### Миофасциальные цепи (линии)

Л. Бюске (2007) мышечные связи называет мышечными цепями и считает, что основой соединений являются их функционально-анатомические связи. Он отмечает, что напряжение и натяжение передаются на всю структуру по этим линиям от одного участка к другому [28].

По Т. Майерс (2007), миофасциальная цепь (линия) – это комплекс соединений, состоящий из мышечной ткани и сопровождающей ее соединительной ткани (фасции), по которым передаются напряжение, натяжение, фиксация, компенсация. Большинство двигательных актов распределяется по этим линиям, что позволяет оценить модель компенсации и перераспределение напряжения в организме в целом. Линии натяжения мышц воздействуют на структуру и функционирование организма. Т. Майерс (2007) выделяет поверхностно-дорсальную цепь (ПДЦ). ПДЦ управляет осанкой и движением в сагиттальной плоскости, ограничивая движение вперед и усиливая движение назад. Ее функцией явля-

ется удержание тела в выпрямленном положении и предотвращение сгибания, для чего требуются медленносокращающиеся выносливые мышцы. Ее двигательной функцией является выпрямление и разгибание [27].

Л. Бюске (2007) выделяет заднюю статическую мышечную цепочку (ЗСЦ) и мышечную цепочку экстензии.

Л. Бюске расширяет комплекс анатомических структур, влияющих на экстензию туловища. У больных с клиникой в виде боли в поясничном и шейном регионах, возникающей при ходьбе и беге, отмечается смещение общего центра тяжести преимущественно в сагиттальной плоскости, дисбаланс мышц дорсальной цепи и при укорочении подошвенной фасции – гиперкифоз в грудном отделе со смещением головы вперед.

Для оценки состояния цепи и определения мобильности ПЗЛ осуществляют следующую нагрузку (провокацию): потянуться к пальцам ног, не сгибая коленей; при выпрямленных коленях разгибают торс и бедра, выполняют выпрямление торса, колен и подошвенное сгибание, осуществляют наклон вперед, чтобы растянуть всю линию или наклонные участки. Зажимы в стопах могут ограничить мобильность стопы и даже в целом переднезадней линии (ПЗЛ) [27].

В поддержании равновесия в сагиттальной плоскости совместно с ПЗЛ участвует поверхностная вентральная цепь (ПВЦ), которая сгибает туловище и бедро, осуществляет тыльное сгибание стопы, выпрямляет колени.

При патологии ПЗЛ и ПВЦ при ММТ наблюдаются гипотония икроножных мышц, прямой мышцы бедра и живота, укорочение разгибателей бедра и мышц – разгибателей поясничного отдела, снижение активности стреч-рефлекса разгибателей бедра при одновременном концентрическом сокращении мышц – экстензоров шейного отдела позвоночника [32, 35].

Глубинная фронтальная цепь (ГФЦ) является миофасциальным

стержнем тела. Ее основная роль заключается в обеспечении опоры тела.

По Т. Майерс, спиральная миофасциальная цепь формируется из мышечно-фасциальных групп вокруг тела во всех плоскостях, способствует его спиралевидным вращательным движениям.

Т. Майерс выделяет латеральную линию (цепь). Она проходит по обеим сторонам тела от медиальной и латеральной срединной точек стопы, по внешней стороне голени, поднимается по латеральной стороне бедра, проходит вдоль торса к черепу в область уха. Функции цепи – в поддержании равновесия между правой и левой сторонами тела. Она формирует осанку, участвует в формировании латерофлексии, отводит бедро.

Т.Б. Петров, Т.В. Митечкина (2010) и Хоанг Бао Тяу, Ла Куанг Ниен [45] выделяют мышечно-сухожильные меридианы параллельно классическим акупунктурным:

Мышечно-сухожильный меридиан мочевого пузыря. Его дистальное звено соответствует камбаловидной мышце, латеральной головке икроножной и малоберцовой мышцам. В области задней поверхности бедра меридиан переходит на ишиокруральную мускулатуру (полусухожильная и полуперепончатая мышцы, двуглавая мышца бедра), которая оканчивается у седалищного бугра. Затем он продолжается по крестцово-бугорной, крестцово-подвздошной и подвздошно-поясничной связкам, длиннейшей мышце (медиально) и подвздошно-реберной мышце (латерально). На уровне нижнего угла лопатки он разветвляется, включая сначала нижнюю, а затем и верхнюю часть трапецевидной мышцы. Продолжением выпрямителя позвоночника является полуостистая мышца шеи и головы. В области апоневротического шлема меридиан соответствует затылочной лобной брюшке, а на лице – круговой мышце глаза, скуловым мышцам, леватору верхней губы, круговой мышце рта.

Мышечно-сухожильный меридиан желчного пузыря. Соответствует короткому сгибателю мизинца и мышце, приводящей большой палец. Проходит вдоль малоберцовых мышц по внешнему краю стопы, позади наружной лодыжки. В области головки малоберцовой кости продолжается илеотибиальным трактом (широкая фасция бедра), переходящим в своих проксимальных отделах в БЯМ и мышцу, напрягающую широкую фасцию бедра. Далее меридиан переходит на наружную косую мышцу живота, а затем на переднюю зубчатую мышцу, ромбовидные мышцы, а с них переключается на ременную мышцу головы. Через апоневроз головы распространяется на мимическую мускулатуру [38].

Существует сложная взаимосвязь между дисфункцией позвоночника, внутренними органами, мышцами, фасциями, а также миофасциальным комплексом. Укорочение лестничных мышц приводит к формированию функциональных блоков в среднешейном отделе позвоночника ( $C_{III}-C_{IV}$ ).

Так, при гипотонии прямых мышц бедра могут появляться напряжение и боль в косых мышцах живота, грушевидной мышце, аддукторах бедра, TFL. При формировании болевого синдрома в области крестцово-бугорной связки возникает напряжение в вертикальной миофасциальной цепи, например в двуглавой мышце бедра, передней большеберцовой и длинной малоберцовой мышцах. Спиральная миофасциальная цепь: включение БЯМ и контралатерально широчайшей мышцы спины через пояснично-грудную фасцию противодействует повороту, торсии.

При слабости БЯМ повышается тонус в квадратной мышце поясницы, определяются триггерные зоны в месте прикрепления ее к крестцу, и нагрузка приходится на подколенные сухожилия и мышцы.

При гипотонии длинных паравerteбральных мышц включают в статику и движение мелкие

мышцы позвоночника, фиксирующие позвонки с формированием функциональных блоков, что может привести к гипотонии БЯМ, повышению тонуса экстензоров бедра и спазму грушевидной мышцы. В свою очередь, гипотония БЯМ способствует дестабилизации тазобедренного сустава. Следует учесть, что БЯМ определяет осанку, при ее гипотонии нарушается изгиб позвоночника до шейного его отдела. При гипотонии большой и средней ягодичных и грушевидной мышц нарушается ротация таза в одну сторону. Расслабление подвздошно-поясничной мышцы вызывает укорочение ее антагониста – квадратной мышцы поясницы. При гипотонии квадратной мышцы поясницы с двух сторон компенсаторно укорачивается подвздошно-поясничная мышца, что проявляется болью в паховой области. При гипотонии квадратной мышцы поясницы с одной стороны с другой наблюдается боль и мышца укорачивается и в поясничном отделе позвоночника (Васильева Л.Ф., 2003).

Существуют ассоциативные связи между дисфункцией позвоночника, мышцами и внутренними органами. Так, при сублюкации  $Th_{XI}-Th_{XII}$  наблюдается гипотония подвздошно-поясничных мышц, при фиксации  $C_0-C_1$  – дисфункция меридиана почек и самой почки,  $C_1-C_{III}$  – дисфункция репродуктивных органов, при сублюкации  $L_{II}$  – гипотония квадратной мышцы поясницы, сублюкации  $L_{III}$  – БЯМ, сублюкации  $L_{IV}$  –  $TF_L$ , сублюкации  $L_V$  – грушевидной мышцы [36].

При сочетании висцеральной патологии и заболеваний двигательной системы указанные отраженные влияния из внутренних органов являются важным фактором рецидива цепных миотатических реакций [21].

### Боль, классификация, синдромы

Болевые синдромы в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии и связанные с дегенеративными изменениями

позвочника обозначают термином «дорсопатии» и делят на 3 основные группы: деформирующие дорсопатии, спондилопатии, дорсалгии. Под дорсалгией понимают болевой синдром в спине, обусловленный дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата. Источник боли – ноцицептивная (болевая) импульсация, идущая от дугоотростчатых суставов, межпозвоночных дисков, твердой мозговой оболочки (ТМО), от капсул суставов, связок, фасций, мышц, периневральной соединительной ткани с возможным вовлечением смежных структур (нервных корешков спинномозговых узлов) [54].

В зависимости от патогенеза выделяют болевые синдромы: 1) соматогенные, возникающие вследствие активации ноцицепторов в мышцах, связках, фасциях, суставах и др.; 2) нейропатические, связанные с повреждением структур периферической или центральной нервной системы, участвующих в проведении или контроле ноцицептивных сигналов (нейропатическая периферическая или центральная боль); 3) психогенные; 4) вегетативные.

Ю.Ф. Каменев (2005) в предложенной классификации проявлений хронической боли выделяет 5 ее основных видов, а именно: тканевую, суставную, внутрикостную, сосудистую и нейрогенную. Каждая из них имеет свои разновидности. Так, тканевая может быть кожной, фасциальной, фасциально-капсулярной, мышечной, миофасциальной, лигаментной, надкостничной (периостальной), висцеральной. То есть, по сути, тканевая боль является ноцицептивной [42].

Представляют интерес исследования У. Отуга (1986), который установил, что в частях тела, где ощущалась боль, отмечалось значительное повышение вещества Р- и L-триптофана (предшественника серотонина) и резкое снижение содержания серотонина. Автор обнаружил, что существуют прямоугольные участки, богатые серо-



тонином и L-триптофаном, которые размещены по соседству, и их соединение осуществляется через соединительную линию. Зоны, богатые серотином и L-триптофаном, периодически меняют свое местонахождение, т.е. одна из сторон связующей линии, которая содержит L-триптофан, переключается на серотонин. Эти перемещения происходят за минуты, а иногда – за секунды. Переходное состояние контролируется нервными импульсами, идущими от центральной нервной системы, которые содействуют такой быстрой трансформации молекул. После акупунктуры отмечалось уменьшение боли, сопровождающееся заметным уменьшением количества L-триптофана и существенным снижением серотонина [43].

#### Некоторые методы коррекции ТТ и мышечных дисфункций

Существует ряд методик инактивации триггерных точек и мышечных дисфункций [49]:

- метод ишемической компрессии. Напряжение тканей почти всегда уменьшается одновременно со снижением боли в пальпируемой точке. Если такую «позицию облегчения» сохранять около 90 секунд, то часто наблюдается прекращение, или, по меньшей мере, значительное уменьшение дисфункции;
- метод многофункционального расслабления. Предлагает одновременно с компрессией МТТ одномоментно растягивать веретена брюшка мышц, что позволяет уменьшить длительность процедуры. При скручивании смещение осуществляется в сторону ограничения. Р. Ниммо выявлял болезненные точки в мышцах, как с повышенным, так и с пониженным тонусом. ТТ он «инактивировал» при помощи ингибирующего давления, за которым следовало растяжение затронутых мышц, если их тонус был по-

вышен, или повышение тонуса, если он был снижен [13];

- рефлекторный метод воздействия на МТТ акупунктурной иглой в течение 10–12 минут или микроиглой в течение 3–21 дня;
- метод расслабления мышцы посредством сближения волокон ее брюшка – техника мышечного веретена. При давлении любой степени выраженности, направленном от места начала или прикрепления к брюшку, будет вначале наблюдаться повышение тонуса, а при его сохранении происходит рефлекторное расслабление мышцы. Мышца при этой процедуре расслабляется на 10 с. Сближение мышечных волокон в области брюшек проводится 5–6 раз;
- метод реципрокной ингибиции. Основан на реципрокном физиологическом напряжении и расслаблении мышц-синергистов (агонистов и антагонистов). Там, где отчетливым основным элементом является слабость (снижение тонуса), следует ожидать укорочения антагонистов, вызывающих реципрокное угнетение тонуса. Соответственно, до того как усилить слабые мышцы, следует провести соответствующую работу с перенапряженными антагонистами, после чего спонтанная нормализация тонуса происходит как в перенапряженных, так и в ослабленных мышцах;
- метод постизометрической релаксации. После фазы изометрического напряжения мышцы длительностью 9–11 секунд наступает фаза расслабления, по достижении которой проводится растяжение мышц;
- метод расслабления посредством пассивного растяжения сухожилия мышц;
- техника «напряжение против напряжения» (стрейн – контрстрейн).

В то же время существует ряд особенностей. Накопление в мышцах молочной кислоты в конечном итоге приводит к развитию метаболического ацидоза, который ограничивает работоспособность и вызывает утомление [36]. О.Г. Морозова и А.А. Ярошевский (2009) рекомендуют при комплексной терапии миофасциальной болевой дисфункции, являющейся наиболее частой причиной дорсалгии, введение актовегина по 400 мг (10 мл) в/в струйно в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь 200 мг 2 раза в день. Поэтому мы считаем целесообразным для уменьшения контрактуры, ригидности и улучшения расслабления спазмированных мышц вводить актовегин по 400 мг (10 мл) в/в капельно на 100,0 мл физиологического раствора для уменьшения концентрации молочной и пировиноградной кислот, препараты альфа-липоевой кислоты (берлитион 600 мг в/в капельно №10) и бенфотиамин (витахсон внутрь по 1 табл. 3 раза в день в течение 1 месяца).

В то же время выделяют активные и латентные ТТ. Существует интегрированная гипотеза формирования миофасциальных ТТ. Спонтанная электрическая активность и пиковые потенциалы, характеризующие активные локусы внутри миофасциальных ТТ, возникают вследствие мощного аномального повышения высвобождения ацетилхолина в нервном окончании [9]. Мы считаем, что это относится только к активным миофасциальным ТТ. В связи с этим нами предложен дифференцированный подход к их инактивации с позиций акупунктуры. То есть латентные ТТ рассматривались как инь-точки (недостаток энергии), а активные – как ян-точки (с избытком энергии). На латентные мышечные ТТ мы воздействовали иглами по тонизирующей методике в течение 5–7 минут или проводили воздействие лазерным излучением в красном спектральном диапазоне 0,8–0,86 мкм в импульсном непрерывном режиме контактным спо-

собом с частотой модуляции 1 Гц (резонансная частота ацетилхолина) в течение двух минут, а на активные мышечные ТТ – лазерным излучением в инфракрасном спектральном диапазоне 0,8–0,86 мкм в импульсном непрерывном режиме контактным способом с частотой модуляции 37,5 Гц (резонансная частота блокады кальциевых каналов), на другие активные ТТ (фасциальные, мышечно-сухожильные, сухожильно-надкостничные, надкостничные, капсулярные, ТМО) воздействовали в инфракрасном спектральном диапазоне с частотой 10 Гц (частота, улучшающая венозный отток) в течение 2 мин., на перинеуральные ТТ – в инфракрасном спектральном диапазоне в импульсном непрерывном режиме контактным способом с частотой

модуляции сначала 37,5 Гц, затем 10 Гц, через день по 2 минуты. Поэтому выявление и инактивация триггеров в мышцах, связках, фасциях, апоневрозах и др. позволяют проводить коррекцию миофасциальных болевых синдромов и дисфункции миофасциальных цепей.

При лечении хронической боли следует сочетать селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, влияющие на ноцицептивную боль (мелоксикам), блокирующие простагландины, другие медиаторы воспаления и блокирующие нейрорепатическую боль (габапентин, прегабалин) [52]. Эффективным является применение нового анальгетика катадолон – селективного активатора калиевых каналов мотонейронов, купирующего боль, сочетающуюся с мышечным на-

пряжением. При этом миорелаксация достигается за счет торможения передачи возбуждения на вставочные нейроны и мотонейроны и снижения мышечного тонуса только в области болевого очага.

Таким образом, миофасциальная дисфункция представляет собой сложный многогранный комплекс, включающий дисфункцию мышц, фасции, связок, формирование мышечных и немускульных триггеров, ноцицептивного потока, тросового феномена как в малой миофасциальной структуре, так и в длинной миофасциальной цепи, а также комплекс дисфункций нескольких цепей с их патологическими особенностями, местами их пересечения, что позволяет индивидуализировать лечебный процесс.

## Список литературы

1. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. – М.: Наука, 1990. 492 с.
2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: В 4 т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. Т. 1, 272 с., ил.
3. Caporossi R. Concept osteopathique de l'équilibre postural du système musculo-squelettique pour la prévention de la santé. Congrès intern. de Problématique Médicale Interdisc. – Venise, 1991. P. 38–41.
4. Fukuda T. Statokinetic reflexes in equilibrium and movement. – Tokyo: Univer. Press, 1983. 390 p.
5. Мохов Д.Е. Основные теоретические аспекты функционирования постральной системы // Мануальная терапия. – 2009. №1, 76–81.
6. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. – М.: Вазар-Ферро, 1996. 179 с.
7. Мак-Комас А.Дж. Скелетные мышцы. Строение и функции. – К., 2001. 408 с.
8. Митчелл мл. Ф.Л., Митчелл П.К. Учебник по технике энергии мышц. – ТЭМ Пресс, 1995. Т. 1, 154 с.
9. Симонс Д.Г., Тревелл Ж.Г., Симонс Л.Р. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам: В 2 т.: Пер. с англ. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2005. 1192 с.
10. Мак-Нелли Ю. Ультразвуковое исследование костно-мышечной системы: Пер. с англ. А.Н. Хитровой / Под ред. Г.И. Назаренко, И.Б. Героевой. – М.: Видар-М, 2007. 400 с.
11. Scheuder B.E., Trischler W.T. Testung und Dsuchung der kerhurzten tonischen Muskulatur. Dokumentation der orthopedischen Universitätsklinik Balgrist. – Zurich, 1981.
12. Васильева Л.Ф. Гипотония мышц, мышечный дисбаланс и боль // Прикладная кинезиология. – 2004. 2 (5), 9–13.
13. Nimmo R. British College of naturopathy and Osteopathy: presentation. – 1966.
14. Васильева Л.Ф. Нейрофизиологическое обоснование функциональной слабости мышц // Прикладная кинезиология. – 2002. 1 (1), 19–25.
15. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движения и физиологической активности. – М.: Биомедгиз, 1966. 348 с.
16. Иваничев Г.А. Функциональная патология локомоторной системы: [http://www.infamed.com/manu/manu28\\_1.html](http://www.infamed.com/manu/manu28_1.html)
17. Леон Чейтоу. Искусство пальпации. Контактная диагностика и оценка состояния пациента. – ДОО, 2007. 394 с.
18. Васильева Л.Ф. Мануальная терапия патобиомеханических изменений тазового региона. – М., 2013. 99 с.
19. Hong C.Z. Lidocaine injection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 1994. 73, 256–263.
20. De Valera E., Raftery H. Lower abdominal and pelvic pain in women // Advances in pain. Research and Therapy / Ed. by Bonica J.J., Abbe-Fessard D. – Vol. 1. – New York: Raven Press, 1976. 935–936.
21. Шмидт И.Р. Диагностика. Основы прикладной кинезиологии // Прикладная кинезиология. – 2003. 2 (3).
22. Иваничев Г.А. Патогенетические аспекты формирования и развития болевых мышечных синдромов // Мануальная терапия. – 2009. 3 (35), 3–11.
23. Левит К. Функция и дисфункция. Основные вопросы диагностики и лечения в мануальной медицине // Прикладная кинезиология. – 2004. 2 (5).

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале», 4 (66)/2014, стр. 41–50.

# Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции



Головченко Ю.И., Трещинская М.А.  
Национальная медицинская академия им. П.Л. Шупика,  
кафедра неврологии №1, г. Киев

**Стенка кровеносного сосуда, за исключением капилляров, состоит из 3 слоев (рис. 1). Непосредственно с кровью контактирует пласт эндотелиальных клеток (Endothelium), расположенный на внутренней эластической мембране (Internal elastic membrane). Средняя (Tunica media) включает соединительнотканый матрикс с гладкомышечными клетками (Smooth muscle) и эластическими волокнами. Наружную оболочку сосудов (Tunica adventitia) составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов (Vasa vasorum) и нервные окончания (Nerve) [1].**

Эндотелий, по классическому определению, – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Наиболее изученными являются строение и функции эндотелия сосудов. В теле человека среднего веса содержится около 1,8 кг эндотелиоцитов или один триллион клеток [2].

По современным представлениям, эндотелий – не просто полупроницаемая мембрана, обеспечивающая несмачиваемость сосуда, а активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям [3]. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения.

Все вещества, синтезируемые эндотелиоцитами, можно классифицировать по типу действия [4] (см. табл.).

Известно три основных фактора, стимулирующих секреторную активность эндотелия [3, 5]:

1. Изменение скорости кровото-

ка – например, повышение артериального давления.

2. Циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, адеозин, гистамин и др.).
3. Факторы, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин).

В норме (в ответ на стимуляцию) эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь NO [6, 7].

Оксид азота как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 г. Р. Фешготтом и И. Завадски.

В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. Однако в определенных кровеносных сосудах (периферические вены и крупные церебральные артерии) нормальный эндотелий предрасположен к высвобождению сосудосуживающих веществ (супероксид анион,

тромбоксан  $A_2$ ) [8].

Существует 2 уровня секреции оксида азота:

1. Базальная секреция – в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови.
2. Стимулированная секреция – синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей тонус сосудов в норме.

## Механизм действия NO

NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция – обязательные участники всех фаз гемостаза и со-



Таблица. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелии	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицин (PGI <sub>2</sub> )
Тромбоксан A <sub>2</sub>	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицин (PGI <sub>2</sub> )
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицин (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ )	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Супероксидные радикалы	

кращения мышц. Поэтому конечный эффект NO – антиагрегантный, противосвертывающий и вазодилаторный.

Вазопротекторные функции NO заключаются в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, подавлении адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки, в частности транскрипционного фактора NF $\kappa$ B.

Также оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, играет важную роль в процессах обучения и памяти.

Таким образом, действие NO разнонаправлено:

- прямое отрицательное инотропное действие;
- вазодилаторное действие;
- антиатеросклеротическое действие (тормозит клеточную пролиферацию);
- антитромботическое действие;
- антиадгезивное действие (препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию);
- регулирует расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции.

В определённых ситуациях (например, острая гипоксия или кровотечение) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции как за счёт сниже-

ния продукции NO, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелина-1 (одного из наиболее мощных вазоконстрикторов эндогенного происхождения). Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра – вазоконстрикции.

Таким образом, функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого

тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, увеличение – уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие.

При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия. Другими словами эндотелиальная дисфункция – это неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты [9]:

1. Нарушение биодоступности NO:
  - снижение синтеза NO;
  - уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток количества рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
  - усиление деградации NO (разрушение NO наступает прежде чем вещество достигнет своего места действия).
2. Повышение синтеза эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.

При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [3].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития многих патологических состоя-

Рисунок 1. Строение кровеносного сосуда

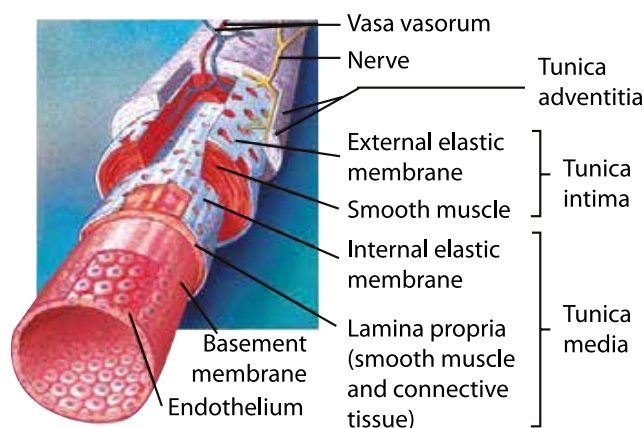


Рисунок 2. Этиопатогенетические факторы атеросклероза

ний, особое значение среди которых имеет кардио- и цереброваскулярная патология (рис. 2).

### Принципы лечения

#### Немедикаментозные методы воздействия

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жира приводит к развитию гипертонии за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода (супероксид анионов), инактивирующих NO [10].

Высокое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах [11]. Физические упражнения вызывают увеличение NO как у нормотоников, так и у пациентов с АГ.

Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронар-

ных артерий у курильщиков с длительным стажем курения.

#### Медикаментозная терапия

Установлено, что положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, витамины, а также L-аргинин.

#### 1. Донаторы оксида азота. L-аргинин.

Известно, что оксид азота в организме человека синтезируется из аминокислоты L-аргинина, под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). Таким образом, эта незаменимая аминокислота является субстратом для синтеза NO [12].

Установлено, что применение L-аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосуди-

стого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, так и у здоровых, без факторов риска.

Как утверждают исследователи, L-аргинин можно применять в комплексной терапии ХСН с целью повышения толерантности к физической нагрузке [5, 13].

Благодаря увеличению выработки NO L-аргинин может использоваться для профилактики атеросклероза, улучшения реологических свойств крови, как антиагрегантное средство и для повышения толерантности к физической нагрузке.

Кроме того, L-аргинин способствует выведению из организма аммиака за счет участия в орнитинном цикле синтеза мочевины, поэтому может использоваться при сопутствующей патологии печени [6].

L-аргинин – один из самых эффективных стимуляторов продукции соматотропного гормона гипофиза (гормона роста), способствует улучшению настроения, делает человека более активным, инициативным и выносливым.

В Украине L-аргинин зарегистрирован в виде 4,2% раствора для инфузий (Тивортин). Препарат

обеспечивает организм строительным материалом (субстратом) для синтеза NO.

2. **Нитратсодержащие препараты** компенсируют дефицит эндогенного NO, что позволяет в некоторой мере выравнять дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами, наблюдаемый при эндотелиальной недостаточности [5].
3. **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.**
4. **Диуретики.** Имеются данные, доказывающие, что индапамид обладает эффектами, позволяющими, помимо диуретического действия, оказывать прямое вазодилатирующее влияние за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение [5, 13].
5. **Ингибиторы рецепторов ангиотензина II.**
6. **Антитромбоцитарные препараты.**
7. **Антагонисты кальция.**
8. **Статины.**
9. **Эстрогензаместительная терапия у женщин в менопаузе.**

## Выводы

Эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию соответственно потребностям каждого органа или ткани.

Основным рычагом влияния эндотелия является выделение ряда биологически активных веществ.

От адекватного функционирования эндотелиоцитов зависят тонус сосудов (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атромогенность сосудистой стенки, активность тромбоцитов и свертывающей системы крови, воспалительного, оксидантного процесса, а также структурная сохранность слоев сосудистой стенки и проявления атерогенеза.

Очевидно, что нарушение этих регуляторных влияний приведет к изменениям в органах и системах, которые служат патогенетической основой для многих патологических процессов, таких как церебро- и кардиоваскулярная патология.

Следовательно, уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной терапии сосудистой патологии.

## Список литературы

1. Биологические мембраны. Методы: Пер. с англ./Под ред. ДжБ. Финдлея, УГ. Эванза. – М.:Мир, 1990. 424 с.
2. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево»// Природа – 2000. – №5. – С. 38–46.
3. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 171–189.
4. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
5. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. – Харьков, 2006. – 92 с.
6. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота// Пат. физиология и эксперимент. терапия. – 1996. – №1. – С. 34–39.
7. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur. HeartJ. – 1997. – №18 (Suppl. E). – P. 19–29
8. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipyridamole/ A. Gamboa, R. Abraham, A. Diedrich et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2170–2175
9. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе/ Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др.// Международ. невролог. журнал. – 2002. – №3. – С. 9–13.
10. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром. Мы на пороге нового стандарта лечения// Сердце. – 2002. – №1. – С. 44–47.
11. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции / Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. // Кардиология. – 2001. – №9. – С. 17–21.
12. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential// Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
13. Зебрино Д.Д. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов // Medicus Amicus. – 2004. – №6. – С. 13.

Впервые опубликовано в журнале «CONSILIUM MEDICUM UKRAINA», стр. 38–40



# Способы коррекции астенического синдрома в амбулаторной практике



Грищенко Е.Б.  
МГМСУ, г. Москва

К одному из наиболее частых синдромов, с которыми сталкиваются врачи общей практики, относится астения – патологическое состояние организма, характеризующееся качественными изменениями функционального состояния, вызванными чрезмерным расходом энергетических веществ и медиаторов центральной нервной системы. Терапия астенических состояний представляет непростую задачу. На сегодня ни один из существующих подходов к лечению не дает достаточно устойчивого терапевтического эффекта. В случае АС, возникающего на фоне недостаточности мозгового кровообращения, последствий нейроинфекций и интоксикаций, при конституциональной астении у ослабленных и пожилых пациентов положительный эффект отмечается при применении препаратов, улучшающих мозговой метаболизм, – ноотропов.

Астения, или так называемый астенический синдром (АС), является одним из наиболее частых синдромов, с которыми сталкиваются врачи. Ведь одними из наиболее распространенных жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу, являются снижение физической активности и повышенная утомляемость. А понятие «астения» с греческого языка переводится как «бессилие» или «отсутствие сил». Но несмотря на широкую распространенность, до сих пор не существует четких определений этого синдрома, общепринятых классификаций, нет четкой концепции патогенеза астении.

Астения – полиморфный синдром, патологическое состояние организма, характеризующееся качественными изменениями функционального состояния, вызванными чрезмерным расходом энергетических веществ и медиаторов центральной нервной системы.

Существует ряд заболеваний, когда синдром астении является одним из ведущих. В соответствии с МКБ-10 эти заболевания классифицируются как органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство или неврастения. Кроме того, в последние годы все чаще говорят о синдроме хронической усталости, который пока не выделен как самостоятельная нозологическая единица.

В общетерапевтической практике астеническое состояние обычно обозначается одним из нижеперечисленных диагнозов: астенодепрессивный синдром, астеноневротический синдром, психовегетативный синдром, ипохондрический синдром. При этом указанные синдромы сами по себе становятся причиной снижения работоспособности и социальной активности пациента. Более того, если не предпринимать мер, то возможно развитие затяжных де-

прессивных состояний. На фоне имеющегося астеноневротического синдрома легко возникают алкогольная и наркотическая зависимости. Вместе с тем лечение таких пациентов – задача довольно непростая, т.к. в основе астеноневротического синдрома лежит повышенная истощаемость головного мозга на биохимическом уровне, и излишняя стимуляция высших психических функций может дать обратный эффект и усугубить астенизацию.

## Клинические формы астении

АС может быть соматогенным (вторичным, или симптоматическим, органическим) или психогенным (первичным, или «ядерным»).

Соматогенные (вторичные, симптоматические) астении являются одним из проявлений различных соматических, токсических и психических заболеваний:

- инфекционных, соматических, эндокринных и метаболических расстройств;
- гематологических и соединительнотканых заболеваний;
- онкологических и неврологических заболеваний;
- ятрогенных воздействий;
- профессиональных вредностей;
- эндогенных психических заболеваний (шизофрения, депрессия).

#### Психогенные астении

Психогенные (первичные, или «ядерные») астении являются самостоятельной клинической единицей, генез которой напрямую не удастся связать с конкретными органическими или токсическими факторами.

#### Реактивные астении

Реактивные астении возникают у исходно здоровых лиц при воздействии различных факторов, вызывающих резкую дезадаптацию. Это астении после перенесенных тяжелых инфекций, соматических заболеваний (инфаркт миокарда), тяжелых операций, родов, при значительных нагрузках у пожилых людей, сезонных авитаминозах, при значительных умственных либо физических нагрузках в условиях стресса и эмоциональной напряженности.

Чаще всего психогенная АС является проявлением невротических расстройств (депрессивный невроз или дистимия), соматоформных расстройств (истерический невроз), ипохондрии, панических расстройств (невроз тревоги или беспокойства), навязчивых страхов.

#### Принципы лечения АС

Терапия астенических состояний представляет непростую задачу. На сегодня ни один из существующих подходов к лечению не дает достаточно устойчивого терапевтического эффекта. Лечение астении в значительной степени зависит от факторов, ее вызывающих, и клинических проявлений.

В стратегии лечения можно выделить три базовых направления:

- этиопатогенетическое лечение;
- симптоматическая терапия;
- неспецифическая, общеукрепляющая и иммунокорригирующая терапия.

Традиционно используются препараты различных фармакотерапевтических групп: витаминно-минеральные комплексы, антидепрессанты, ноотропные средства, транквилизаторы и нейролептики.

#### Этиопатогенетическая терапия

При соматогенных астениях тактика врача должна быть направлена прежде всего на лечение основного заболевания или купирование токсико-метаболических расстройств, которые обуславливают развитие астении.

В случае реактивных АС необходима коррекция факторов, приведших к срыву. Целесообразно объяснить пациенту механизмы возникновения его астении. Благодаря этой беседе, во-первых, развеиваются опасения больного о наличии у него какого-то тяжелого и неизлечимого заболевания, а во-вторых, появляется настроенность на сотрудничество с врачом. Реальная терапия – это прежде всего изменение жизненного стереотипа: смена деятельности, нормализация режима труда и отдыха, сна и бодрствования. Хороший эффект наблюдают при введении в жизнь пациентов специальных групп социальной поддержки, систематических психологических тренингов с включением различных методов.

В лечении психогенных астений ключевую роль играет терапия, направленная на адаптацию личности и коррекцию эмоционально-психопатологических расстройств. Терапевтические стратегии могут включать как психотерапию, так и психофармакотерапию либо их сочетание.

Психотерапевтические подходы к лечению АС условно делят

на три раздела:

- симптоматическая психотерапия;
- патогенетическая психотерапия;
- личностно-ориентированная психотерапия.

Целью симптоматической психотерапии является воздействие на невротические симптомы и общее состояние пациента. Этот раздел лечения пациента включает:

- аутотренинг (в индивидуальном и групповом режимах);
- гипноз;
- внушение и самовнушение.

Комплекс мероприятий приводит к снятию тревожного напряжения, повышению уверенности пациента в себе.

К патогенетической психотерапии относят методики, основной целью которых является:

- переучивание больного; снятие патологически зафиксированных форм поведения, ошибочных, искаженных оценок;
- формирование санирующих стереотипов поведения;
- создание предпосылок для адекватного реагирования бессознательно подавленных, вытесненных, социально неприемлемых эмоций и аффектов.

Личностно-ориентированная психотерапия включает методы, направленные на реконструкцию базовых мотиваций личности. Их целью является осознание больным взаимосвязи феномена астении с нарушением в «системах отношений личности» и искаженных паттернах поведения. Данные методики направлены на вскрытие ранних детских конфликтов или на актуальные проблемы личности. К этой группе методов можно отнести психодинамическую терапию, семейную психотерапию.

Психофармакологическая терапия включает препараты трех групп в зависимости от характера эмоционально-мотивационных

нарушений, лежащих в основе астении: антидепрессанты (АД), транквилизаторы и нейролептики. Ведущими препаратами в терапии астений являются антидепрессанты.

Применяются следующие группы АД:

- производные лекарственных трав;
- обратимые и необратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО);
- трициклические АД;
- четырехциклические и атипичные АД;
- избирательные блокаторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- избирательный стимулятор обратного захвата серотонина – тianeптин.

Необходимо отметить, что выраженные побочные эффекты у ряда АД, в частности необратимых ингибиторов МАО, классических трициклических АД (имипрамина, амитриптилина), существенно снижают возможности их применения, особенно в амбулаторной практике. В настоящее время чаще используются препараты СИОЗС, тianeптин либо обратимые ингибиторы МАО. Нередко приходится сочетать АД с транквилизаторами, особенно если астенія сопровождается симптомами внутренней напряженности, тревоги, паническими расстройствами, в случае выраженных нарушений сна либо на первых этапах лечения АД.

Спектр седативных и противотревожных препаратов включает:

- седативные средства преимущественно растительного происхождения;
- транквилизаторы небензодиазепинового ряда (дикалия клоразепат, тофизопам, гидроксизин);
- транквилизаторы бензодиазепинового ряда: типичные – диазепам, клордиазепоксид, оксазепам, медазепам и атипичные – клоназепам и алпразолам.

При сочетании астении с очевидными истерическими, фобическими или сенсоипохондрическими проявлениями в качестве базовой фармакотерапии используют антидепрессанты, при этом дополнительно в схему лечения включают небольшие дозы малых нейролептиков – тиоридазин, алимемазин, сульпирид, хлорпроксен, перфеназин.

### Симптоматическая терапия

Среди множества симптомов, сопровождающих АС, можно выделить особо часто встречающиеся, такие как мышечная усталость, не проходящая после сна, отдыха. Основные причины утомления мышц – накопление аммиака (гипераммониемия) и отклонение энергетического метаболизма в сторону избыточного накопления лактата. Метаболическое направление в лечении астении включает два момента: выведение аммиака и ограничение накопления молочной кислоты.

При выявленной у пациента выраженной артериальной гипотонии можно рекомендовать прием стимулирующих препаратов.

А в случае вестибулярных расстройств применяют препараты, снижающие вестибулярную возбудимость.

### Неспецифическая общеукрепляющая терапия

Значительную роль в терапии любой астении, независимо от ее этиологии, занимает неспецифическая общеукрепляющая терапия, которая включает как физические, так и медикаментозные методы.

#### Физические методы

Тренировки с дозированной физической нагрузкой значительно повышают толерантность к нагрузкам; хороший эффект дает гидротерапия (плавание, контрастный душ, душ Шарко). Пациентам при отсутствии противопоказаний со стороны сопутствующей соматической па-

тологии – лечебная гимнастика и массаж, физиотерапия, иглорефлексотерапия. В случае депрессивных расстройств хороший эффект дает фототерапия.

Неспецифическая медикаментозная терапия включает препараты, оказывающие антистрессовый и адаптогенный эффект, улучшающие энергетические процессы, оказывающие антиоксидантное действие. При иммунной недостаточности целесообразно включение в схему лечения веществ, повышающих резистентность организма и стимулирующих иммунные механизмы защиты. Наконец, к этой же группе следует отнести ряд препаратов, улучшающих и стимулирующих общий обмен веществ и метаболизм мозга.

При реактивных астениях, возникающих после интенсивной физической либо умственной деятельности, после тяжелых заболеваний, операций, инфекций либо стрессовых состояний потребность в витаминах и минералах значительно возрастает. При астенических состояниях показано назначение витаминов и макро- и микроэлементов. Так, повышенная потребность в витамине С возникает после оперативных вмешательств, тяжелых заболеваний и стрессовых ситуаций. Дефицит витаминов группы В нередко развивается при соматогенных астениях. В этих случаях показано введение комплекса витаминов группы В. Защитное действие при физических стрессах оказывает витамин В5, или пантотеновая кислота, т.н. антистрессовый витамин. Рибофлавин (витамин В2) участвует в энергетическом обмене; для нормального функционирования ферментов, участвующих в энергетических процессах, необходимы также железо, фосфор, марганец. Антиоксидантный эффект отмечен при приеме витаминов А и Е. Существенную роль в лечении АС играют кальций и магний.

При АС, сопровождающемся вялостью, дневной сонливостью,



тенденцией к артериальной гипотензии, склонностью к частым инфекциям, могут быть рекомендованы препараты животного и растительного происхождения, стимулирующие обмен веществ в организме и повышающие неспецифическую реактивность.

В случае АС, возникающего на фоне черепно-мозговой травмы, недостаточности мозгового кровообращения, последствий нейроинфекций и интоксикаций, при конституциональной астении у ослабленных и пожилых пациентов положительный эффект отмечается при применении препаратов, улучшающих мозговой метаболизм, – ноотропов. В последние годы расширился арсенал ноотропных лекарственных средств, появились новые классы препаратов, обладающие разнообразным влиянием на нервную систему. Большинство современных нейрофармакологических препаратов обладают как нейромедиаторным, так и вазомоторным типами действия с влиянием на структурно-функциональные характеристики нейрональных систем, ионный транспорт, процессы метаболизма в нейроне.

Благодаря развитию фармации и технологий производства появились ноотропы, в состав которых входят растительные компоненты. Эти препараты соответствуют мировым стандартам качества и разработаны по технологии «фитониринг» (от «phyto» – растение и «engineering» – прикладная наука, инженерное искусство). Фитопрепараты, соответствующие стандарту фитониринга, обладают высоким терапевтическим эффектом. Поэтому лекарства растительного происхождения все чаще составляют конкуренцию многим синтетическим и химическим препаратам.

К этой группе ноотропных лекарственных средств можно отнести препарат «Интеллан» компании «Herbion».

Это многокомпонентный фитопрепарат, который включает экстракты 6 лекарственных растений: в 1 капсуле содержатся экс-

тракты из Гинкго билоба 50 мг, Центеллы азиатской 120 мг, Херпестиса монниера 20 мг, Кориандра посевного 50 мг, Амомума шиловидного 50 мг, Эмблики лекарственной 110 мг.

Активные компоненты, которые улучшают мозговое и периферическое кровообращение, стимулируют питание нервных клеток и метаболизм коры головного мозга, нормализуют медиаторные процессы в центральной нервной системе, обладают высокой антиоксидантной активностью, тем самым повышая умственную активность и оказывая нормализующее действие на психоэмоциональный фон при повышенной тревожности и стрессе.

**Гинкго билоба** – источник флавогликозидов и терпенолактонов. Группа терпенолактонов состоит из билобалидов и гинкголидов. Билобалиды повышают эластичность стенок кровеносных сосудов, обладают сосудорасширяющими свойствами, ингибируют фактор агрегации тромбоцитов, тем самым улучшают циркуляцию крови в тканях головного мозга, приводя к уменьшению гипоксии и нормализации обменных процессов в клетках головного мозга. Нормализует медиаторные процессы в центральной нервной системе, что выражается в антидепрессивном и ноотропном действии. Три флавогликозида гинкго – кверцетин, кемпферол и изорамнетин обладают мощным антиоксидантным действием и высокой противовоспалительной активностью.

**Центелла азиатская** содержит биологически активные группы: сапонины, фитостеролы, эфирные масла, витамины В и С, танины, микроэлементы Са, Mg и Na. За счет действия тритерпеновых сапонинов, стимулирующих работу холинергических медиаторных систем, способствует поддержанию устойчивости внимания и долговременного запоминания, снижает усталость и облегчает депрессивное состояние, улучшает микроциркуляцию тка-

ней головного мозга и сердечной мышцы.

**Херпестис монниера** является источником незаменимых аминокислот для нормальной работы головного мозга (аспарагиновой, глутаминовой, глицина и т.д.).

Так, глицин нормализует и активирует процессы защитного торможения в ЦНС, тем самым уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность. Также он обладает ноотропными свойствами, улучшает память и способность к обучению.

Аспарагиновая кислота – нейромедиатор возбуждающего действия, обладает психостимулирующей активностью, а также обладает гипоаммониемическим действием.

Глутаминовая кислота способствует синаптической активности и передаче нервного импульса в NMDA-рецепторах, которые отвечают за процессы запоминания. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы в головном мозге, тем самым оказывая ноотропное действие.

**Эмблика лекарственная** является источником витамина С, витаминов В1 и В2, никотиновой кислоты и микроэлементов (кальций, фосфор, железо) и содержит супероксиддисмутазу. Имеет выраженные антиоксидантные и вазопротекторные свойства.

**Амомум шиловидный** – содержит эфирные масла (а-терпинеол, мирцин, лимонин, сабинин, b-фелладрин, борнеол). Обладает адаптогенными свойствами, повышая выносливость организма при перенапряжении, усталости и астении. Способствует повышению общего тонуса организма.

**Кориандр посевной** является источником макроэлементов (калий, кальций, магний) и микроэлементов (в т.ч. селена, обладающего способностью связывать свободные радикалы).

При проведении клинических исследований на базах филиала «Клиническая фармакология» ГУ «Научный центр биометриче-

ских технологий РАМН» и ЛПМУ «Центральная городская больница» (г. Королев Московской области) по препарату «Интеллан» (капсулы) было клинически доказано, что «Интеллан» в капсулах способствует снижению основных психопатологических проявлений астеноневротической симптоматики на фоне соматических заболеваний. При оценке результатов исследования у пациентов с курательными соматическими заболеваниями на фоне приема препарата «Интеллан» отмечалось усиление функции памяти, активизация умственной деятельности, подавление беспокойства и депрессии. Полученные результаты исследования препарата «Интеллан» (капсулы) позволили сделать заключение о целесообразности его применения у пациентов с астеноневротической симптоматикой на фоне соматических заболеваний.

### Заключение

Основной принцип помощи пациента с АС заключается в комплексной терапии с использованием физических, психотерапевтических и медикаментозных методов лечения. В лечении АС растительные препараты наиболее эффективны при сочетании с немедикаментозными методами воздействия. Подобный рациональный подход способствует улучшению качества

жизни пациентов и возвращению их к полноценной жизни.

### Фитотерапия астенических состояний в поликлинических условиях

Во всем мире наблюдается тенденция к максимальному привлечению фитопрепаратов в фармакотерапию различных нервных расстройств.

Компания «Herbion» представляет многокомпонентный фитопрепарат «Интеллан», который сочетает в себе экстракты 6 лекарственных растений (экстракты Центеллы азиатской, Эмблики лекарственной, Гинкго билоба, Амомума шиловидного, Кориандра посевного, Херпестис монниера). Активные компоненты препарата, которые комплексно действуют на ЦНС и организм в целом, улучшая мозговое и периферическое кровообращение и обладая антиоксидантной активностью, уменьшают гипоксию, нормализуют трофику и метаболизм в нервной ткани, а также медиаторные процессы в центральной нервной системе, что способствует повышению умственной активности и оказывает нормализующее действие на психоэмоциональный фон при повышенной тревожности и стрессе. Это является главным механизмом купирования симптомов астеноневротических состояний.

Препарат показан к применению при снижении умственной активности, памяти и внимания, астеноневротических симптомах на фоне соматической патологии, повышенной тревожности и депрессивных состояниях. В повседневной практике прием препарата показан у широкого круга лиц. Это студенты при значительных умственных нагрузках в условиях стресса и эмоциональной напряженности.

Целесообразен при наличии соответствующей симптоматики прием препарата и лицам, чьи профессии связаны с постоянным напряжением адаптационных механизмов: авиадиспетчерам, машинистам поездов, врачам СПМ, бортпроводникам и т.д.

У лиц, занимающихся интеллектуальным трудом, с гипертрофированным чувством ответственности профессиональная загруженность на работе в течение длительного времени, без отпусков, без эмоциональной и физической разгрузки нередко приводит к появлению симптомов астении и требует медикаментозной коррекции.

Не следует забывать и о пожилых людях с возрастными изменениями функциональной активности головного мозга, которые также сопровождаются ухудшением памяти и внимания.

### Список литературы

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – М., 2010. – 316 с.
2. Евтушенко С.К., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Применение Интеллана при лечении детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС с преобладанием в клинической картине ранней психомоторной задержки в комплексе реабилитации. Международный неврологический журнал. №3 (33). 2010. С. 174–177.
3. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ. 2004; 12 (22).
4. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997; 60 (6): 60–70.
5. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник Российской АМН. 2000; 9: 27–34.
6. Киричек Л.Т., Самардакова Г.А. Клиническая фармакология и применение ноотропов и психостимуляторов. Харьк. мед. журн. 1996; 4: 33–5.
7. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия). Укр. вісник психоневрол. 2001; 4: 79–82.
8. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. К проблеме эволюции астенических состояний. В кн.: Ипохондрия и соматоформные расстройства. М., 1992; 100–11.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 6/2012, с. 36–41



У каждого из нас свои  
**ТРУДНОСТИ...**

Перенапряжение...



Не хватает времени...  
Отчеты на работе...



и свои РЕШЕНИЯ

Мне по плечу любой проект!  
я все успеваю!

# Интеллан

Растительный препарат, стимулирует  
активность мозга и развитие памяти

- ◆ Улучшает мозговое кровообращение и снабжает мозг кислородом и глюкозой
- ◆ Улучшает умственную деятельность

- ◆ Оказывает противоотечное действие на ткани головного мозга и периферические ткани
- ◆ Снижает беспокойство

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
- РАССТРОЙСТВА ВНИМАНИЯ И/ или ПАМЯТИ
- СНИЖЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ
- АСТЕНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ (ПСИХОГЕННЫЕ ИЛИ НЕВРОТИЧЕСКИЕ)
- ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ И УСТАЛОСТЬ
- НЕЙРОСЕНСОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ (ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, ШУМ В УШАХ)
- ПОДОСТРЫЕ ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ПОВЫШЕННАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ



*Перед применением внимательно прочитайте инструкцию!*

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** ВЗРОСЛЫЕ - ПО 1 КАПСУЛЕ 2 РАЗА В ДЕНЬ ПОСЛЕ ЕДЫ.  
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** ПОВЫШЕННАЯ ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К КОМПОНЕНТАМ ПРЕПАРАТА, БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ, ДЕТСКИЙ И ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ ДО 18 ЛЕТ.  
**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** ВОЗМОЖНЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, НАРУШЕНИЕ СНА В СЛУЧАЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА НА НОЧЬ.  
**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** ПО РЕЦЕПТУ.

ТОО "Фармация Юниверсал", г. Алматы, ул. Чапаева/Хаммукина 71/66, тел.: 234-48-53  
PK-AC-S-N0001171 от 09.02.2012 г. Разрешение на рекламу №КЗ25ВВ000000217 от 3.06.2014 г.

**Herbion**  
The Way to Health



# Женская мигрень



Латышева Н.В.

Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова, г. Москва

К одному из наиболее частых синдромов, с которыми сталкиваются врачи общей практики, относится астения – патологическое состояние организма, характеризующееся качественными изменениями функционального состояния, вызванными чрезмерным расходом энергетических веществ и медиаторов центральной нервной системы. Терапия астенических состояний представляет непростую задачу. На сегодня ни один из существующих подходов к лечению не дает достаточно устойчивого терапевтического эффекта. В случае АС, возникающего на фоне недостаточности мозгового кровообращения, последствий нейроинфекций и интоксикаций, при конституциональной астении у ослабленных и пожилых пациентов положительный эффект отмечается при применении препаратов, улучшающих мозговой метаболизм, – ноотропов.

Мигрень широко распространена в женской популяции. Ее распространенность среди женщин всех возрастов достигает 18%, в то время как у мужчин старше 12 лет – только 6%. Пик распространенности мигрени приходится на репродуктивный возраст женщины (от 30 до 49 лет), достигая 27%. Гормональные изменения оказывают значительное влияние на течение мигрени у женщин в разные периоды жизни. Менструация, беременность, прием оральных контрацептивов, менопауза и заместительная гормональная терапия изменяют течение мигрени и требуют соответствующей коррективной профилактической терапии.

Динамика распространенности мигрени у мужчин и женщин в разных возрастных группах представлена на рисунке 1. Четкое понимание гормональных влияний на течение мигрени имеет важное значение для ее лечения у женщин.

## Мигрень в детском возрасте

Распространенность мигрени, а также особенности ее клинической картины и течения в детском и подростковом возрасте отличаются от таковых у взрослых. У мальчиков 4–7 лет распространенность мигрени выше, чем у девочек, у которых она обычно дебютирует при наступлении

менархе. К моменту достижения подросткового возраста распространенность мигрени у девочек в 3 раза выше, чем у мальчиков. В целом у большинства женщин дебют мигрени приходится на возраст до 19 лет.

По сравнению со взрослыми у детей приступы мигрени обычно более короткие (1–48 ч.), головная боль (ГБ) быстрее достигает пика

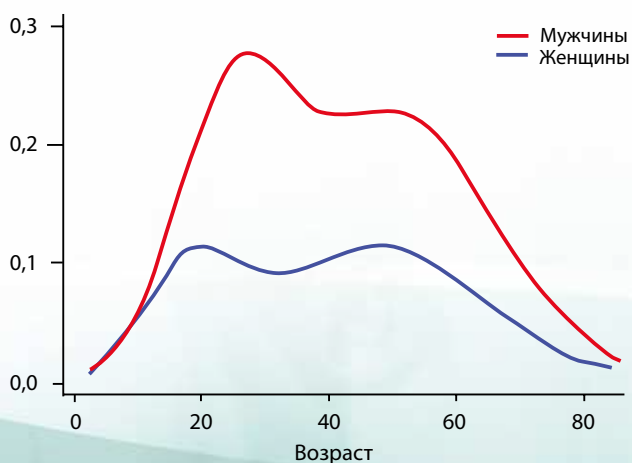


Рисунок 1. Распространенность мигрени у мужчин и женщин разных возрастов

своей интенсивности (обычно в течение 1 ч.) и может быть двусторонней. У маленьких детей часто наблюдаются эквиваленты мигрени, такие как доброкачественное пароксизмальное головокружение, пароксизмальный тортиколиз, циклическая рвота. Кроме того, у девочек приступы мигрени часто происходят в будние дни во время или после занятий в школе.

В целом в лечении мигрени у детей используются более консервативные подходы, чем у взрослых. Профилактика должна быть направлена, в первую очередь, на изменение образа жизни и контроль провокаторов. Стресс и переутомление являются одними из наиболее частых провокаторов мигрени у детей и подростков. В данной возрастной группе высокой эффективностью обладают методики биологической обратной связи и управления стрессом. В то же время около трети девочек с мигренью требуется назначение лекарственного лечения для контроля частоты приступов. В детском возрасте для профилактического лечения мигрени, возможно использовать топирамат (особенно у девочек, страдающих лишним весом), препараты магния, амитриптилин и пропранолол.

### Менструальная мигрень

Менструальный цикл – один из важных провокаторов приступов мигрени. Взаимосвязь между мигренью и менструацией наблюдается у 60% женщин репродуктивного возраста. Обычно данная взаимосвязь формируется постепенно на втором десятилетии жизни, у большинства женщин наличие приступа мигрени во время менструации становится очевидным к 35 годам.

Приступ мигрени может происходить до начала или во время менструации. При этом менструальные приступы мигрени обычно протекают более тяжело, они более длительные и могут быть устойчивы к анальгетикам. Кроме того, менструальные приступы зачастую резистентны к профилакти-

Таблица 1. Критерии диагноза менструальной мигрени

Истинно менструальная мигрень
Приступы ГБ у женщины репродуктивного возраста, соответствующие критериям мигрени без ауры
Приступы происходят исключительно в период, начинающийся за 2 дня до начала и продолжающийся до 3-го дня менструации (5-дневный период), как минимум в 2-х менструальных циклах из 3-х
Менструально-ассоциированная мигрень
Приступы ГБ у женщины репродуктивного возраста, соответствующие критериям мигрени без ауры
Приступы происходят как в период, начинающийся за 2 дня до начала и продолжающийся до 3-го дня менструации (5-дневный период), как минимум в 2-х последовательных менструальных циклах из 3-х, так и в другие дни цикла

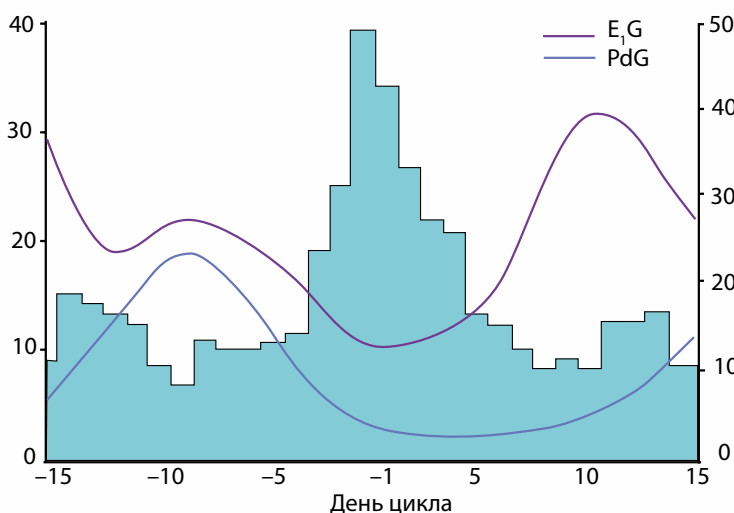


Рисунок 2. Частота приступов мигрени на протяжении менструального цикла

тическому лечению.

Менструальная мигрень представлена 2 формами: истинно менструальной и менструально-ассоциированной мигренью (табл. 1).

Истинно менструальная мигрень – относительно редкое состояние, которое наблюдается только у 10–14% женщин. Менструально-ассоциированная мигрень отмечается примерно у 50% женщин. При этом в дополнение к приступу мигрени в перименструальном периоде наблюдаются приступы мигрени и в другие дни месяца. Менструальный приступ зачастую протекает наиболее тяжело, с тошнотой, рвотой и значительным нарушением трудоспособности, однако у некоторых женщин особую проблему представляют собой и другие присту-

пы, количество которых может быть очень велико. При купировании не связанных с менструацией приступов актуальным является стратифицированный подход, когда выбор препарата определяется тяжестью приступа. Если у пациентки возникают тяжелые приступы, при которых ее трудоспособность существенно нарушена, следует принимать триптаны.

По определению, менструальная мигрень – это всегда мигрень без ауры. Однако у таких пациенток могут наблюдаться и приступы мигрени с аурой в другие дни цикла. Этот факт необходимо учитывать при подборе профилактической терапии.

В основе патогенеза менструальной мигрени лежит повышенная чувствительность к

нормальным колебаниям уровня эстрогенов на протяжении менструального цикла. На рисунке 2 показана обратная корреляция между вероятностью наступления приступа мигрени и концентрацией продуктов деградации эстрогенов в моче.

Лечение менструальной мигрени представляет значительные сложности. У многих пациенток такой приступ недостаточно хорошо купируется анальгетиками, даже триптанами, интенсивность боли быстро нарастает, присоединяется рвота, а сам приступ может длиться дольше, чем обычно (до 3–4 дней). За это время пациентка принимает большое количество анальгетиков, которые приносят в лучшем случае кратковременное облегчение. Именно поэтому у целого ряда пациенток с менструальной мигренью появляется необходимость в профилактическом лечении, даже если количество и тяжесть других приступов мигрени невелики. В некоторых ситуациях профилактическое лечение необходимо проводить даже пациенткам с истинно менструальной мигренью. Это означает, что пациентка вынуждена в течение долгого времени ежедневно принимать лекарственные препараты для снижения тяжести приступа мигрени, который происходит только 1 р./мес.

Критически важное значение в данной ситуации имеет ведение дневника ГБ на протяжении не менее 3 мес. Это позволит не только установить взаимосвязь с менструацией, но и оценить эффективность и количество используемых анальгетиков, а также общую частоту приступов.

В случае недостаточной эффективности обезболивания, а также высокой частоты приступов (при необходимости приема анальгетиков чаще 2 дней в неделю) показано профилактическое лечение с использованием традиционных для мигрени нелекарственных и фармакологических подходов. Целью такой терапии является снижение частоты приступов ми-

грени, а также их длительности и интенсивности, что особенно актуально для приступа мигрени в менструальный период.

Однако даже в случае эффективности профилактической терапии тяжесть менструального приступа ГБ может оставаться значительной. В случае если именно менструальный приступ мигрени представляет собой особую проблему для пациентки, существует возможность проведения мини-профилактики. Ее проведение имеет смысл у пациенток с регулярным менструальным циклом и задокументированной в дневнике взаимосвязью с менструацией. Это позволит заранее предсказать день начала приступа.

Для мини-профилактики в настоящее время используются гормональные и негормональные средства. Для предотвращения менструального приступа некоторые анальгетические препараты принимаются на протяжении всего перименструального периода. С этой целью могут использоваться напроксен (550 мг 2 р./сут.), ацетилсалициловая кислота (500 мг 2 р./сут.) или мефенамовая кислота (500 мг 3 р./сут.). Начинать прием препарата следует за 2–4 дня до менструального приступа мигрени и до 3-го дня менструации. Так как эффективность такой профилактики невысока, можно испробовать различные препараты для подбора наиболее подходящего. Этот способ в первую очередь можно рекомендовать пациенткам, у которых менструация сопровождается болями в животе.

Триптаны обладают значительно более высокой эффективностью в рамках мини-профилактики, однако для предотвращения менструального приступа ГБ необходимо принимать значительное количество лекарства: суматриптан (25 мг 3 р./сут.), наратриптан (1 мг 2 р./сут.), золмитриптан (2,5 мг 2 р./сут.). Препарат принимают на протяжении 5–6 дней, начиная прием за 2 дня до ожидаемого приступа мигрени.

Так как провокатором менструального приступа мигрени является нормальное падение уровня эстрогенов во второй фазе менструального цикла, его стабилизация на протяжении всего цикла представляется эффективным методом профилактики болезни. Гормональные методы профилактики направлены на предотвращение снижения уровня эстрогенов в лютеиновую фазу менструального цикла и могут быть предложены пациенткам с резистентными к лечению менструальными приступами мигрени и отсутствием противопоказаний к применению таких методов. Более подробная информация о применении гормональных препаратов при мигрени приведена в следующем разделе.

В результате многолетних исследований в сфере гормональных методов мини-профилактики менструальных приступов мигрени был сделан вывод о предпочтительности использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по особой схеме. Использование трансдермальных препаратов эстрогена на протяжении перименструального периода было признано менее эффективным.

В настоящее время пациенткам с тяжелыми приступами менструальной мигрени можно рекомендовать прием КОК с использованием только активных таблеток (прием без перерыва на 7 дней или пропуск неактивных таблеток). Препарат обычно принимается на протяжении 4-х циклов (84 дня), затем делается перерыв на 7 дней. Таким образом удастся предотвратить 3 из каждых 4-х менструальных приступов. С этой целью используются монофазные низкодозированные (предпочтительно микродозированные) КОК.

#### **Использование оральных контрацептивов при мигрени**

Многие пациентки с мигренью принимают КОК с целью контрацепции, а также для лечения эндометриоза, дисменореи, обильных менструальных кровотечений или акне. Наиболее часто используе-

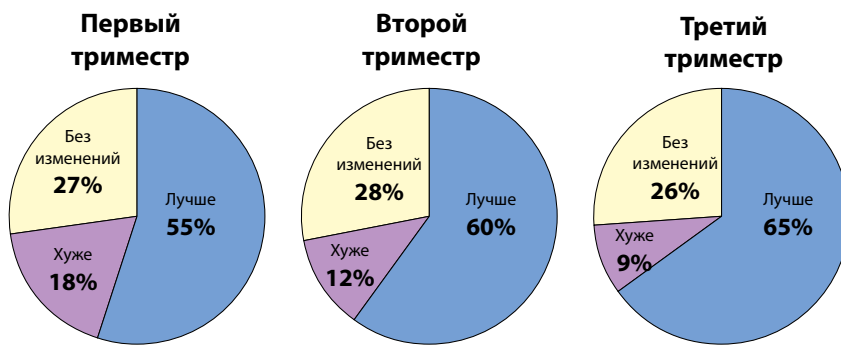


мые препараты содержат комбинацию этинилэстрадиола и прогестина. Такие препараты блокируют овуляцию и изменяют естественную динамику уровня эстрогенов. По этой причине КОК могут оказать различное влияние на течение мигрени.

В монофазных КОК все активные таблетки содержат одинаковое количество эстрогенов и гестагена. Низкодозированные КОК (с содержанием этинилэстрадиола менее 35 мкг) могут использоваться у большинства женщин с мигренью. Противопоказаниями к назначению эстрогенов служат наличие мигрени с аурой, нарушений свертываемости крови, сахарный диабет, артериальная гипертензия, а также курение. Таким образом, КОК могут назначаться пациенткам с мигренью без ауры, не имеющим факторов риска ишемического инсульта. Это связано с тем, что у пациенток с мигренью без ауры риск ишемического инсульта и венозного тромбоза не превышает этот риск у женщин, не страдающих мигренью. Риск инсульта у молодых женщин в возрасте 25–29 лет составляет 2,7 на 10 тыс. женщин. Прием КОК повышает данный риск до 4. В то же время при мигрени с аурой риск инсульта в случае применения КОК повышается в 8 раз. У пациенток, страдающих мигренью с аурой, в случае сочетания курения и приема КОК риск инсульта повышается в 34 раза. В этой связи мигрень с аурой является противопоказанием для приема КОК.

После начала приема КОК необходимо тщательно мониторировать частоту приступов мигрени в течение первого месяца применения. В случаях учащения мигрени, усиления тяжести приступов или появления симптомов ауры КОК необходимо отменить.

Использование КОК для профилактики мигрени не может быть рекомендовано. Однако, как указано выше, КОК могут использоваться для мини-профилактики менструальных приступов мигрени. С этой целью предпочтительно



**Рисунок 3.** Вероятность прекращения мигрени в разных триместрах беременности

использовать микродозированные КОК с содержанием этинилэстрадиола менее 30 мкг.

### Мигрень во время беременности и лактации

В период беременности у 50–70% женщин наступает улучшение течения мигрени без ауры. Приступы мигрени становятся мягкими, крайне редкими, а у многих пациенток полностью прекращаются. Улучшение наступает после окончания I триместра, начиная с 12–14 нед. беременности (рис. 3). Это связано с тем, что к началу II триместра стабилизируется уровень эстрогенов – он повышается в 6 раз, а его колебания прекращаются. Мигрень с аурой во время беременности прекращается реже – приблизительно у 40% пациенток.

У пациенток с мигренью вопросы планирования беременности имеют важное значение. К моменту наступления беременности необходимо обеспечить максимальный контроль над количеством приступов мигрени. Для целого ряда пациенток это требует предварительного проведения профилактического лечения с целью урежения приступов мигрени, а также отмены анальгетиков. На время проведения такого лечения необходимо донести до пациентки необходимость соблюдения мер контрацепции. В случае невозможности прекращения профилактической терапии после достижения оптимальной частоты приступов необходимо заменить все используемые препараты на препараты,

разрешенные к приему в период беременности.

В период подготовки к беременности необходимо обучить пациентку методам нелекарственного контроля ГБ. Это позволит свести к минимуму необходимость приема обезболивающих препаратов и лекарств для профилактического лечения мигрени в период беременности.

### Купирование приступов мигрени во время беременности

Подбор лекарственной терапии для пациенток с мигренью в период беременности вызывает значительные сложности. В идеальной ситуации использование лекарственных препаратов необходимо свести к минимуму, особенно на ранних сроках беременности с целью минимизации риска для развития плода.

В то же время тяжесть мигрени особенно высока на протяжении I триместра беременности. В этот период течение мигрени может стать даже более тяжелым, чем до момента зачатия. Развернутые некупированные приступы мигрени зачастую сопровождаются тошнотой, рвотой и приводят к страданиям и развитию обезвоживания, особенно у пациенток с ранним гестозом.

В период беременности минимизация количества принимаемых лекарств становится приоритетом. Необходимо рекомендовать использование ступенчатого подхода, начиная с нелекарственных методик для легких приступов и

приступов средней тяжести. Лекарственные препараты рекомендуется принимать в самом начале приступа только в случае быстрого нарастания интенсивности боли и нарушения трудоспособности.

Тошнота – часто встречающийся симптом во время беременности, особенно в I триместре. В этот период наблюдается наиболее тяжелое течение приступов мигрени с наибольшей вероятностью развития тошноты и рвоты во время приступа ГБ. Обезвоживание, которое может наступить в результате многократной рвоты у беременных пациенток, в свою очередь является провокатором приступов мигрени.

Для уменьшения выраженности тошноты и предотвращения рвоты во время приступа мигрени пациенткам следует избегать сильных запахов и пить больше жидкости, например, соки, разведенные водой в пропорции 1:1. Чувство тошноты также можно уменьшить, съедая легкоусвояемую пищу, например, сухое печенье, яблочное пюре, бананы, рис, макароны, имбирь. Эффективным средством является витамин B6 в дозе 30 мг/сут. В случае выраженной тошноты необходимо использовать лекарственные препараты. Предпочтение отдается препаратам с категорией безопасности В (метоклопрамид, ондансетрон).

Напитки, содержащие кофеин (кофе, кола, сладкий чай), могут облегчить ГБ. При несильной ГБ также эффективны короткая

прогулка, плавание, мягкая музыка, теплая грелка, упражнения на растяжение мышц шеи, релаксационные упражнения, дыхательная гимнастика. При первых симптомах ауры или в начале ГБ рекомендуется попытаться заснуть. Кроме того, релаксация и занятия по методике биологической обратной связи (БОС) в самом начале приступа мигрени эффективны у 75% беременных женщин.

Частота регулярного использования лекарственных препаратов для купирования приступов мигрени не должна превышать 2 дня в неделю в целях снижения риска развития лекарственно-индуцированной ГБ. Набор препаратов, которые используются для купирования приступов мигрени в период беременности, значительно ограничен. Несмотря на то, что в целом парацетамол менее эффективен для купирования острого приступа мигрени, чем ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), его безопасность в период беременности более высока.

Прием НПВП на ранних сроках беременности связан с повышением риска прерывания беременности, перинатальной смертности и задержки внутриутробного развития. По этим причинам использование НПВП должно быть ограничено II триместром. Ацетилсалициловая кислота в анальгетических дозах также рекомендуется к использованию только во II триместре.

Кофеин является важным до-

полнением к анальгетикам, обладает способностью усиливать их анальгетический эффект. Среди комбинированных анальгетиков в период беременности предпочтение отдается препаратам с содержанием только парацетамола и кофеина. Кроме того, к простому анальгетику можно добавить напиток с содержанием кофеина (табл. 2).

Триптаны являются наиболее эффективными анальгетиками для купирования приступов мигрени. Безопасность их использования во время беременности оценивается по регистрам беременности. Наибольший объем данных собран для суматриптана. Сведений, свидетельствующих о повышении риска врожденных мальформаций при его использовании, не получено. В то же время накоплен недостаточный объем данных для формирования официальных рекомендаций.

В настоящее время широкое использование триптанов в период беременности не рекомендуется, кроме применения у пациенток (на основании рекомендаций экспертов), у которых наблюдаются тяжелые приступы мигрени, приводящие к серьезному нарушению трудоспособности и рвоте.

Использование анальгетиков с содержанием кодеина нежелательно вследствие возможности развития запоров и тошноты. Запрещены к использованию у беременных женщин препараты, содержащие фенobarбитал.

Согласованное с пациенткой расписание последующих визитов

Таблица 2. Использование безрецептурных анальгетиков в период беременности

Препарат	Доза	Комментарии
Парацетамол	325–650 мг до 4 р./сут.	Во всех триместрах, доступен в виде сиропа и свечей
Напроксен	500 мг, затем 250 мг до 4 р./сут.	Только во II триместре
Ибупрофен	400 мг 3–4 р./сут.	Только во II триместре
Кодеин	15–60 мг 3–4 р./сут.	Вероятность запора и тошноты, ограничение в конце III триместра, вызывает привыкание

позволит ей придерживаться четкого плана лечения, а также даст возможность врачу вовремя назначить курс профилактического лечения мигрени в случае необходимости. С целью мониторинга частоты ГБ и эффективности используемых анальгетиков пациентке необходимо вести дневник ГБ, фиксируя информацию об использовании нелекарственных методов, частоте, тяжести и длительности приступов ГБ, наличии приступов других форм ГБ. Это позволит определить степень соблюдения рекомендаций и необходимость профилактического лечения.

### Профилактическое лечение мигрени во время беременности

Неврологу необходимо своевременно выявить группу пациенток, которой профилактическое лечение мигрени необходимо. Сохранение частых приступов мигрени к 10–12 нед. беременности свидетельствует о большой вероятности сохранения ГБ на всем ее протяжении.

Профилактическое лечение мигрени необходимо провести пациенткам в случаях:

- высокой частоты приступов (более 2 дней в неделю) вследствие высокого риска формирования лекарственно-индуцированной ГБ;
- наличия тяжелых или длительных приступов;
- значительного нарушения трудоспособности;
- развития обезвоживания и недостаточного усвоения

питательных веществ;

- плохого ответа на принимаемые разрешенные анальгетики.

Высокой эффективностью обладают техники управления болью (релаксация, методы БОС и управления стрессом), адаптация образа жизни с целью контроля провокаторов приступов, а также дозированная физическая нагрузка. Пациенткам со скелетно-мышечной патологией необходимо рекомендовать регулярное выполнение специальной гимнастики, а также курс массажа или мануальной терапии на ранних сроках беременности.

Наилучшим сочетанием эффективности и безопасности в лечении мигрени у беременных женщин обладают  $\beta$ -блокаторы. Благодаря широкому использованию пропранолола в лечении артериальной гипертензии в период беременности для этого препарата накоплен значительный объем данных относительно безопасности. Пропранолол считается препаратом первого выбора для профилактической терапии мигрени в этот период. С осторожностью препарат должен использоваться у пациенток с бронхиальной астмой, склонностью к артериальной гипотензии и брадикардии. Дозу  $\beta$ -блокаторов необходимо постепенно снижать на протяжении последних недель беременности (начиная с 36 нед.).

Трициклические антидепрессанты обладают высокой эффективностью в профилактическом лечении мигрени. В то же время есть данные о возможном терато-

генном воздействии amitriptyline. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не рекомендованы к использованию вследствие значительно более низкой эффективности по сравнению с эффективностью трициклических антидепрессантов. В то время как использование антидепрессантов во время беременности необходимо для лечения выраженных аффективных расстройств, их использование у пациенток с мигренью, не страдающих депрессией, ограничено ввиду небольшого риска развития тератогенного эффекта, связанного с приемом большинства антидепрессантов на разных сроках беременности. В дополнение к вышеуказанным препаратам рекомендовано использование магния.

Рекомендации по профилактическому лечению мигрени во время беременности приведены в таблице 3.

### Мигрень во время лактации

Несмотря на то, что хроническая ГБ во II и III триместрах беременности у большинства женщин не носит интенсивный характер, она обычно возобновляется после родов. Грудное вскармливание позволяет отложить момент возврата ГБ, поэтому грудное вскармливание необходимо поощрять. Таким пациенткам нужно предоставить информацию о безопасном использовании лекарств в этот период.

В период грудного вскармливания необходимо использовать

Таблица 3. Профилактическое лечение мигрени во время беременности

Препарат	Доза	Комментарии
Магний	200–300 мг 2 р./сут. или 400 мг/сут.	Возможна диарея
Пропранолол	40–240 мг/сут.	Снижать после 36 нед. беременности. Мониторинг брадикардии, гипогликемии и нарушения дыхания у новорожденного. Не использовать при брадикардии, низком АД и бронхиальной астме у матери
Габапентин	100–600 мг 3 р./сут.	Только в I и II триместрах



Таблица 4. Использование анальгетиков в период лактации

Препарат	Доза	Комментарии
<b>Совместимы с лактацией</b>		
Парацетамол	325–650 мг до 4 р./сут.	Не превышать 3,5 г/сут.
Ибупрофен	400 мг 3–4 р./сут.	Во время еды
Суматриптан	25–100 мг/сут.	Единственный триптан, для которого имеются данные о безопасности
<b>Совместимы с лактацией, использовать с осторожностью</b>		
Напроксен	250–500 мг	Нет данных о вреде; меньше данных чем для ибупрофена
Кофеин	100 мг в комбинации с анальгетиком	Возможны раздражительность и нарушение сна
Кодеин	15–60 мг 3–4 р./сут.	Возможны апное, брадикардия и цианоз при повторном приеме
<b>Не использовать при возможности</b>		
Номигрен	Не рекомендуется	Возможно развитие эрготизма
Метоплокрамид	Не рекомендуется	Недостаточно данных, возможно нарушение нейropsychического развития

анальгетики для купирования приступов умеренной и высокой интенсивности не чаще 2 дней в неделю.

Некоторые препараты, например, парацетамол и ибупрофен, могут использоваться кормящей матерью вне зависимости от времени кормления. В случае использования небезопасных препаратов грудное молоко необходимо сцеживать на протяжении нескольких часов после их приема, а для кормления использовать заранее сохраненное молоко.

Информация об использовании анальгетиков в период лактации приведена в таблице 4.

Безопасность триптанов во время лактации до сих пор изучена не полностью. Однако собранные на сегодняшний день данные не позволяют говорить об их возможном вреде для ребенка. Американская академия педиатров разрешает использование суматриптана в период лактации. Для других триптанов, а также дженерических препаратов суматриптана накоплен недостаточный объем данных о безопасности использования в период грудно-

го вскармливания. В случае приема таких препаратов необходимо сцеживать молоко как минимум в течение 4 ч. после их приема.

В случае недостаточной эффективности нелекарственных подходов пациенткам с частыми или тяжелыми приступами мигрени необходимо подобрать схему лекарственной терапии.

Пропранолол и тимолол обладают более высокой эффективностью в лечении мигрени, безопасность их использования во время лактации изучена достаточно хорошо. По этим причинам пропранолол является препаратом первого выбора для лечения мигрени в период лактации. Совместим с грудным вскармливанием прием вальпроевой кислоты. Другие противоэпилептические препараты не рекомендуется использовать для профилактического лечения мигрени во время лактации вследствие отсутствия убедительных данных об их безопасности. Использование антидепрессантов с целью профилактического лечения мигрени в этот период крайне нежелательно.

Рекомендации по профилактическому лечению мигрени в период грудного вскармливания представлены в таблице 5.

Таблица 5. Препараты для профилактического лечения мигрени, разрешенные к использованию в период лактации

Вальпроат натрия – при условии использования адекватной контрацепции
Препараты магния
Пропранолол
Тимолол

Лекарства для профилактического лечения мигрени необходимо принимать перед самым длительным перерывом в кормлении ребенка (в идеальном случае – перед самым длительным периодом сна младенца).

### Мигрень в период менопаузы

Течение мигрени обычно облегчается с возрастом. Однако

это происходит только у примерно трети женщин, чаще у тех пациенток, у которых наблюдалась менструальная мигрень. В то же время в период перименопаузы, когда менструальный цикл становится нерегулярным, у многих женщин наблюдается ухудшение течения мигрени. Этот период может длиться более 10 лет. В это время отмечаются нерегулярные колебания уровня гормонов и постепенное его снижение, что может привести к появлению таких симптомов, как утомляемость, бессонница, раздражительность, приливы, снижение либидо и нарушение концентрации внимания. Ухудшение течения мигрени может сигнализировать о начале перименопаузы и делает лечение более трудной задачей.

Некоторые женщины используют заместительную гормональную терапию для лечения симптомов менопаузы. С этой целью могут применяться препараты эстрогенов. Воздействие такого лечения на мигрень может быть разным. В случае ухудшения течения мигрени по аналогии с применением КОК необходимость терапии нужно пересмотреть. В целом ухудшение

течения мигрени несколько реже происходит при применении трансдермальных препаратов эстрогенов вследствие создания более стабильной физиологической концентрации гормонов, чем при использовании таблетированных препаратов.

### Мигрень в пожилом возрасте

Появление мигрени после 60 лет является крайне необычным фактом и требует дополнительного обследования пациентки для исключения вторичных причин ГБ, частота которых составляет около 30%.

Мигрень у пожилых женщин может сопровождаться аурой, также распространены приступы, протекающие в виде ауры без ГБ («обезглавленная мигрень»). Такие приступы требуют дифференциального диагноза с транзиторными ишемическими атаками.

Наличие коморбидных заболеваний и прием большого числа препаратов для лечения соматических заболеваний зачастую затрудняют лечение мигрени у пожилых женщин. В то же время профилактика мигрени у пациенток с ишемической болезнью сердца имеет особенно большое

значение вследствие того, что триптаны данным пациенткам противопоказаны. В этом случае, а также при артериальной гипертензии  $\beta$ -блокатор может быть препаратом первого выбора для профилактического лечения мигрени. Несмотря на высокую эффективность трициклических антидепрессантов, в данной возрастной группе назначение этих препаратов проблематично ввиду частого наличия противопоказаний. В целом все препараты для лечения мигрени должны назначаться в более низких дозах, чем у молодых женщин, для уменьшения риска нежелательных эффектов.

### Заключение

Мигрень широко распространена в женской популяции. При этом существуют особенности ее течения в разные периоды жизни женщины. В последние годы были разработаны новые методы лечения мигрени на основе понимания особенностей ее патофизиологии у женщин разного возраста. Учет этих особенностей позволит оптимизировать методы купирования приступов мигрени и подобрать наиболее успешную профилактическую терапию.

### Список литературы

1. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
2. Латышева Н.В. Современные правила лечения приступа мигрени – отказ от стереотипов // Лечение заболеваний нервной системы. 2011. №2(7). С. 21–27.
3. Bain P., Marcus D. Effective migraine treatment in pregnant and lactating women: a practical guide. Humana Press. 2009. 207 p.
4. Филатова Е.Г. READY – первое российское мультицентровое исследование эффективности Релпакса (элетриптана) в лечении приступов мигрени // Лечение нервн. бол. 2006. №2. С. 34–38.
5. Calhoun A., Ford S., Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series // Headache. 2012 Sep. Vol. 52 (8). P. 1246–1253.
6. Goadsby P.J., Goldberg J., Silberstein S.D. Migraine in pregnancy // BMJ. 2008. Vol. 336 (7659). P. 1502–1504.
7. Lay C.L., Broner S.W. Migraine in women // Neurol Clin. 2009. Vol. 27 (2). P. 503–511.
8. Loder E., Rizzoli P., Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review // Headache. 2007. Vol. 47 (2). P. 329–340.
9. MacGregor E.A. Contraception and headache // Headache. 2013. Vol. 53 (2). P. 247–276.
10. MacGregor E.A. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women // Curr Pain Headache Rep. 2009. Vol. 13 (5). P. 399–403.
11. Tozer B.S., Boatwright E.A., David P.S., Verma D.P., Blair J.E., Mayer A.P., Files J.A. Prevention of migraine in women throughout the life span // Mayo Clin Proc. 2006. Vol. 81 (8). P. 1086–1091.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 16/2014, [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

# Атипичный нейролептик сульпирид: спектр эффектов и возможности использования в клинической практике



Данилов Д.С.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, г. Москва

**Представленная статья составлена в виде аналитического обзора обширного литературного материала, посвященного применению атипичного нейролептика сульпирида при лечении психических расстройств. Она открывается исторической справкой о развитии психофармакологии антипсихотических средств с основным акцентом на истории введения в клиническую практику сульпирида. Приводится общая характеристика лекарственных средств – производных бензамида. Подробно обсуждаются нейрхимический механизм действия сульпирида и его отличия от механизма действия других нейролептиков. Основная часть статьи посвящена критическому анализу эффективности сульпирида (в качестве моно- и комбинированной терапии) при лечении шизофрении, аффективных расстройств, неврозов, психосоматических заболеваний, болезней зависимости и другой психической патологии.**

В числе значимых для психиатрии XX в. событий революционным стало создание психофармакологических препаратов, а среди них антипсихотических средств. Синтез хлорпромазина и описания его терапевтических эффектов в 1950-1952 гг. положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение которых трудно переоценить (табл. 1). Появление первых нейролептиков (производные фенотиазина), создание их высокопотентных представителей (бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины), синтез клозапина (средство с наибольшей антипсихотической активностью) и «клозапиноподобных» атипичных антипсихотических средств (достижение лучшей переносимости лечения), введение в практику пролонгированных форм нейролептиков (снижение риска прекращения лечения в амбулаторных условиях) кардинально изменило судьбу мно-

гих больных и их семей. Одним из значимых событий в истории нейролептиков стало появление сульпирида, механизм действия и профиль клинической активности которого столь уникальны, что заслуживают отдельного описания.

Первое упоминание о сульпириде появилось в 1967 г. во Франции в статье L. Justin-Besançon и соавт. «Химическое строение и биологические возможности сульпирида» на страницах «Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences». Двумя годами позже в журнале «Semaine des Hôpitaux» P. Borenstein и соавт. описали психотропные эффекты этого нейролептика, а A. Cornet и соавт. представили данные о его эффективности при пептической язве. В последующие десятилетия количество исследований, посвященных применению сульпирида в медицине, стремительно увеличивалось.

Интерес к этому нейролептику не ослабевает до сих пор, что находит отражение в продолжении клинических исследований и регулярной публикации замечательных обзоров [6, 12, 22, 27, 45, 68, 78, 80].

Создание сульпирида стало новым этапом в развитии психофармакологии и терапии психических расстройств. Уже первые исследования показали его выгодные отличия от нейролептиков, доступных для применения в 60-е годы XX в. (фенотиазины, бутирофеноны, тioxсантены). Оказалось, что сульпирид обладает двойным механизмом действия (активирующий эффект в низких дозах и антипсихотический эффект в высоких дозах) и тимоаналептической активностью (антидепрессивный и психостимулирующий эффекты). Эти свойства позволили отграничить сульпирид от других антипсихотических средств и обозначить его как средство «биоплярного дей-



**Таблица 1. Наиболее значимые периоды истории антипсихотических средств**

Дата	Событие
700 г. до н.э. – начало XX в.	Эмпирическое установление антипсихотической активности и седативного действия корней раувольфии змеиной ( <i>Rauwolfia Serpentina</i> ) и ее применение для лечения душевных расстройств в древней Индии. Публикация первого сообщения об использовании раувольфии змеиной для лечения психических расстройств индийскими психиатрами G. Sen и K.C. Bose в 1931 г.
1883 г.	Синтез фенотиазинового ядра A. Bernthsen в Европе.
1930-1940 гг. и позднее	Применение первых производных фенотиазина в качестве противоглистных (фенотиазин), противоаллергических (фенетазин, прометазин) и антипаркинсонических (диэтиазин) средств.
1940-1950 гг.	Выявление у производных фенотиазина (прометазин) седативного эффекта и попытки P. Guiraud, G. Daumezon и L. Cassan использовать прометазин для ослабления возбуждения у психически больных во Франции.
1950-1954 гг.	Синтез хлорпромазина во Франции P. Charpentier в 1950 г. Первые описания его эффективности при психических расстройствах во Франции J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl, в Канаде H.E. Lehman, G. Hanrahan, в США N.W. Winkelman и в СССР*.
1955 г.	Использование термина «нейролептик» J. Delay и P. Deniker применительно к хлорпромазину и резерпину (алкалоид раувольфии, выделенный в 1952 г.) на заседании Французской национальной академии медицины. В США используется термин «большие транквилизаторы». Позднее предпочтение будет отдано термину «антипсихотические средства».
1958-1960 гг.	Создание галоперидола в Бельгии P. Janssen в лаборатории компании Janssen Pharmaceutica и введение в практику бутирофенонов – нейролептиков с мощным антипсихотическим эффектом. Для описания спектра действия галоперидола (высокая эффективность в сочетании с выраженными острыми неврологическими расстройствами) используется термин «химический шок» (по аналогии с «инсулиновыми шоками» и «электршоковой терапией»).
1960 г.	Проведенное J.F. Casey, I.F. Bennett, C.J. Lindley и соавт. в США первое двойное слепое сравнительное исследование доказало высокую эффективность хлорпромазина (сравнение с прометазинном, фенобарбиталом и плацебо).
1962-1963 гг.	Установление влияния нейролептиков на обмен дофамина и норадреналина A. Carlsson и M. Lindqvist в Швеции и зарождение дофаминергической теории шизофрении.
Начало 60 гг. XX в.	Создание первых классификаций нейролептиков в зависимости от их клинических эффектов (седативные – антигаллюцинаторные – дезингибирующие; седативные – инцизивные).
Вторая половина 60 гг. XX в.	Разработка и введение в практику первых представителей парентеральных пролонгированных форм нейролептиков с целью оптимизации поддерживающей терапии (флуфеназин-деканат, флуфеназин-энантат, перфеназин-энантат, флупентиксол-деканат, флуспирилен).
1966-1970 гг.	Первые описания использования клозапина для лечения психических заболеваний в Австрии H. Gross и E. Langner и Германии Bente D. и соавт. Выявление отсутствия в спектре действия клозапина влияния на неврологическую сферу. Разрушение представления об обязательном наличии у нейролептиков неврологических побочных эффектов и зарождение представления об атипичности действия некоторых их представителей. Отнесение клозапина к седативным нейролептикам (наряду с хлорпромазином и левомепромазином).
1967-1969 гг.	Расширение арсенала атипичных нейролептиков за счет введения в практику сульпирида во Франции (лаборатория Delagrang). Первые описания L. Justin-Besançon, P. Borenstein, A. Cornet его психотропной и соматотропной активности. Появление представления о двухфазном действии (дезингибирующий эффект в низких дозах и антипсихотическое действие в высоких дозах) сульпирида и некоторых других нейролептиков (пимозид, пипотиазин).
1971-1975 гг.	Использование термина атипичный нейролептик применительно к клозапину J. Angst и A. Hippus и последующее объединение в группу атипичных нейролептиков клозапина и сульпирида** в работах B. Costall и других авторов.
1975 г.	Ограничение широкого применения клозапина из-за описания J. Idanpaan-Heikkila и другими исследователями случаев развития при его применении агранулоцитоза (особенно в Финляндии).
1988 г.	Публикация J. Kane в США данных о большей эффективности клозапина по сравнению с другими нейролептиками при лечении продуктивных и негативных расстройств. Повторное введение клозапина в клиническую практику с начала 90 гг.
Конец 80 гг. XX в. – настоящее время	Поиск «клозапиноподобных» атипичных нейролептиков с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Создание и введение в клиническую практику рисперидона в 1988-1993 гг., оланзапина в 1992-1996 гг., кветиапина в 1992-1997 гг., сертиндола в 1990-1997 гг., зипрасидона в 1993-2000 гг., азенапина в 2006-2009 гг. и других атипичных нейролептиков. Первоначальное представление об их очень высокой эффективности и хорошей переносимости и последующая более осторожная интерпретация этих данных (возможная переоценка их эффективности и переносимости).
2002 г.	Введение в практику арипипразола – частичного агониста дофаминовых рецепторов.

**Примечание:** \*В СССР хлорпромазин впервые был применен в психиатрической клинике ЦИУ в 1954 г. Первые описания опыта его использования принадлежат А.С. Тиганову, М.Я. Серейскому и соавт., Е.А. Попову и Т.А. Невзоровой и другим авторам.

<sup>\*\*</sup>В этот период к атипичным нейролептикам также причислялся тиоридазин.

ствия» и «тимонейролептик». Столь же примечательным для нейролептиков 60-х годов XX в. стало отсутствие у сульпирида выраженного влияния на неврологическую сферу. Вскоре сульпирид был отнесен к группе атипичных антипсихотических средств<sup>1</sup> (наряду с клозапином, введенным в клиническую практику в 1966 г.<sup>2</sup>). Перечисленные особенности позволили сульпириду выдержать испытание временем. Он до сих пор широко используется при лечении различных психических расстройств<sup>3</sup>, тогда как многие нейролептики стали применяться ограниченно или полностью вышли из использования.

Появление сульпирида стало одним из первых шагов в создании лекарственных средств – производных бензамидов. Хотя некоторые авторы называют сульпирид «первым бензамидом» [20, 22], история создания этой группы препаратов началась не-

сколькими годами ранее. В 1964 г. в практику был введен метоклопрамид, который нашел применение в общей медицине в качестве прокинетиического<sup>4</sup> и противорвотного средства. В наши дни группа бензамидов многочисленна и представлена различными нейролептиками и прокинетиическими/противорвотными средствами (табл. 2). Некоторые соединения, структурно сходные с бензамидами, обладают выраженным анальгезирующим эффектом (салициламид, этензамид) или проходят клинические испытания в качестве противоопухолевых препаратов (этиностат). Российскими психиатрами накоплен большой опыт применения нейролептиков-бензамидов: сульпирида, тиаприда и сультоприда<sup>5</sup>. В 2004 г. на отечественном рынке появился новый нейролептик амисульприд, схожий по клиническому и нейрохимическому действию с родоначальником всей группы – сульпиридом. За

рубежом для применения доступен левосульпирид, представляющий собой L-(левовращающийся) стереоизомер сульпирида, и немонаприд (в Японии).

Механизм действия сульпирида, подобно нейрохимической активности других нейролептиков, связан с блокадой нейромедиаторных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы. Однако сульпириду присущи некоторые выдающиеся отличия:

1) избирательное средство к рецепторам дофамина и отсутствие влияния на рецепторы других нейромедиаторных систем (серотонинергической, холинергической, адренергической и др.);

2) стимуляция дофаминергической передачи при использовании низких доз и ее подавление при применении высоких доз (2-компонентный механизм действия);

3) сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте. Эти особенности определяют уникальность психотропной и соматотропной активности сульпирида.

Сродство сульпирида к дофаминовым рецепторам (D-рецепторам) головного мозга зависит от величины применяемой дозы. В высоких дозах (выше 600-800 мг/сут) сульпирид блокирует постсинаптические D2-Long-рецепторы и снижает активность дофаминергической системы. Это явление и последующие вторичные адаптационные перестройки клинически проявляются ослаблением продуктивной психопатологической симптоматики. По силе аффинитета к D2-Long-рецепторам сульпирид приближается к мощным инцизивным нейролептикам (галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин), что косвенно свидетельствует о его высокой антипсихотической активности. Применение сульпирида в низких и средних дозах (ниже 600-800 мг/сут<sup>6</sup>) приводит к преимущественной блокаде пресинаптических D-ауторецепторов<sup>7</sup> (D2-Short-и D3-рецепторы [51]), усилению выброса дофамина в синаптическую

Таблица 2. Фармакологические группы производных бензамидов и их представители<sup>1</sup>

Антипсихотические средства <sup>2</sup>	Прокинетиические/противорвотные средства
Сульпирид Тиаприд Амисульприд Сультоприд Левосульпирид Вералиприд <sup>3</sup> Ремоксиприд <sup>4</sup> Немонаприд Раклоприд	Метоклопрамид Цизаприд Итоприд Триметобензамид Ализаприд

**Примечание:**

- 1 – разделение бензамидов на антипсихотические и прокинетиические средства несколько условно. Например, нейролептики сульпирид или левосульпирид обладают выраженным прокинетиическим действием и используются в гастроэнтерологии, а некоторые прокинетиические средства (метоклопрамид) обладают слабой психотропной активностью.
- 2 – нейролептики сульпирид и левосульпирид имеют одинаковую химическую структуру, но различную оптическую изомерию. Сульпирид состоит из рацемической смеси D- (правовращающийся) и L- (левовращающийся) стереоизомеров. Левосульпирид представляет собой L-изомер сульпирида и обладает большей психотропной активностью. Другие нейролептики – производные бензамидов имеют различное химическое строение.
- 3 – вералиприд широко использовался в некоторых европейских странах для лечения вазомоторных нарушений, возникающих в период менопаузы. В 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало снять этот нейролептик с производства из-за невысокой эффективности и ряда побочных эффектов (неврологические расстройства, гиперпролактинемия и замедление сердечной проводимости). Несмотря на это, вералиприд до сих пор успешно применяется в Мексике [54].
- 4 – ремоксиприд использовался для лечения шизофрении в ряде европейских стран в 90 гг. XX в. и был снят с производства из-за описания редких случаев (1/10000) развития апластической анемии [50].

щель и активации дофаминергической передачи. Клинически это проявляется антинегативным и дезингибирующим (ослабление тяжести негативной симптоматики), стимулирующим (активизация больных с астенией и депрессией) и антидепрессивным [57, 81] действием. Наличие этих эффектов приближает сульпирид к другим дезингибирующим нейролептикам (пимозид, пипотиазин), за тем исключением, что последние не обладают антидепрессивной активностью.

Одновременно с представленными данными необходимо отметить, что механизм действия сульпирида изучен недостаточно. Например, до конца неясна причина столь редкого развития при его приеме неврологических расстройств (около 13%<sup>8</sup> [47]), несмотря на высокий аффинитет к дофаминовым рецепторам (схожий с галоперидолом) и отсутствие холинолитической активности<sup>9</sup>. Низкий риск неврологических нарушений при приеме сульпирида пытаются объяснить его избирательным действием на структуры мозга (незначительное воздействие на дофаминергическую систему нигростриального тракта [85]), компенсаторными механизмами, связанными со стимуляцией пресинаптических D-ауторецепторов, и плохим проникновением сульпирида через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на распространенное мнение об избирательном влиянии сульпирида на структуры мозга (сильное влияние на дофаминовые рецепторы в мезолимбической и гипоталамо-гипофизарной системах и слабое воздействие на них в нигростриальном тракте), причина подобной селективности действия неясна. До конца не изучено значение блокады сульпиридом D4-рецепторов [53], его влияния на g-гидроксibuтиратные рецепторы (GHB-рецепторы) [67, 77] и модулирующего действия на ГАМКергическую систему (за счет блокады пресинаптических D-рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах) [61]. Возможно, эти нейрoхимические эффекты вносят вклад в антипсихотический эффект

или способствуют ослаблению негативной симптоматики.

Наряду с центральным дофаминергическим действием большое значение имеет способность сульпирида блокировать дофаминовые D2-рецепторы вегетативной нервной системы (преимущественно в желудочно-кишечном тракте). Периферическая антидофаминовая активность проявляется нормализацией моторики желудка, кишечника и желчного пузыря. Прокинетический эффект сульпирида выгодно дополняется его центральным противорвотным действием (вследствие блокады дофаминовых D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра головного мозга) и протективным влиянием на слизистую оболочку. Эти свойства позволяют применять сульпирид в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В отличие от многих нейролептиков сульпирид не взаимодействует с центральными и периферическими серотониновыми (HT)<sup>10</sup>, мускариновыми (M), гистаминовыми (H) и адренергическими (a) рецепторами. Эта особенность объясняет редкость возникновения некоторых побочных эффектов, столь характерных для других нейролептиков (ортостатическая гипотензия, аритмии, сухость слизистых, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации, усиление аппетита и др.). По этой же причине сульпирид лишен седативного и снотворного действия, что ограничивает его применение при возбуждении и выраженной тревоге.

Большой интерес представляет сопоставление профилей нейрoхимической активности сульпирида и одного из последних нейролептиков из группы бензамидов – амисульпирида. Оно свидетельствует об идентичном влиянии обоих средств на различные нейромедиаторные системы головного мозга (табл. 3) и, как следствие, схожести спектров и силы клинических эффектов [8]. Вероятно, на практике сульпирид и амисульпид взаимозаменяемы. Однако последнее предположение пока предварительно в связи с от-

сутствием данных клинических и фармакоэкономических исследований сравнения сульпирида и амисульпирида (в том числе проведенных с учетом принципов доказательной медицины). Сложившаяся ситуация парадоксальна с учетом наличия множества сравнительных исследований амисульпирида и других нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). Таким образом, остается актуальным мнение, высказанное 5 лет назад: «Материалов сравнительных исследований сульпирида и амисульпирида в литературе обнаружить не удалось, а реальные различия между ними (кроме 8-кратной разницы в стоимости курсового лечения средними терапевтическими дозами<sup>11</sup>) представляются минимальными» [39]. С момента опубликования этих данных было проведено лишь единственное сравнительное исследование эффективности сульпирида и амисульпирида при лечении синдрома Жиль де ля Туретта [71].

Сочетание антипсихотического, стимулирующего и антидепрессивного эффектов определяет возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических заболеваний (шизофрения, аффективная патология, неврозы, болезни зависимости, тики и пр.). «Мягкость» психотропного действия и благоприятное соматотропное влияние (хорошая переносимость, лечебное воздействие на некоторые соматические функции, отсутствие печеночного метаболизма) позволяют использовать сульпирид в общесоматической сети (гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, дерматология, неврология) для лечения психосоматических расстройств и психопатологической симптоматики, возникающей вследствие соматической патологии.

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при лечении шизофрении.

В высоких дозах (более 1000 мг/сут) сульпирид обладает выраженным антипсихотическим действием (сопоставимым с инцизивным



действием трифлуоперазина, галоперидола и зуклопентиксола [55, 58, 59, 66, 72]). Специфическое (избирательное) антипсихотическое действие высоких доз сульпирида направлено на галлюцинаторную и бредовую симптоматику [2, 45, 55, 70]. Эти свойства определяют возможность применения сульпирида при шизофрении, проявляющейся расстройствами психотического уровня (шубообразная и рекуррентная формы, типичная форма непрерывной параноидной шизофрении). Однако слабая выраженность седативного, антикататонического и антигепфренического эффектов не позволяют широко использовать препарат при непрерывной шизофрении с выраженным прогрессивным течением и в случаях резкого психомоторного возбуждения. Также приходится признать недостаточность силы инцизивного действия сульпирида при этих формах шизофрении.

В низких (менее 400 мг/сут) и средних (400-800 мг/сут) дозах сульпирид эффективен при лечении продуктивной симптоматики невротического регистра и негативных расстройств. Такой спектр психотропной активности определяет возможность применения сульпирида при вялотекущей и простой шизофрении, в период ремиссий шизофрении, протекающей приступообразно. При лечении этих форм заболевания сульпирид значительно ослабляет тяжесть обсессий и фобий, небредовой ипохондрии,

соматопсихической и «дефектной» деперсонализации (в сочетании с антидепрессантами) и псевдоастенической симптоматики [14, 21, 34, 74]. Применение сульпирида также приводит к ослаблению тревоги в рамках различных симптомокомплексов в структуре шизофрении [34, 70], хотя с этим мнением соглашаются не все авторы. Некоторые расценивают «анксиолитический» эффект сульпирида как следствие влияния терапии на другие продуктивные симптомы [45].

Особого обсуждения требует способность сульпирида ослаблять проявления депрессии у больных шизофренией. Наличие у сульпирида тимоаналептического действия было отмечено сразу после его введения в клиническую практику. В этой связи он выделяется в отдельную группу антипсихотических средств, обозначаемых «тимо-нейролептики». Среди показаний к применению сульпирида называются депрессивно-параноидный синдром при приступообразных формах шизофрении и субдепрессия при вялотекущей шизофрении [2]. В этих случаях терапия приводит к гармоничному ослаблению аффективной и иной продуктивной симптоматики. Наличие у сульпирида избирательного антидепрессивного действия признается не всеми авторами. В.А. Точилов и соавт. (1998 г.) указывают, что улучшение настроения может быть связано с ослаблением продуктивных расстройств, составляющих «ядро» синдрома,

т.е. является вторичным эффектом. Также предполагается возможность погрешности высокой оценки силы антидепрессивного действия сульпирида из-за трудности разграничения депрессивной симптоматики и негативных расстройств.

Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность сульпирида при лечении негативных расстройств в структуре шизофрении. Особенно это относится к симптомам эмоционально-волевого снижения (пассивность, эмоциональная отгороженность). Показано, что терапия сульпиридом приводит к большему их ослаблению, чем лечение типичными нейролептиками [48, 60], а низкие дозы сульпирида эффективнее его средних доз [48, 76, 84]. Однако до сих пор неясно, эффективен ли сульпирид в отношении первичных негативных (дефицитарных) расстройств, или активизация больных связана с ослаблением тяжести вторичной негативной симптоматики (ослабление депрессии или неврологических расстройств, вызванных предшествующим приемом других нейролептиков).

Сульпирид применяется для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией. Традиционно для этого используется нейролептик клозапин, однако его эффективность не бесспорна. Наблюдаются случаи, при которых даже длительная терапия высокими дозами клозапина не приносит ожидаемого эффекта. В ряде иссле-

Таблица 3. Сравнение нейрхимической активности сульпирида и амисульпирида (обобщение данных, представленных Мосоловым С.Н., 2000, 2004; Bazire S., 2003; Baldessarini R. et al., 2006 [25, 26, 51, 52])

Рецептор	Препарат	
	Сульпирид	Амисульпирид
D1	—	—
D2	+++	+++
D3	++	+++
D4	++	++
D5	—	—
5-HT	—	—
M1	—	—
α	—	—
H1	—	—

**Примечание:** «—» — очень низкая активность или ее отсутствие; «+» — низкая активность; «++» — умеренная активность; «+++» — высокая активность.

дований показано, что применение у таких пациентов комбинации клозапина и производных бензамида (сульпирид или амисульприд) более эффективно, чем монотерапия клозапином [49, 82, 87]. Высокая эффективность комбинированной терапии объясняется тем, что слабое влияние на дофаминовую систему клозапина восполняется мощной антидофаминергической активностью сульпирида [64]. Одновременно сочетание сульпирида и клозапина ослабляет гиперсаливацию, вызванную приемом клозапина.

Несмотря на широко распространенное мнение о высокой эффективности сульпирида при лечении шизофрении, необходимо остановиться на спорности некоторых вопросов. Важно отметить немногочисленность слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности сульпирида. I. Ogori и соавт. (2009 г.) обнаружили всего 2 строго спланированных исследования [75]. Обобщение их результатов не позволяет определенно судить о превосходстве сульпирида над плацебо. Данные систематического Кокрейновского обзора, проведенного с учетом принципов доказательной медицины, свидетельствуют об отсутствии неоспоримых доказательств различия эффективности сульпирида и других нейролептиков при лечении продуктивных и негативных расстройств [83]. Часть исследований демонстрирует равное ослабление продуктивных расстройств при применении сульпирида и высокопотентных типичных нейролептиков (галоперидол, трифлуоперазин) [55, 58, 59, 72]. В других исследованиях показана равная эффективность сульпирида и низкопотентных типичных антипсихотических средств (хлорпромазин) [48, 60, 89].

Наличие у сульпирида тимоаналептического эффекта определяет возможность его использования для лечения аффективных расстройств. Сочетание в спектре активности сульпирида тимоаналептических и антипсихотических свойств позволяет одновременно ослабить проявления классической депрессивной

триады и «дополнительных» продуктивных расстройств, сопровождающих пониженное настроение (навязчивости, ипохондрия, деперсонализация, тревога и др.).

Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности сульпирида при терапии эндогенных и реактивных депрессий. Отмечается даже, что его эффективность сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Однако более широко распространено мнение, что антидепрессивный эффект сульпирида не столь выражен. Его применение наиболее полезно при депрессиях легкой и средней тяжести: маскированных депрессиях, субдепрессиях при биполярном расстройстве, дистимиях, инволюционных и сосудистых субдепрессиях [12, 45, 79]. Сульпирид малоэффективен при тяжелых депрессиях в рамках маниакально-депрессивного психоза (биполярное расстройство). В этих случаях ослабление психопатологических расстройств наблюдается в меньшей степени, чем при лечении амитриптилином [86], хотя комбинация антидепрессантов с сульпиридом может способствовать преодолению терапевтической резистентности [45].

Накопленные данные свидетельствуют о различии эффективности сульпирида при различных вариантах депрессивного синдрома. Наибольшее улучшение состояния наблюдается у больных с апатическими, астеническими и тревожными депрессиями [27, 45]. В этих случаях эффективность терапии определяется выгодным сочетанием в спектре действия сульпирида антидепрессивного, активирующего и анксиолитического эффектов. По мнению А.Б. Смулевича (2001 г.), сульпирид эффективен при депрессии с идеаторным возбуждением (в комбинации с антидепрессантами) [32, 33]. Двухкомпонентность действия сульпирида имеет значение при дифференцированной терапии апатических (адинамических, астенических) или тревожных депрессий.

Традиции отечественной психиатрии не предполагают при-

менение сульпирида в качестве монотерапии депрессий. Обычно он используется в комбинации с антидепрессантами для потенцирования или расширения спектра их психотропной активности. По некоторым данным, комбинация ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин) и сульпирида способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта, гармонизации антидепрессивного и усилению вегетостабилизирующего действия, уменьшению тяжести «серотониновых» побочных эффектов, предотвращению развития терапевтической резистентности [42, 90]. Есть сообщения о пользе сочетания тианептина и сульпирида при легких эндогенных депрессиях, субдепрессиях, развивающихся на фоне соматических заболеваний, при соматизированной депрессии [30, 36]. А.Б. Смулевич (2001 г.) рекомендует использовать комбинацию антидепрессантов и сульпирида при депрессии с ипохондрическими идеями, бредом ревности. Сульпирид также применяется для коррекции патохарактерологических нарушений, развивающихся при длительном течении некоторых реактивных депрессий (сверхценные образования в виде идеализации объекта утраты, «одержимости скорбью», «борьбы за справедливое наказание виновников несчастья») [13].

Уже вскоре после введения сульпирида в клиническую практику появились данные о его эффективности при пограничных психических расстройствах. В наши дни сульпирид широко используется для лечения психосоматических заболеваний и психических расстройств невротического регистра, сопровождающих соматическую патологию. По мнению Е.В. Снедкова (2006 г.), «безошибочными предикторами высокой эффективности» сульпирида и других замещенных бензамидов являются «астенический фон, анергическая депрессия, адинамия, картины растерянности и астенической спутанности, бледность лица, «мраморные» ладони, тенденция к бра-

дикардии, аритмии и гипотонии». Несмотря на то что представленное описание довольно размыто, лишено нозологической принадлежности и неполно, оно подчеркивает направленность действия сульпирида на расстройства невротического уровня и связанные с ними вегетативные нарушения. Некоторые авторы называют сульпирид «непревзойденным препаратом» при лечении патологии этого круга [41]. Показано, что эффективность сульпирида у таких больных сопоставима или даже превосходит эффективность транквилизаторов и некоторых нейролептиков [69, 73, 88].

Механизм действия сульпирида при лечении различных психосоматических заболеваний является предметом дискуссии. Вероятно, он влияет на патогенез этих расстройств благодаря своей психотропной активности (ослабление тревоги, улучшение настроения, снижение восприимчивости к стрессам) и лечебным периферическим эффектам на внутренние органы. Также высказано мнение, что эффективность сульпирида связана с улучшением взаимодействия между полушариями головного мозга и ослаблением алекситимии<sup>12</sup> [20].

Наиболее часто сульпирид применяется для лечения психосоматических заболеваний, проявляющихся нарушениями функции желудочно-кишечного тракта. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используется выгодное сочетание его психотропных и прокинетических свойств. Центральным механизмом действия сульпирида считается ослабление восприимчивости к внешним стрессовым факторам [10], играющим важную роль в развитии язвенной болезни. Одновременно сульпирид оказывает прямое влияние на желудочно-кишечный тракт. Он способствует усилению выработки слизи в желудке, улучшает кровоснабжение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет явление гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов [44, 92, 93]. Высказано предположение (нуждающееся, од-

нако, в подтверждении), что эффективность сульпирида при язвенной болезни связана с усилением выработки соматотропного гормона в гипофизе, который усиливает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие анаболических свойств [41]. Эффективность сульпирида при язвенной болезни подтверждена в целом ряде открытых и слепых исследований (обычно в комплексной терапии с антацидами, блокаторами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и другими средствами).

Сульпирид широко используется для лечения синдрома раздраженной толстой кишки. По оценкам психиатров, его эффективность высока и превосходит эффективность стандартной терапии, назначаемой интернистами. Благодаря психотропному, прокинетическому и противорвотному эффектам применение сульпирида снижает тяжесть психопатологической симптоматики, являющейся причиной или следствием соматической дисфункции (неврозы, расстройства личности, в том числе ипохондрическое развитие, депрессия, вялотекущая шизофрения), улучшает функцию желудочно-кишечного тракта, ослабляет болевые ощущения [15, 18, 37]. Сульпирид может использоваться в качестве монотерапии более чем у половины больных (без дополнительного назначения лекарственных средств) [19]. Гастроэнтерологи, придающие большое значение в развитии синдрома раздраженной толстой кишки соматическим и бактериальным факторам, активно используют сульпирид в составе комплексной терапии (в сочетании со спазмолитиками, анальгетиками, антибактериальными средствами, пробиотиками и другими препаратами) [7, 24].

Сульпирид используется для лечения психических расстройств невротического регистра, развивающихся вследствие соматических заболеваний. Продемонстрирована его высокая эффективность (превосходящая эффективность галоперидола, рисперидона и оланзапина) при лечении нозогенных реакций и

депрессии у больных ишемической болезнью сердца (в том числе инфарктом миокарда), гипертонической болезнью, бронхиальной астмой, obstructивным бронхитом, кожными<sup>13</sup> и неврологическими заболеваниями [1, 5, 11, 23, 35, 38, 43, 56]. Сульпирид эффективен при ипохондрическом развитии личности (невротическая ипохондрия), формирующемся вследствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у больных, перенесших операцию на сердце [31]. Неоспоримым преимуществом сульпирида у таких больных является отсутствие влияния на уровень артериального давления и сердечную проводимость.

При классических формах неврозов сульпирид применяется не столь часто, как при психосоматической патологии, поскольку в этих случаях используются методы большей патогенетической направленности (психотерапия, транквилизаторы, серотонинергические антидепрессанты). Обычно сульпирид применяется для ослабления тревоги, например при генерализованном тревожном и паническом расстройствах [46]. Однако, по мнению В.А. Точилова и соавт. (1998 г.), сульпирид эффективен лишь при тревоге в структуре астенического симптомокомплекса и малоэффективен при тревожно-обсессивных расстройствах. «Тропность» сульпирида к астеническому симптомокомплексу позволяет применять его в низких дозах при астенической психопатии [27]. Есть сообщения об эффективности сульпирида при лечении нервной анорексии [91] и некоторых форм импотенции у мужчин, сопровождающихся «неврозом ожидания» [27].

Особый интерес вызывает эффективность сульпирида при лечении детей с синдромом Жиль де ля Туретта и хроническими моторными или голосовыми тиками [62]. Некоторые авторы относят сульпирид (наряду с метоклопрамидом, тиапридом, пимозидом и пипотиазином) к наиболее эффективным и безопасным средствам для лечения этих расстройств [28]. Монотерапия сульпиридом приводит к ослабле-



нию тиков примерно в 50% случаев. К преимуществам сульпирида при применении у детей относится низкий риск повышения веса и развития неврологических расстройств.

Широкий спектр психотропной активности и хорошая переносимость сульпирида позволяют применять его при болезнях зависимости. Сульпирид назначается в период абстиненции при алкоголизме и опийной наркомании (в сочетании с другими лекарственными средствами) [3, 17]. В этом случае используется его способность ослаблять патологическое влечение к психоактивному веществу, поведенческие, аффективные, вегетативные и болевые проявления синдрома отмены. Активирующее и антидепрессивное действие определяет возможность применения сульпирида при апатических депрессиях в структуре абстинентного синдрома эфедрон-первитиновой наркомании [16, 29]. Сульпирид используется для ослабления тревоги

и дисфории в постабстинентном периоде и в период ремиссии опийной наркомании и наркомании, вызванной сочетанным злоупотреблением опиатов и психостимуляторов [16, 40]. Важными свойствами сульпирида при лечении болезней зависимости является отсутствие холинолитического и адренолитического действия (низкий риск декомпенсации сердечно-сосудистой патологии и развития фармакогенных психозов) и незначительное влияние на печеночный метаболизм (безопасность применения при патологии печени).

Представленные данные свидетельствуют об уникальности нейрoхимической и клинической активности сульпирида, его значительных преимуществах перед большинством других антипсихотических средств. Отличия сульпирида от других нейролептиков заключаются в особом профиле нейрoхимического действия, широком спектре психотропных эффектов и благоприятной

соматотропной активности. Перечисленные особенности определяют возможность применения сульпирида для лечения широкого круга психических расстройств (шизофрения, эндогенные и реактивные депрессии, психосоматические заболевания, неврозы, расстройства личности, психические расстройства при соматических заболеваниях, болезни зависимости, тики и др.) и ряда соматических заболеваний. Безусловно, терапию сульпиридом нельзя воспринимать как панацею от психической патологии. Его назначение должно проводиться строго дифференцированно с учетом клинических особенностей состояния больного. Большое значение сульпирида в психофармакотерапии психических расстройств доказывается его почти полувекowym использованием в клинической практике и стремлением к созданию новых средств с близкой нейрoхимической и терапевтической активностью (амисульприд).

<sup>1</sup>В настоящее время «атипичность» сульпирида является предметом дискуссии из-за отсутствия неопровержимых доказательств его влияния на дефицитарную симптоматику [20]. Однако необходимо помнить, что эти доказательства также отсутствуют в отношении других атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.) [9].

<sup>2</sup>В 60-70 гг. XX в. к атипичным нейролептикам также причислялся тиоридазин, редко вызывающий неврологические нарушения.

<sup>3</sup>Несмотря на то что сульпирид широко используется в Европе, Японии и ЮАР, к сожалению, он не был одобрен для применения в США и Канаде.

<sup>4</sup>Прокинетическое действие – способность координировать моторику желудочно-кишечного тракта.

<sup>5</sup>В настоящее время в России не используется.

<sup>6</sup>Реже в качестве «пороговой» дозы сульпирида, разделяющей стимулирующее и антипсихотическое действие, называется доза 150 мг/сут [22] и 300 мг/сут [17].

<sup>7</sup>В высоких дозах (выше 800 мг/сут) сульпирид также блокирует D-ауторецепторы, однако стимуляция дофаминергической системы в этом случае полностью компенсируется блокадой постсинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов.

<sup>8</sup>При повышении дозы сульпирида до 2000 мг/сут и выше или при наличии органического поражения головного мозга частота неврологических нарушений резко увеличивается.

<sup>9</sup>Холинолитическая активность некоторых нейролептиков, например хлорпромазина, корректирует дефицит дофамина в nigrostriальном тракте и ослабляет неврологические нарушения.

<sup>10</sup>В отличие от сульпирида производные бензамида с избирательным прокинетическим действием (метоклопрамид, цизаприд) обладают периферической серотонинергической активностью. Метоклопрамид отличается смешанным действием, блокируя дофаминовые и стимулируя серотониновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Цизаприд обладает избирательным серотонинергическим действием, стимулируя 5HT<sub>3</sub> и 5HT<sub>4</sub> рецепторы желудка и кишечника.

<sup>11</sup>Эта разница представляется еще более значимой при сравнении стоимости лечения амисульпридом и воспроизведенным отечественным препаратом «Сульпирид» (ОАО «Органика»).

<sup>12</sup>Некоторые авторы рассматривают алекситимию в качестве фактора риска развития психосоматических заболеваний. Одна из гипотез формирования алекситимии предполагает наличие у алекситимиков «функциональной комиссуротомии», т.е. нарушения взаимосвязи между полушариями головного мозга [63]. Другие исследователи называют это предположение «спекулятивным» [4].

<sup>13</sup>В литературе есть единичные наблюдения эффективности сульпирида при дерматозойном бреде [65].

Список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «Психиатрия и психофармакотерапия», 4/ 2011

# Наблюдение 1

## Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)



**Распопова Н.И.**

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

### Пациентка Х., 48 лет.

**Из анамнеза:** Наследственность психическими заболеваниями не отягощена. Родилась в семье колхозника, младшей из троих детей. Раннее развитие без особенностей. В школе начала обучаться с 7 лет. Училась без желания, с трудом усваивала точные науки. По характеру была малообщительной. После окончания 7 класса учебу не продолжала. Из-за тяжелых материально-бытовых условий в семье была вынуждена с 14 лет начать работать в колхозе разнорабочей. В возрасте 25 лет переехала жить в г. Алматы, где и проживает по настоящее время. Работала на кирпичном заводе, в коллективе отношения с сотрудниками были хорошими. В течение жизни дважды выходила замуж. Первый брак в 26 лет был непродолжительным. Разошлась с мужем из-за того, что он злоупотреблял алкоголем и изменял ей. Повторный брак в 36 лет. В возрасте 38 лет родила двойню. Беременность протекала тяжело, трижды госпитализировалась с угрозой выкидыша, отмечался токсикоз во второй половине беременности с обширными отеками и повышением артериального давления. Послеродовой период также протекал с осложнениями. На фоне психотравмирующей си-

туации, связанной с объективными материальными трудностями, снизилось настроение, нарушился сон, появились идеи самообвинения, мысли о том, что она не способна к семейной жизни, не сможет вырастить и воспитать детей. С диагнозом: послеродовой психоз, депрессивный синдром находилась на стационарном лечении в психиатрическом отделении. После проведенного лечения чувствовала себя хорошо, диспансер не посещала, поддерживающего лечения не принимала, в связи с чем была снята с учета. Через два года умер муж, и ей пришлось одной растить двоих детей. Со слов больной, после смерти мужа настроение часто было подавленным, но «не давала себе расслабляться», «нужно было кормить детей», продолжала работать. В возрасте 42 лет психическое состояние резко ухудшилось: стойко снизилось настроение, появилась тревога, беспричинные страхи, что послужило причиной повторной госпитализации в психиатрический стационар. При поступлении предъявляла жалобы на бессонницу, плохое настроение, беспричинную тоску, неопределенные страхи, тревогу, мысли о нежелании жить. Больная отмечала отсутствие аппетита, говорила, что «вкуса нет во рту», что «в жизни

все серо, нет радости, одна тоска, чем так жить, лучше умереть». При наблюдении в стационаре у больной отмечались суточные колебания настроения: раннее пробуждение с мучительным чувством тоски и некоторым улучшением состояния к вечеру, временами становилась тревожной, суетливой, была эмоционально лабильна, слезлива. После проведенного лечения (коаксил, тизерцин) состояние больной улучшилось, и больная была выписана под наблюдение участкового врача-психиатра. Несмотря на последующие частые (до 2-х раз в год) госпитализации в психиатрический стационар, стойкого улучшения в психическом состоянии больной длительное время не наблюдалось. В клинической картине заболевания преобладали симптомы тревожной депрессии. За две недели до настоящей госпитализации у больной вновь снизилось настроение, нарушился сон, появилась тревога, «душевная боль», мысли о нежелании жить.

**Динамика психического состояния в период пребывания в стационаре:** При поступлении активно предъявляла жалобы на отсутствие сна и аппетита, рассказывала, что трое суток не ела, «только чай пила», говорила, что «болит душа, нет радости от жизни, по-



этому жить не хочется», «тоска, тяжесть на душе, ничего не радует, что бы такое сделать, чтобы не жить, уснуть и не проснуться». О своих тяжелых переживаниях рассказывала со слезами на глазах, искала сочувствия, помощи. Учитывая тяжесть депрессивного эпизода с суицидальной настроенностью, требовавшего оказания экстренной терапевтической помощи, лечение было начато с инъекционного введения психотропных препаратов: амитриптилин по 20 мг в/м × 2 раза в день и 2,0 мл брызпеама в/м на ночь. На фоне проводимой терапии в течение первой недели пребывания в стационаре состояние больной улучшилось. Проводимое лечение давало преимущественно седативный и анксиолитический эффект. Больная стала заметно спокойнее, уменьшилась тревога, перестала активно высказывать суицидальные мысли, ночной сон поддерживался медикаментозно. Но в беседах с врачом продолжала говорить о «бесперспективности существования», о том, что ее «в жизни ничего не радует», что она «плохая мать», так как не может обеспечить своих детей и дать им достойное образование. Со второй недели пребывания в стационаре инъекционные препараты были отменены. Антидепрессивная терапия была продолжена вальдоксаном в дозе 25 мг на ночь. После отмены инъекций брызпеама ночной сон не восстановился, что вызвало необходимость дополнительного назначения седативного препарата на ночь, в качестве которого был назначен хлорпротиксен в дозе 30 мг. В течение последующих двух недель какой-либо коррекции в лечении не проводилось. По наблюдению медперсонала в этот период фон настроения больной постепенно стабилизировался, она стала заметно активнее, общительнее. В поведении оставалась спокойной, нормализовался сон, улучшился аппетит. Стала интересоваться сроками пребывания в стационаре, говорила, что чувствует себя лучше и скучает по детям. В беседах с врачом стала высказывать перспективные

планы на будущее, заявляла, что «жизнь снова приобрела смысл», «силы стали возвращаться», «ради детей я должна и смогу преодолеть все невзгоды». В течение последующей (4-ой недели) лечения доза хлорпротиксена на ночь постепенно была уменьшена до 15 мг, а затем препарат был полностью отменен. Восстановился физиологический ночной сон. Появились адекватные положительные эмоции. Больная с благодарностью и улыбкой говорила врачу, что «в больнице отоспалась и вернулась к жизни», стала настаивать на выписке, так как «близится начало учебного года и ей необходимо подготовить детей к школе». С рекомендациями о дальнейшем поддерживающем лечении вальдоксаном в дозе 25 мг на ночь, больная была выписана под наблюдение участкового врача-психиатра.

**Анализ наблюдения:** Впервые психические расстройства в форме депрессивного синдрома появились у больной в возрасте 38 лет в послеродовом периоде на фоне физиологической гормональной перестройки организма, общей астенизации и психотравмирующей ситуации, связанной с реальными материально-бытовыми трудностями. После проведенного лечения, несмотря на перенесенную трагедию (смерть мужа), состояние больной оставалось относительно стабильным. Аффективные колебания гипотимного полюса оставались, но степень их выраженности существенно не нарушала ее социальной адаптации, больная по этому поводу к психиатру не обращалась и продолжала работать. Достаточно выраженные клинические признаки депрессивного расстройства возобновились через 4 года и приняли затяжное течение. В клинической структуре депрессивного состояния у данной больной преобладало гнетущее чувство «душевной боли», «тоски», сопровождавшееся тревогой и мыслями о своей виновности и несостоятельности. Больная открыто высказывала мысли о нежелании жить с указанием желаемых способов ух-

да из жизни: «что бы такое сделать, чтобы уснуть и не проснуться», что свидетельствовало о тяжести депрессивного эпизода. В данном случае диагноз: «Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)» следует считать достаточно обоснованным.

Психическое состояние больной в период настоящей госпитализации характеризовалось тяжелым депрессивным эпизодом без психотических симптомов. Тяжесть состояния и суицидальная опасность больной определили необходимость назначения инъекционных препаратов с быстро наступающим (купирующим) эффектом. В этом отношении назначение инъекций амитриптилина и брызпеама было достаточно обоснованным и своевременным. Эти препараты, положительно влияя на общий депрессивный фон, преимущественно оказали противотревожный (анксиолитический) и седативный эффект. Общее успокаивающее действие значительно снизило суицидальный риск пациентки, что позволило проводить дальнейшую тимоаналептическую терапию вальдоксаном в дозе 25 мг в сутки с продолжающейся первое время коррекцией сна небольшими дозами седативного нейролептика – хлорпротиксена. На фоне терапии вальдоксаном в данном клиническом примере явно прослеживается его эффективное воздействие на основные симптомы депрессии, такие как собственно подавленное настроение и ангедонию. К больной стали возвращаться адекватные положительные эмоции, выравнился фон настроения, она сама заявляла, что «вернулась к жизни», «силы стали возвращаться», появились перспективные планы на будущее.

Таким образом, данный клинический пример наглядно демонстрирует достаточную эффективность препарата вальдоксан в отношении терапии тяжелых депрессивных эпизодов без психотических симптомов в рамках рекуррентного депрессивного расстройства.





## Наблюдение 2

# Расстройство адаптации, пролонгированная депрессивная реакция (F43.21)

**Пациентка Б., 47 лет**

**Из анамнеза:** Наследственность отягощена. Беременность и роды у матери протекали нормально. В раннем детстве перенесла корь, в легкой форме болела простудными заболеваниями. Детский сад посещала мало, в основном оставалась дома с бабушкой. По характеру была тихой, спокойной, застенчивой, любила играть в куклы. Развивалась соответственно возрасту. В школе начала обучаться с 7 лет, училась хорошо, была достаточно общительной, имела много друзей, подруг, участвовала в художественной самодеятельности, параллельно училась в музыкальной школе по классу фортепиано. В школьные годы отдавала предпочтение точным наукам, любила математику. После окончания средней школы поступила на заочное отделение института народного хозяйства, работала в сфере торговли. Замуж вышла в 26 лет, но брак оказался неудачным. Муж после службы в Афганистане злоупотреблял алкоголем, в состоянии алкогольного опьянения становился возбужденным, агрессивным, «все бил, ломал, кидал ножи в стену». Отношения в семье были напряженными, детей не было. В возрасте 32 лет больная перенесла операцию по поводу внематочной беременности и кисты яичника, позже была выявлена миома матки. В настоящее время состоит с мужем в разводе, муж не работает, она сама его материально обеспечивает. Последние 10 лет работает в сфере бизнеса, является владелицей торговой фирмы. Первое время бизнес шел успешно, сформировался

дружный коллектив. В возрасте 43 лет больная познакомилась с молодым человеком, в которого «влюбилась без памяти». Он оказался младше ее на 16 лет. Все друзья и знакомые предупреждали ее, чтобы она с ним не имела никаких отношений. Говорили, что он человек непорядочный, что у него к ней только корыстные интересы, так как он имеет много долгов и кредитов, которые ему нужно срочно оплатить, а денег у него нет. На эти советы она не обращала никакого внимания, никого не слушала и продолжала с ним встречаться, «жить без него не могла». Завоевав ее доверие, этот молодой человек познакомил ее со своими родителями, приглашал на все праздники, и вскоре начал занимать у нее крупные суммы денег, под разными предложениями вымогал у нее деньги, уговаривал выплачивать его долги, проценты по его кредитам. Вскоре он уговорил ее переоформить свой кредит на ее фирму, и ей уже самой пришлось брать кредиты, чтобы рассчитываться с долгами, из-за чего она была вынуждена заложить свою квартиру и другую личную собственность. В результате у больной от собственной фирмы осталось только 25% и фирме грозило банкротство. В последние 6 месяцев отношения между пациенткой и ее молодым человеком ухудшились. Каждый день возникали конфликтные ситуации, по ее словам, она «находилась в состоянии постоянного стресса». Переживала по поводу его бездушного отношения, понимала, что он все время обманывал ее. 3 месяца назад тяжело заболел, а затем скончался ее отец. Тяжело

перенесла утрату, после смерти отца еще больше снизилось настроение, появились суицидальные мысли, нарушился сон, стала раздражительной, плаксивой, периодически стали отмечаться подъемы артериального давления. Сноха посоветовала сходить к «бабке», в течение 10 дней лечилась у нее, «стало немного легче», но стойкого улучшения не последовало. В это время ее «друг» принял на фирму своих сотрудников, своего бухгалтера, назначил своего отца зав. базой, все руководство перешло к нему и его отцу, а пациентка была фактически отстранена от дел, она замечала, что с ней вообще перестали считаться, унижали, оскорбляли на глазах у сотрудников. Решила обратиться к психотерапевту, который направил ее к психиатру.

**При первичном осмотре** фон настроения больной представлялся пониженным с тревогой. Жаловалась на неприятные ощущения в груди в форме «жжения», «кома», поверхностный ночной сон с частыми пробуждениями. В беседе подробно изложила психотравмирующую ситуацию, связанную с потерей престижа, работы, состоянием, конфликтными отношениями с бывшим любовником. Отметила, что ни о чем другом, кроме этой ситуации, думать не может. При рассказе о психотравмирующих моментах становилась взволнованной, на глазах появлялись слезы, возбужденно жестикулировала, закрывала лицо руками, говорила, что не видит выхода из создавшейся ситуации. В познавательной деятельности при сохранности памяти, легкой доступности основных



мыслительных операций, высоком интеллектуальном уровне, выявлялась ригидность мышления со склонностью к фиксации на эмоционально отрицательно окрашенных переживаниях и некоторое снижение критичности в оценке качества принимаемых решений. В то же время понимала, что была излишне доверчива к посторонним людям, соглашалась с врачами о необходимости лечения. В связи с психогенно развившимся депрессивным расстройством пациентке был назначен вальдоксан в дозе 25 мг на ночь.

Положительная динамика в психическом состоянии пациентки стала проследиваться **с первой недели терапии**: стала заметно спокойнее, отмечала, что уменьшилась тревожность, плаксивость, но оставалась фиксированной на создавшейся ситуации, причем не столько на поисках путей выхода из ситуации, сколько на переживаниях своих «потерь» и «обид», «предательстве близких ей людей», «непреодолимых препятствиях». Жаловалась на сохраняющееся чувство внутреннего напряжения, неуверенности в своих силах и общей подавленности. Оставалась эмоционально неустойчивой, в суждениях проследивалась противоречивость позиций: страх будущего, чувство беспомощности, потребность в покое, сочетающиеся со стремлением сохранить высокий социальный статус, «удержать свои позиции».

**Со второй недели терапии** больная стала отмечать улучшение общего самочувствия: стала лучше спать, улучшился аппетит, исчезли ранее беспокоившие ее соматические симптомы депрессии в форме чувства тяжести и жжения в груди. В поведении была несколько манерной, демонстративной, искала сочувствия. В беседе постоянно продолжала возвращаться к психотравмирующей ситуации, «предательстве друга» и материальных потерях, но говорила об этом уже достаточно спокойно, заявляла, что «не все потеряно», стала высказывать конструктивные выходы из создавшейся ситуации.

**К концу третьей недели терапии** настроение больной существенно улучшилось, полностью исчезла тревога, нормализовался сон. В беседах с врачом говорила, что она «пришла в себя», теперь намерена спокойно во всем разобраться, прекратить всякие отношения со своим «бывшим другом», так как поняла, что он на самом деле из себя представляет. Планировала поправить дела в своей новой фирме и вновь начать вести дела самостоятельно. Мышление представлялось в обычном темпе с логичной последовательностью суждений и достаточной критикой к сложившейся ситуации и имевшим место психическим нарушениям.

Через два дня (23-й день терапии) больная самостоятельно обратилась с жалобами на ухудшение самочувствия, что она сама связывала со встречей с бывшими сотрудниками и «нахлынувшими воспоминаниями об утраченном»: «Вспоминали, какая у нас была замечательная фирма, как мы все дружно работали, а я все сама испортила». Доза вальдоксана была увеличена до 50 мг на ночь.

**Через 4 недели терапии** при увеличении дозы вальдоксана до 50 мг в сутки фон настроения больной стабилизировался, повысилась стрессоустойчивость. На прием к врачу пришла элегантно одетой, держится уверенно, несколько демонстративно. Отметила, что у нее появилось много важных дел и забот, с которыми она успешно справляется. Об имевшей место психотравмирующей ситуации говорит с ироничной улыбкой: «Я получила хороший урок, впредь буду осмотрительнее». Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию вальдоксаном в дозе 25 мг в сутки в течение 3-х месяцев под наблюдением психотерапевта.

**Анализ наблюдения:** Больная с детства была активной, общительной, благодаря хорошим интеллектуальным способностям, получила высшее экономическое образование и в дальнейшем преуспевала в бизнесе. Ее личная жизнь сложилась неудачно, муж злоупо-

треблял алкоголем, в состоянии алкогольного опьянения становился агрессивным, отношения в семье были напряженными, детей нет. В возрасте 43 лет больная встретила молодого мужчину, в которого «влюбилась без памяти», «жить без него не могла». Но, как выяснилось позже, ее «друг» преследовал в их взаимоотношениях только личную материальную выгоду. Используя ее доверчивость, обманным путем он фактически завладел ее фирмой, с помощью мошенничества и шантажа продолжал вымогать у нее деньги, ставя ее в тяжелое материальное положение. Как отмечает сама больная, она жила «в состоянии постоянного стресса», испытывая при этом не только гнетущее ее чувство материальных потерь, но и утраты идеализированного ею образа любимого человека, который в действительности оказался «предателем». Затянувшаяся психотравмирующая ситуация усугубилась тяжелой болезнью и смертью отца. Ситуация, связанная с надвигающимся финансовым крахом и постоянными конфликтами с «бывшим другом», послужила причиной развившегося у больной расстройства адаптации в форме пролонгированной депрессивной реакции (F43.21). Настроение было стойко подавленным, появилась тревога, с признаками ее соматизации (жжение в груди, колебания артериального давления), нарушился сон, что послужило причиной обращения к психотерапевту и психиатру.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует достаточную эффективность вальдоксана, применявшегося в форме монотерапии при лечении психогенного психического расстройства: Пролонгированной депрессивной реакции в рамках связанного со стрессом расстройства адаптации (F43.21). Следует отметить положительную динамику с первой недели терапии в плане быстро наступившего тимоаналептического и анксиолитического действия вальдоксана, а также его эффективное воздействие на соматические симптомы депрессии.



## Наблюдение 3

# Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)

**Диагноз сопутствующей соматической патологии:**  
ИБС, атеросклеротический коронарокардиосклероз, нарушения ритма сердца, экстрасистолия.

**Больная Л., 51 год.**

**Из анамнеза:** Наследственность не отягощена. Отец по характеру раздражительный, вспыльчивый, страдает язвой желудка. Мать – волевая, прямолинейная женщина. Родилась младшей из 4 детей. В детстве перенесла болезнь Боткина. В школу пошла с 7 лет, училась средне. Страдает близорукостью. Всегда была стеснительной, скромной, неуверенной в себе, «боялась, что учитель вызовет». Часто возникали беспричинные страхи – боялась громкого шума, темноты, оставаться одной дома. После окончания 9 классов поступила в торговый техникум, в дальнейшем работала по специальности бухгалтером. В возрасте 24 лет вышла замуж, «с мужем жили нормально». После того как родила сына в 25 лет, работала с мужем на поле. Муж часто болел, страдал ишемической болезнью сердца. Была очень заботливая, внимательная, «бегала за детьми и мужем как клушка». Когда больной исполнилось 46 лет, муж внезапно скончался от сердечного приступа. С тех пор «замкнулась», в последние годы занимается только домашними делами, не работает. В связи с климактерическим периодом в течение последних 2–3 лет месячные от-

сутствуют. Помнит, что в прошлом, в возрасте 33–34 лет, на фоне психотравмирующих обстоятельств, связанных с бытовыми трудностями, был период стойко подавленного настроения, «немели руки». Обращалась к врачам, принимала амитриптилин, и до смерти мужа ничего не беспокоило. После его смерти появилась повышенная ответственность, что должна «довести детей до ума», крайне близко к сердцу принимала все неприятности, настроение было почти постоянно подавленное, не покидало ощущение тревоги. Принимала успокаивающие травы. Несколько месяцев назад сына по работе отправили в г. Астану, после этого состояние резко ухудшилось: почувствовала одиночество, страх перед будущим, нарушился сон, стали беспокоить боли в области сердца. Обследовалась в диагностическом центре, где был установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, в связи с чем поступила на обследование и лечение в НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, где и была осмотрена психиатром.

**При первичном осмотре** предъявляла жалобы на постоянное чувство тревоги, страха, подавленное настроение, утрату интереса к окружающему,

снижение аппетита, нарушения сна. Контакту была доступна, охотно рассказывала о себе. Внешне выглядела несколько неопрятной, не причесанной. Во время беседы периодически у нее на глазах выступали слезы, была тревожна, суетлива, эмоционально лабильна, фиксирована на неприятных ощущениях в различных частях тела. Фон настроения представлялся сниженным, но без признаков идеаторной и моторной заторможенности. Во время беседы была тревожной, суетливой, перескакивала с одной темы разговора на другую, теряла нить беседы, была легко отвлекаема, не могла сосредоточиться на главном, но в целом, мышление представлялось достаточно логичным. В беседе сообщила, что беспокоится о детях, об их будущей судьбе, «вдруг с ними что-нибудь случится». Психическое состояние больной было квалифицировано как тревожно-депрессивный синдром и назначено лечение: вальдоксан 25 мг на ночь + бетамакс (сульпирид) 50 мг × 2 раза в сутки. (по соматическим показаниям получала лечение: рибоксин 10,0 в/в стр. №10, актовегин 5,0 на физ. р-ре 100,0 в/в кап. №5, конкор, кардикет, аспирин, вит. С на физ. р-ре в/в кап.).

**В течение первой недели** пребывания в стационаре больная в отделении в среде больных держалась несколько обособленно, но в контакт





с медперсоналом и врачами вступала охотно. Проявляла озабоченность своим здоровьем, активно интересовалась результатами обследования, охотно принимала медикаментозное лечение, посещала физиотерапевтические процедуры. Длительное время оставалась тревожной, отмечались трудности при засыпании, фон настроения оставался подавленным.

**К концу второй недели лечения** стала отмечать, что почувствовала себя лучше. Говорила, что уже не плачет, «нет беспокойства, уменьшилась тревога». Но в беседах с врачом оставалась эмоционально лабильной, была фиксирована на переживаниях по поводу заболевания сердца. Отмечала, что часто в голову приходят тяжелые воспоминания о внезапной смерти мужа от сердечного приступа, беспокоят мысли о том, что ее «ждет такой же конец». Такие мысли усиливают тревогу, появляется тоска с беспокойством о детях, «как они будут без меня», хотя дети уже взрослые и достаточно самостоятельные.

**На третьей неделе терапии** вальдоксаном в сочетании с бетамаксом больная с удовлетворением заявила, что «исчезла тревога и ощущение постоянного внутреннего напряжения», «на душе стало спокойнее, светлее». Улучшилось соматическое состояние. Исчезли боли в области сердца, что сама больная связывала с проводившимся лечением кардиологическими препаратами, но в то же время отмечала, что «перестала постоянно прислушиваться к работе сердца», появилась надежда на выздоровление. Бетамакс был отменен, и дальнейшая терапия была продолжена только вальдоксаном в дозе 25 мг на ночь.

**В течение 4-й недели** фон настроения больной оставался

стабильным, нормализовался сон, «тревога ушла и не возвращалась». Происходящие события она стала воспринимать с положительной стороны. Так, отъезд сына в г. Астану, ранее вызывавший у нее только обостренное чувство тревоги и тоску, сейчас представляется ей как радостное событие: «Не знаю, чего я так разволновалась и расстраивалась, это же очень хорошо, сын пошел на повышение по службе, у него хорошие перспективы, я радуюсь за него». Появились адекватные планы на будущее. С улучшением больная была выписана. Рекомендовано: дальнейший прием вальдоксана в дозе 25 мг на ночь, наблюдение у терапевта-кардиолога, режим труда и отдыха, консультативное наблюдение у психотерапевта. Каких-либо побочных эффектов за весь период терапии вальдоксаном не наблюдалось.

**Анализ наблюдения.** У больной с детских лет отмечаются тревожно-мнительные черты характера: была стеснительной, скромной, неуверенной в себе, «боялась, что учитель вызовет». Часто возникали беспричинные страхи – боялась громкого шума, темноты, оставаться одной дома. В семье была очень заботливая, внимательная к детям и мужу. В дальнейшем ее личностная тревожность проявлялась в чрезмерной опеке детей и мужа: «бегала за детьми и мужем, как клушка». Когда в семье возникали материально-бытовые трудности, у нее стойко снижалось настроение, присоединялись конверсионные расстройства – «немели руки», по поводу чего она обращалась к врачу и принимала антидепрессивную терапию (амитриптилин). После внезапной смерти мужа от сердечного приступа, когда больной было 46 лет, стойко снизилось настроение, усилилась тревожность, «появилась

повышенная ответственность, что должна довести детей до ума», «крайне близко к сердцу принимала все неприятности», «замкнулась», но к врачам не обращалась. Состояние вновь резко ухудшилось после переезда сына в г. Астану, когда остро «почувствовала одиночество, появился страх перед будущим, нарушился сон, стали беспокоить боли в области сердца». При обследовании были выявлены признаки ИБС. Усилилась тревожность за свое здоровье, стала опасаться, что может, так же как и ее муж, внезапно умереть от сердечного приступа, настроение оставалось стойко подавленным. По соматическим показаниям она была госпитализирована в кардиологический стационар.

Таким образом, у данной больной повышенной личностную тревожность и перенесенный стресс (смерть мужа) можно отнести к факторам, которые могли иметь определенное значение в этиологии ишемической болезни сердца. В дальнейшем, сам факт выявленного опасного для жизни соматического заболевания (ИБС) явился дополнительным стрессогенным фактором, способствовавшим затяжному характеру течения тревожно-депрессивных расстройств, в этиопатогенезе которых участвовали как психогенные, так и соматогенные факторы.

Данный клинический пример достаточно убедительно свидетельствует не только об эффективности вальдоксана в отношении терапии психогенных и соматогенных депрессивных расстройств, но и о его безопасности и прекрасной переносимости пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволяет рекомендовать его к широкому применению не только в психиатрической, но и в общей медицинской практике.



# Психотерапия депрессии: миф или реальность?



Карачевский А.Б.  
НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

**«Я не верю, что разговорами можно вылечить депрессию», – заявил мне однажды один из областных руководителей здравоохранения. Этот посыл демонстрирует общее отношение части врачей-психиатров не только к психотерапии, но и к лечению в целом. Это при том, что мир все больше и больше склоняется к научному подходу к лечению заболеваний, основанному на доказательствах. Этот подход не лишен недостатков, но если медицина – наука, каким еще можно пользоваться?**

Мифологическое мышление порождает и высказывания «я верю больше в это средство», чем пользуются представители фармацевтических компаний, рекламируя свои препараты.

**Депрессия** (от лат. deprimō – давить, подавить) – расстройство, характеризующееся снижением настроения и утратой способности переживать радость, пессимистическим взглядом на происходящее и заниженной самооценкой, потерей интереса к привычной деятельности и замедлением двигательной активности.

Причины и проявления депрессивных расстройств могут быть различными. Зачастую заявления «ах, какая у меня депрессия!» к депрессии никакого отношения не имеют. С другой стороны, достаточно часто люди с выраженными проявлениями депрессии не обращаются к специалистам. А если обращаются и попадают к врачам с мифологическим мышлением, им назначают лечение, основанное на вере, а не на знании о том, какая терапия при каких формах депрессии будет наиболее эффективной.

Научное мышление пытается создавать классификации, условно разделяя какие-либо общие явления на части. Любая классификация не совершенна. В свое время было мно-

го сетований врачей-психиатров на отсутствие клинического подхода в МКБ-10, а сейчас отсутствие привычных нам форм шизофрении в грядущей МКБ-11 вызывает возмущение.

Различают депрессию в рамках биполярного аффективного расстройства, депрессивные состояния при циклотимии, постнатальную, рекуррентную и атипичные формы депрессии, дистимию и ряд других расстройств депрессивного спектра.

Кроме этого, депрессивные проявления могут быть при приеме ряда препаратов, при зависимостях, фобиях, паническом, генерализованном тревожном, посттравматическом, обсессивно-компульсивном расстройствах, при различных соматических заболеваниях. И сейчас все больше проводится исследований, посвященных эффективности психотерапевтических интервенций при различных депрессивных состояниях.

Для большинства депрессивных состояний у взрослых (особенно при депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства) фармакотерапия является основным методом помощи [1]. Однако при затяжных формах депрессии более эффективной часто считается комбинация лекарств и психотерапии [2, 3]. Психотерапия является

методом выбора в лечении детей и подростков с депрессией, а фармакотерапия предлагается, только если не работает психотерапия, и зачастую в сочетании с ней [4].

Для пациентов с легкой и умеренной депрессией психотерапия может быть полезна при психосоциальных или межличностных проблемах, внутриличностном конфликте или сопутствующих расстройствах личности [5].

Сегодня насчитывают около 600 методов психотерапии [6].

Большинство протоколов и руководств наиболее часто рекомендуют использовать поведенческую, когнитивно-поведенческую, интерперсональную (межличностную), семейную, психодинамическую психотерапии и их разновидности [2].

Наиболее изученным методом психотерапии депрессии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая базируется на положении о влиянии мышления человека на его эмоциональное состояние, поведение и соматические нарушения, состоит в выявлении и коррекции у клиентов иррациональных стратегий мышления, а также помощи им в формировании более адаптивных моделей поведения. Ранние исследования показывали, что КПТ не так эффективна, как антидепрессанты, в лечении



депрессии. Тем не менее, недавние исследования показали, что КПТ может быть так же эффективна, как и антидепрессанты, в лечении пациентов с умеренной и тяжелой депрессией [7].

Согласно современным протоколам терапии депрессии, КПТ и фармакотерапия антидепрессантами являются двумя основными методами терапии [8]: при депрессивном эпизоде легкой или умеренной степени эти два метода являются равноэффективными (причем при КПТ также редуцируются все симптомы депрессии, включая биологические); при депрессиях тяжелой степени фармакотерапия является более эффективной как изолированный метод лечения, а комбинирование фармакотерапии и КПТ является еще более эффективным, чем применение изолированной терапии антидепрессантами. Также комбинация фармакотерапии и КПТ является более эффективной при рецидивирующей депрессии: исследования показали, что присоединение КПТ к фармакотерапии существенно уменьшает частоту рецидивов [9].

Мета-анализ восьми исследований Gloaguen (1998), сравнивавших риск рецидива у пациентов после лечения КПТ или антидепрессантами, позволил сделать следующий обобщенный вывод: в среднем только у 29,5% пациентов, получавших КПТ, имели место рецидивы против 60% у тех, кто получал только антидепрессанты [10]. А в 2013 году в журнале Lancet были опубликованы результаты исследования, показавшего, что у пациентов с тяжелой резистентной депрессией, которым не помогло лечение антидепрессантами, КПТ, используемая в качестве дополнения к фармакотерапии, может уменьшить симптомы депрессии и способствовать улучшению качества жизни пациентов [11].

**На основе сравнений и исследований эффективности терапии депрессии протокол NICE (2004) рекомендовал:**

- при депрессии легкой степени методом выбора считать КПТ;
- при депрессии умеренной

степени методом выбора является фармакотерапия антидепрессантами (SSRI) или на выбор клиентов – КПТ;

- при депрессии выраженной степени тяжести – объединение терапии антидепрессантами и КПТ;
- при фармакорезистентной депрессии наряду с различными возможностями замены фармакотерапевтических средств предлагается, как вариант добавить КПТ к фармакотерапии;
- при хронической и рецидивирующей депрессии – комбинирование терапии антидепрессантами и КПТ;
- при депрессии у детей и подростков использовать КПТ или интерперсональную и/или кратковременную семейную психотерапию, и лишь при недостаточном эффекте психотерапевтических методов помощи или недоступности последних добавить фармакотерапию антидепрессантами (SSRI) [12].

Одну из составляющих КПТ – поведенческую активацию [13] – также рекомендуют использовать при депрессии, и существуют исследования, показывающие, что она в изолированном виде может быть даже более эффективна, чем собственно КПТ, частью которой она является [14]. Плюсом поведенческой активации является также то, что она занимает меньше времени и может привести к более долгосрочным изменениям [15].

Acceptance and commitment therapy (ACT) – терапия принятия и ответственности – выросла из принципов когнитивно-поведенческой терапии как результат многолетней работы группы ученых (Hayes S., Strosahl K., Wilson K.) по поиску способов повышения ее эффективности. В работе с мыслями АСТ идет по другому пути, чем КПТ: она стремится не изменить дисфункциональные мысли, а создать дистанцию к ним (диффузию). Дистанцию, позволяющую действовать вопреки мыслям. Разработан целый ряд

техник диффузии, а также описаны ситуации, в которых имеет смысл идти на дистанцию к своим мыслям. Исследования продемонстрировали, что АСТ может быть более полезной, чем традиционная КПТ, при депрессии, которая сопровождается тревогой, или когда депрессия резистентна к традиционной КПТ [16, 17].

Еще одно направление «третьей волны КПТ» – Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) – разработано на основе программ, предназначенных для предотвращения рецидивов депрессии, также оказалось доказано эффективным и имеет дополнительный эффект улучшения качества ремиссии [18]. В исследовании, проведенном в Великобритании (Kuyken, 2008), сравнивалась эффективность MBCT и поддерживающей терапии антидепрессантами СИОЗС в предупреждении рецидива депрессии. Исследование показало, что частота рецидивов у лиц, прошедших MBCT, была ниже (47%), чем в группе, получавшей все это время поддерживающую терапию антидепрессантами (68%), и пациенты, которые прошли MBCT, отмечали более субъективное ощущение улучшения качества жизни, чем лица из другой группы [19]. Важным выводом этого исследования является то, что MBCT может быть эффективной альтернативой поддерживающей терапии антидепрессантами в предупреждении рецидива депрессии, и это также хорошая альтернатива с точки зрения экономии финансовых ресурсов (MBCT применяется в групповом формате, что делает ее недорогим вмешательством) [20].

Межличностная (интерперсональная) терапия (IPT) является относительно новым видом терапии. IPT была разработана в США в качестве специальной программы для лечения депрессии в 70-е годы прошлого века и с тех пор превратилась в одну из самых эффективных методик лечения легкой и умеренной депрессии [21]. IPT основывается на постулате, что изменения в отношениях со значимыми людьми могут вызвать депрессию у излиш-



не чувствительных индивидов. Исследование ценности и важности отношений со значимыми людьми, отслеживание того, какой вклад вносят эти контакты в развитие или поддержание депрессии, позволяют уменьшить изоляцию и, соответственно, проявления депрессии.

Межличностная психотерапия фокусируется на социальных и межличностных триггерах, которые могут вызвать депрессию. Исследования демонстрируют, что IPT является эффективным средством для лечения депрессии. Эта терапия имеет структурированный курс с заданным количеством еженедельных сессий (часто 12), как в случае с КПТ, однако акцент делается на отношениях с другими людьми. Терапия может быть использована, чтобы помочь человеку развивать или улучшать навыки межличностного общения с тем, чтобы позволить ему общаться более эффективно и снизить уровень стресса [22].

Психодинамическая терапия утверждает, что мысли, чувства и поведение человека детерминированы бессознательными психическими процессами. З. Фрейд сравнивал личность человека с айсбергом: его верхушку представляет сознание, основную же массу, расположенную под водой и невидимую, – бессознательное. В психоанализе лечение основано на свободных ассоциациях, выделяется важность бессознательного, особенно сексуальных влечений, определяющее влияние детского опыта и переноса. Психоанализ часто длится много лет с периодичностью несколько сеансов в неделю и стремится к реструктуризации всей личности. Психодинамическая терапия ставит перед собой задачи добиться у пациента осознания (инсайта) внутреннего конфликта и проработать этот конфликт, то есть проследить, как он влияет на поведение и на межличностные отношения, и имеет дополнительный социальный и межличностный фокус по сравнению с классическим психоанализом [23]. С начала XX века до конца Второй мировой войны, в течение почти пятидесяти лет, психоанализ был практически главным видом психотерапии в Ев-

ропе и США. В последние двадцать лет количество психодинамически ориентированных психотерапевтов в Европе медленно убывает [6].

Исследования эффективности психодинамической терапии депрессии противоречивы. В мета-анализе трех контролируемых исследований психодинамическая терапия оказалась столь же эффективной, как фармакотерапия при легкой и умеренной депрессии [24]. Другое исследование показало, что эффективность психоанализа при депрессии лишь ненамного превышает эффективность медикаментозного плацебо [25].

Семейная терапия может быть определена как психотерапия, которая направлена на изменение взаимодействия между двумя или более членами семьи и улучшение функционирования семьи как единого целого или ее подсистем и/или функционирования отдельных членов семьи [26]. Цель семейной терапии депрессии – помочь членам семьи абстрагироваться от деструктивных форм общения и в процессе этого уменьшить симптомы депрессии. Таким образом, основной результат в терапии не всегда нацелен на снижение депрессии у пациента. Семейная терапия стала широко использоваться последние тридцать лет в лечении расстройств поведения, злоупотребления психоактивными веществами, при расстройствах пищевого поведения и при депрессии [26].

**Есть несколько моделей семейно-ориентированной психотерапии:**

- Модель психоэдукации сосредоточена на изменении отрицательной атрибуции о болезни пациента, обучении навыкам и оказании поддержки пациенту и его семье [27].
- Поведенческие модели, основанные на теории обучения и оперантного обусловливания [27].

Семейная терапия объектных отношений является одной из форм психоаналитической терапии, в которых супружеские и семейные отношения рассматриваются с точки зрения проекции интернализированной детской модели на отношения взрослых [26].

Системная семейная терапия анализирует дисфункциональные семейные отношения как вызывающие или усиливающие симптомы депрессии и пытается реструктурировать нерациональные формы взаимодействия в семье, такие как повторное установление родительской иерархии, выведение ребенка из родительских конфликтов, коррективировка границ и пр. Современная системная семейная терапия подчеркивает важность коммуникации и усвоения навыков обучения. Проблемы возникают из-за недостатка альтернатив. Терапия фокусируется на процессе представления сложных взаимосвязанных проблем, а семья старается их разрешить [26, 27].

Терапия, ориентированная на решение проблем, предполагает развитие и усиление сильных качеств клиента в преодолении трудных жизненных ситуаций [26].

Учитывая тот факт, что существуют свидетельства взаимосвязи между характеристиками системы, в которой человек живет, началом и протеканием депрессивных расстройств, взаимосвязи между депрессией, воспитанием и поведением детей, воспитанием и стрессом, интуитивно кажется очевидным, что семейная терапия может быть эффективной. Однако систематические обзоры выявили, что существует слишком мало доказательств, чтобы делать какие-либо выводы об эффективности семейной терапии при депрессии. Несмотря на существование многочисленных качественных исследований и некоторые положительные результаты этих исследований, доказательства эффективности семейной терапии для депрессии не превышают 3-го уровня (ограниченные или противоречивые данные), за исключением одного умеренного доказательства (уровень 2), что системная семейная терапия является несколько более эффективной в снижении уровня депрессии и повышении функционирования семьи, чем отсутствие терапии или нахождение в листе ожидания [28].

В последние годы в связи с акцентом на экономической составляющей лечения (а психотерапевтическая помощь – достаточно дорогой



вид терапии), недостаточным количеством специалистов, которые могут оказывать качественную психотерапевтическую помощь, и переносом оказания помощи пациентам с депрессией в первичную сеть (научно обоснованная психотерапия от 12 до 20 сеансов стала восприниматься как слишком длительное и интенсивное лечение) проводится все больше исследований эффективности короткофокусной психотерапии депрессии.

Благодаря этим исследованиям было выяснено, что краткосрочная психотерапия (особенно когнитивно-поведенческая терапия и терапия решения проблем) может быть эффективным методом лечения острой фазы депрессии. По многим протоколам требуется шесть-восемь сеансов по 30 минут каждый, которые могут быть предоставлены либо профессиональными психотерапевтами, либо другими подготовленными специалистами [29]. Краткосрочная психотерапия представляет собой привлекательную альтернативу фармакотерапии для использования в первичной медицинской помощи.

Все описанные исследования показывают реальность психотерапевтической помощи при депрессии. Мифология же, как у населения, так и у специалистов совершенно другая: «психотерапия – это разговоры и дача советов»; «психотерапия – это обман и надувательство»; «психотерапевты «промывают мозги», «подсаживают на зависимость от себя», «выкачивают деньги»; «любой, прошедший пару тренингов, может быть психотерапевтом» и др. К сожалению, те, кто руководствуется этими мифами, статьи в научных журналах не читают.

С другой стороны, подобное скептическое отношение и врачей, и клиентов имеет основания, т.к. в психотерапевтической практике остается много неквалифицированных специалистов, приверженцев «магических» подходов, на психологических фестивалях преобладает «психологически декорированное шаманство», а к бихевиоральным методам относят «гипноз, методы

М. Эриксона, НЛП, актерское мастерство, кинезиологию, цветотерапию, ароматпсихологию» [30]. Все это вызывает ощущение профанации, а не реальной помощи. Понятно, что сложившаяся ситуация обусловлена тем, что обучение психотерапии длительное и дорогое. Например, стандарт образования Европейской ассоциации бихевиоральной и когнитивной терапии (ЕАВСТ) предусматривает не менее 5 лет обучения от начала до завершения профессиональной подготовки в КПТ (но требования некоторых стран гораздо выше) и включает: минимум 450 часов теории и практики КПТ; 200 часов супервизированной клинической практики не менее чем с 8 клиентами, «проведенными» от начала до завершения терапии; два письменных описания случаев (2000–4000 слов) и эссе, или научное исследование, или дипломную работу, или диссертацию и ряд других критериев [31]. В Украине на сегодня только два аккредитованных ЕАВСТ специалиста этого направления. Однако уже стало возможным получить качественное образование по КПТ в Украине [32].

С июня 2011 года при поддержке Оксфордского центра когнитивно-поведенческой терапии стартовал трехлетний учебный проект Украинского института когнитивно-поведенческой терапии (УИКПТ) [33]. Данная программа преподается в сотрудничестве аккредитованными украинскими и зарубежными преподавателями КПТ и включает в себя: 12 трехдневных семинаров (288 часов), 60 часов супервизий; оценивание аудиозаписей сессий и письменных описаний случаев и пр. В программе УИКПТ заложена возможность получения выпускниками программы сертификата ЕАВСТ. На данный момент открыт прием аппликационных заявок на учебную программу в Киеве [34].

Киевский институт современной психологии и психотерапии (КИСПИ) – частное высшее учебное заведение – протоколом решения аккредитационной комиссии Украины №104 от 30.05.2013 о предостав-

лении лицензии на осуществление образовательной деятельности по повышению квалификации специалистов по программе «Когнитивно-поведенческая терапия» получил возможность за один год начитать 500 часов теории и практики КПТ пятидесяти психологам/преподавателям психологии [35].

Пока это капля в море, и обучение происходит благодаря энтузиазму негосударственных объединений, а без государственной поддержки нескоро появится достаточное количество специалистов.

Для улучшения оказания помощи пациентам с депрессивными расстройствами необходимо привлечь в первичную сеть психологов, получивших качественную подготовку по психотерапии (внеся соответствующие изменения в подзаконные акты), или за счет обучения медицинских работников проведению краткосрочной психотерапии (но тогда возникнет вопрос, кто будет обучать и кем такое обучение может финансироваться).

Кроме этого, нужно, чтобы у тех, кто учится КПТ, была постоянная практика в психиатрических амбулаториях и стационарах. Ведь эффективным является обучение на тренинге, при котором слушатели становятся активными участниками процесса обучения и сразу после этого имеют возможность применять полученные знания и усвоенные навыки на практике. Это возможно при объединении усилий руководителей обучающих программ КПТ в Украине с заинтересованными руководителями лечебно-профилактических учреждений по внедрению научного подхода в работу психологов и психотерапевтов.

Знание несовершенно. И по мере расширения сферы доказанности в медицине будет увеличиваться понимание того, чего мы не знаем. Но если медицина все же больше наука, чем искусство, другого пути, кроме как развивать доказательные методы, в ней не предвидится.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 11–12 (505–506)/2014, стр. 10–11*

# Псевдоневроотическая шизофрения и современные возможности ее эффективной терапии



**Распопова Н.И.**

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

В работе представлен анализ современных литературных данных по проблеме вялотекущей шизофрении. Описаны особенности диагностики и терапии псевдоневроотической формы шизотипического расстройства с применением современных психотропных препаратов. Псевдоневроотическая или невротоподобная шизофрения является одним из клинических вариантов шизотипического расстройства. В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) шизотипическое расстройство (F21) характеризуется следующими признаками: неадекватный или сдержанный аффект; поведение и внешний вид – чудаковатые, эксцентричные; тенденция к социальной отгороженности; странные убеждения, несовместимые с субкультуральными нормами; подозрительность; навязчивые размышления без внутреннего сопротивления; соматосенсорные (телесные) иллюзии, деперсонализация и (или) дереализация; аморфное, метафорическое или стереотипное мышление, проявляющееся странной, вычурной речью; эпизодические транзиторные психотические эпизоды с иллюзиями, галлюцинациями, бредоподобными идеями, возникающие, как правило, без внешней провокации.

Практика показывает, что больные шизотипическим расстройством редко попадают в поле зрения психиатров. Наиболее часто встречающиеся у этих пациентов обсессивно-фобические и сенесто-ипохондрические расстройства в рамках так называемой «псевдоневроотической шизофрении» являются частой причиной обращения этих пациентов к врачам общей клинической практики.

Это пациенты, которые настойчиво предъявляют жалобы на соматические расстройства и постоянно требуют проведения различных обследований вопреки подтверждающимся от-

рицательным результатам и заверениям врачей об отсутствии объективных признаков соматического заболевания. Демонстративность в поведении этих больных, манерность, вычурность предъявляемых ими жалоб и необычность описания своего состояния, отсутствие прямой связи ухудшения состояния с какой-либо психотравмирующей ситуацией позволяют предположить у них наличие эндогенного процесса и дифференцировать с истинными невроотическими расстройствами.

Пониманию шизотипического расстройства и его научному анализу адекватна концепция

малопрогрессирующей шизофрении, согласно которой в это понятие объединены варианты заболевания, не обнаруживающие на всем протяжении признаков злокачественного течения и манифестных психотических проявлений; клиническая картина этой формы шизофрении определяется психопатологическими расстройствами наиболее легких регистров [1].

Современная клиническая систематика малопрогрессирующей шизофрении (шизотипического расстройства) основана на преобладании в картине болезни того или иного относительно неизменного ряда психопато-





логических расстройств. Выделяются следующие варианты малопрогрессивной шизофрении: с навязчивостями [2], с истерическими проявлениями [3], с деперсонализацией [4], ипохондрическая шизофрения [5], паранойяльная шизофрения [6], с преобладанием аффективных расстройств [7], вялотекущая шизофрения по типу простой [2].

Несмотря на такое разнообразие клинических форм шизотипического расстройства, их все объединяет наличие у этих пациентов так называемой негативной симптоматики, характерной для шизофрении: снижение ранее свойственных данной личности интересов и активности, эмоциональное обеднение, нарастающая замкнутость (аутизм), нарушения мышления и поведения.

В частности, W. Janzarik (1957) к основным признакам шизофрении относил «динамическое опустошение», клинически проявляющееся в форме эмоциональной холодности, безучастности, отсутствия интересов, побуждений и инициативы. К. Conrad (1958) в качестве первичного, или базисного расстройства шизофрении выдвинул «редукцию энергетического потенциала», проявляющуюся в снижении интенсивности желаний, интересов, побуждений, активности, недостаточной аффективности. G. Huber et al. (1979) к «базисным симптомам» шизофрении также относили дефицитарную симптоматику: плохую переносимость больными бытовых стрессов, психических и физических нагрузок, снижение витального тонуса и энергии, «неуправляемость мышления», внезапные обрывы мыслей, утрату автоматизированных навыков, готовность к формированию идей отношения и другие симптомы. Авторы отмечали, что прогрессивность заболевания не ведет к неизбежному формированию дефекта, что наиболее характерно

для шизотипического расстройства. По их мнению, необратимо только неспецифическое снижение общепсихического энергетического уровня [8, 9].

В случаях медленного развития болезни (малопрогрессивная шизофрения) негативная симптоматика может ограничиваться не резко выраженными изменениями: астеническими, шизоидными. В качестве наиболее характерных для шизотипического расстройства негативных изменений выделяют дефект типа фершробен и простого дефицита. При формировании дефекта типа фершробен одним из главных признаков является «патологическая аутистическая активность», которая проявляется вычурными, нелепыми поступками, отрывом от действительности и от прошлого жизненного опыта. У этих больных страдает ориентация в сфере будущего. Они не понимают, что ведут себя неадекватно, слышат чужаками, «не от мира сего». Черты странности накладывают отпечаток и на их быт. Их жилище захламлено старыми, ненужными вещами, они выглядят неухоженными, пренебрегающими правилами личной гигиены, что контрастирует с вычурностью прически и туалета. Внешний облик больных дополняется неестественностью, манерностью мимики, диспластичностью и угловатостью моторики. В структуре дефекта также присутствует эмоциональное огрубение, редукция черт сенситивности и ранимости, угасание родственных чувств. Нарушается нюансировка межличностных отношений, теряется чувство такта, дистанции, развиваются признаки регрессивной синтонности.

Неотъемлемым признаком дефекта типа простого дефицита являются когнитивные нарушения. У пациентов снижается способность к логическому анализу и уровень обобщения. Происходит обеднение ассоциативных связей, что затрудняет профес-

сиональную деятельность, ограничивает общую активность. Пропадает стремление к общению, утрачиваются прежние интересы. Больные становятся пассивными, безынициативными, ограничивают межперсональные связи рамками семейных отношений. Наблюдается «психическая уязвимость»: любое изменение жизненного стереотипа вызывает дезорганизацию психической деятельности. При столкновении с малейшими трудностями у них возникают реакции избегания и отказа. Они с легкостью сдают жизненные позиции – бросают учебу, работу. На первый план выступает эгоцентризм, исчезновение прежних привязанностей, а появляются рациональные взаимоотношения с людьми. Однако большинство из них лишены истинных чувств, искренности, способности к непосредственному сопереживанию.

Динамика негативных изменений в клинике шизотипического расстройства может протекать в форме аутистического или психастенического развития. Аутистическое развитие характеризуется нарушением контакта с реальностью, отстраненным отношением к окружению. Формируются аутистические увлечения, особое мировоззрение. Пациенты живут отшельниками, нелюдимыми чужаками, стремятся работать в отрыве от коллектива, обнаруживают равнодушие к судьбе родственников, отдаляются от близких. К одному из вариантов аутистического развития относятся изменения по типу «второй жизни» – разрыв со всей преморбидной социальной системой, профессиональных и родственных связей, сменой рода деятельности, образованием новой семьи.

При психастеническом развитии на первый план выступает нерешительность, неуверенность в себе, потребность опоры на окружающих. Это зависимые личности, у которых сомнения возникают по любому поводу,

отмечается падение инициативы. В быту они пассивно-подчиняемы, находятся в положении «взрослых детей». Больные стремятся избегать конфликтных ситуаций, не осмеливаются противоречить окружающим, ограждают себя от новых знакомств, новых впечатлений. Опасаются ответственности. Доминирует пассивная позиция с избегающим поведением и реакциями отказа [10].

Шизофрения с доминирующими на определенных этапах ее развития нарушениями телесной сферы описывалась еще в начале прошлого века Е. Bleuler [11] и до сих пор рассматривается как псевдоневротическая ипохондрическая шизофрения [1].

Ипохондрией, по классическому определению С.С. Корсакова [12], «называется такая болезнь, которая выражается чрезмерным страхом за свое здоровье, сосредоточением внимания на представлениях, относящихся к собственному здоровью, и склонностью приписывать себе болезни, которых нет. Мысли о своем здоровье преследуют ипохондриков почти постоянно. Они постоянно прислушиваются к ощущениям, исходящим из их внутренних органов, и обращают внимание на каждое явление, хотя бы самое ничтожное, относящееся к их здоровью».

Еще 100 лет назад С.С. Корсаков [12] отмечал особую синдромообразующую роль аффективных расстройств (тревоги, страхов, депрессии) в формировании идей ипохондрического содержания. Описывая клинику ипохондрических состояний, он указывал на то, что «на первом плане стоит аффективное состояние – тоска или страх; больной мучится мыслью, что у него какой-нибудь орган не в порядке, что он должен погибнуть очень скоро от какой-нибудь опасной болезни.... Мысль о заболевании сопровождается аффективным состоянием, страхом, вследствие чего мышление делается еще бо-

лее односторонним, так как человек, растерявшись от страха, не в состоянии внести в свои мысли тех поправок, которыми спокойный человек исправляет пришедшие ему в голову неосновательные мысли».

Многие современные российские исследователи [13–16] так же считают, что фобические и ипохондрические расстройства являются «масками» тревожно-депрессивных расстройств. Аналогичного мнения придерживается и известный зарубежный ученый S. Lesse [17], который в своих работах отмечает, что «фобические и ипохондрические маски депрессии по мере развития состояния становятся все менее непроницаемыми».

Практические наблюдения показывают, что эти больные, как правило, предъявляют массу жалоб нелепого, вычурного содержания, которые носят полисистемный характер: «боли по всему телу», «опухоль давит в груди, мешает дышать», «у меня внутри соки не так текут, кишечник отказывает», «нерв дергает, из-за этого не могу мочиться, кал не выходит», «повреждена вся эндокринная система, прострелы в голове, кожа на голове приподнимается, ползание мурашек под кожей головы», «в животе горит огнем, это передается на все тело». Субъективно тяжело переносимые сенестопатии постоянно подкрепляли болезненную убежденность больных в наличии у них тяжелого соматического заболевания, грозящего мучительной смертью, а в отдельных случаях больные необоснованно заявляли, что у них «рак», «гнойная инфекция», «одолели паразиты» и т.п.

Обусловленное болезненными переживаниями поведение больных проявлялось в многократных обращениях к врачам различных специальностей, многочисленных обследованиях. Больные часто высказывали недовольство по поводу некомпетентности врачей, которые

не находили у них объективных признаков соматической патологии. Шизотипическое расстройство, протекающее в форме «псевдоневротической» ипохондрической шизофрении, имеет много общих клинических признаков с истинными неврозами, что затрудняет дифференциальную диагностику и адекватный подбор психофармакотерапии.

С введением в арсенал психофармакотерапии нового класса психотропных препаратов – атипичных антипсихотиков, диагноз шизофрении перестал быть фатальным. Современные методы психофармакотерапии позволяют не только приостановить прогрессирование процесса, но и компенсировать, а в ряде случаев и восстановить утраченные вследствие заболевания отдельные функции психической деятельности, значительно повысить качество жизни этих больных и их близких.

Основной механизм действия указанных лекарственных средств связан, во-первых, с блокадой дофаминовых рецепторов (подтип D2) в мезолимбической системе головного мозга, что обуславливает их антипсихотический эффект в виде редукции позитивных симптомов болезни, а во-вторых, с блокадой серотониновых рецепторов (подтип 5-HT2A) в мезокортикальной системе. На клиническом уровне это выражается в обратной динамике негативной симптоматики. Таким образом, по сравнению с классическими нейролептиками, спектр нейрохимической активности которых ограничивается влиянием на дофаминергическую систему мозга, атипичные антипсихотики выступают как препараты двойного действия, поскольку оказывают сбалансированное влияние как на дофаминергическую, так и на серотонинергическую системы. Именно двойной блокадой нейрорецепторов в центральной нервной системе в итоге и обеспечивается положительное воздействие на



Таблица. Дозозависимые клинические эффекты Бетамакса

п/п	Клинические эффекты	Дозы
<b>Предотвращающие процессы торможения в ЦНС</b>		
1.	Легкое антидепрессивное действие	50/250 мг в сутки
2.	Активизирующее, придающее энергию действие	50/250 мг в сутки
<b>Антипсихотическое действие</b>		
3.	Псевдоневротический уровень психических расстройств	200/400 мг в сутки
4.	Навязчивые ипохондрические идеи	200/400 мг в сутки
5.	Сверхценные ипохондрические идеи	200/400 мг в сутки
6.	Бредовые ипохондрические идеи	600/800 мг в сутки
7.	Психические (психотические) нарушения у пожилых людей	400/600 мг в сутки

две основные группы клинических проявлений шизофрении (позитивные и негативные). Полагают, что именно это и объясняет наступление так называемого «антинегативного» эффекта и отсутствие или слабую выраженность побочных экстрапирамидных эффектов, поскольку между дофаминергическими и серотонинергическими структурами в определенной мере существуют реципрокные отношения.

Атипичные нейролептики давно используются в психиатрии, но у врачей общей медицинской практики не пользуются популярностью. Это связано с необоснованно сложившимся мнением о том, что препараты этой группы предназначены только для лечения тяжелых психических расстройств, таких как шизофрения и другие психозы. Многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями уже давно доказано, что сфера их применения далеко перешагнула границы психиатрической практики и охватывает чрезвычайно широкий спектр психических расстройств пограничного уровня, включая соматоформные расстройства.

Перспективы, связанные с возможностью применения нейролептиков в неврологии и общей соматической практике, стали прослеживаться с введением в клиническую медицину так назы-

ваемых «малых» нейролептиков. Из представителей этой группы особое внимание врачей самых различных специальностей в последние годы привлекает препарат – Сульпирид (Бетамакс), главной особенностью которого является широкий спектр одно-временных клинико-фармакологических эффектов, совокупность которых столь необходима при терапии шизотипических ипохондрических расстройств.

Уникальностью препарата Сульпирид (Бетамакс) является его сочетанное действие: антипсихотическое, анксиолитическое, антифобическое, антидепрессивное, психостимулирующее и вегетостабилизирующее. Таким образом, Сульпирид (Бетамакс) является нейролептиком, антидепрессантом и транквилизатором одновременно, при этом его клинические эффекты дозозависимые.

В малых и средних дозах (до 600 мг в сутки) Сульпирид (Бетамакс) обладает стимулирующим и антидепрессивным действиями. В больших дозах (от 600 до 1200 мг в сутки) у него отчетливо преобладает седативное и антипсихотическое действие, т.е. непосредственное влияние на нормализацию ассоциативных процессов мышления – устранение ипохондрических переживаний не только сверхценного и навязчивого характера, но и бре-

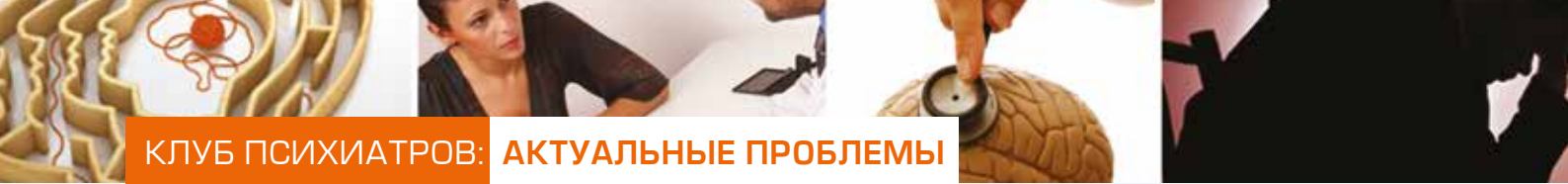
дового содержания.

Применение Сульпирида (Бетамакса) для лечения псевдоневротических шизотипических расстройств позволяет эффективно редуцировать полиморфную симптоматику (тревогу, депрессию, раздражительность, вегетативные расстройства, нарушения сна и др.) и при этом избежать полипрогмазии, удешевить лечение. Он без осложнений сочетается с основными препаратами, применяемыми в терапевтической практике, и хорошо переносится больными, даже страдающими серьезной сопутствующей соматической патологией.

Практический клинический опыт показывает, что атипичный нейролептик Сульпирид (Бетамакс) является препаратом, который в наибольшей степени показан для лечения больных шизотипическим расстройством с преобладанием сенесто-ипохондрической симптоматики на фоне уже имеющейся негативной симптоматики в виде аутизма, отрешенности, недоступности, социальной дезадаптации и эмоционального снижения.

Собственно, антинегативное действие Сульпирида (Бетамакс) проявляется в том, что больные уже практически с первой недели его применения становятся более живыми и активными, у них возобновляется интерес к окружающим их событиям и людям, исче-





зает недоступность, появляется приветливость, откликаемость на события. Изучение длительной терапии шизотипического расстройства с использованием Сульпирида (Бетамакс) дает возможность сделать вывод о заметном повышении качества жизни и уровня социального функционирования большинства пациентов.

Необходимо отметить, что при консультативном осмотре в условиях соматического стационара иногда бывает трудно отграничить невротоподобную симптоматику в рамках вялотекущего эндогенного процесса («псевдоневротическая ипохондрическая шизофрения», как вариант шизотипического расстройства – F21 по МКБ-10) от связанных со стрессом соматоформных расстройств. В подобных случаях даже без четкой дифференциации нозологии, ос-

новываясь лишь на синдромальной структуре состояния, можно смело назначать Сульпирид (Бетамакс), эффективность которого доказана в обоих случаях.

Адресное воздействие Сульпирида (Бетамакса) отмечено на сенестоалгии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что клинически проявлялось в уменьшении приступов тошноты и рвоты, спазмов желудочно-кишечного тракта и желчных путей, нормализации перистальтики кишечника и стула. Это позволяет рекомендовать Сульпирид (Бетамакс) как препарат выбора при лечении не только шизотипического расстройства и соматоформных вегетативных дисфункций ЖКТ, а также в комплексной терапии отдельных видов собственно соматической патологии: «стрессовая язва» желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного

кишечника, дискинезия желчных путей, функциональная тошнота и рвота.

Таким образом, анализ литературных данных и практических наблюдений показал, что Сульпирид (Бетамакс) по своим психофармакологическим характеристикам является препаратом широкого спектра действия, обнаруживает высокую терапевтическую эффективность и безопасность в применении его как в психиатрической, так и в общей соматической практике для лечения шизотипических, психосоматических и соматоформных психических расстройств, что позволит повысить качество лечения и реабилитации этих больных, существенно снизить экономические затраты на терапию и окажет неопределимое влияние на качество жизни пациентов и их родственников.

### Список литературы

1. Смулевич А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. – М., Медицина, 1987. – 240 с.
2. Наджаров Р.А. Формы течения шизофрении. // Шизофрения: мультидисциплинарное исследование / Под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1972. – С. 31–76.
3. Мелехов Д.Е., Чернорук В.Г. К вопросу о шизофреноподобных реакциях. // Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. – М., 1933, Т. II, вып. 6. – С. 118–135.
4. Меграбян А.А. Деперсонализация. – Ереван: Армгосиздат, 1962. – 353 с.
5. Консторум С.И., Барзак С.Ю., Окунева Э.Г. Ипохондрическая форма шизофрении // Проблемы пограничной психиатрии. – М. – Л.: Биомедгиз, 1935. – С. 150–202.
6. Соцевич Г.Н. Паранойяльная форма шизофрении // Труды всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения С.С. Корсакова. – М., 1955. – С. 160.
7. Морозов В.М. К клинике и психопатологии депрессивных состояний в инициальной стадии шизофрении. // Вопросы социальной и клинической психиатрии. – М., 1969. – С. 81–83.
8. Janzarik W. Zur problematische schizophrener Psychosen im höheren Lebensalter // nervenatzt, 1957, Bd. 28., 535.
9. Huber G., Gross G., Schutter B. Schizophrenie. Eine verlaufsund sozialpsychiatrische Langzeitstudie. – Berlin, Heidelberg, New-York, 1979, p. 399.
10. Измаилова Н.Т. Шизофрения, судебно-психиатрический аспект // Практические и теоретические аспекты судебно-психиатрической экспертизы. – Алматы, 2004. С. 45–77.
11. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. – Leipzig. – Wien: Deuticke, 1911–420 s.
12. Корсаков С.С. Курс психиатрии. – М., 1913. Т. II. – 429 с.
13. Вертоградова О.П. Депрессии в общемедицинской практике (ранняя диагностика, профилактика, лечение) // Первый съезд психиатров социалистических стран. – М., 1987. – С. 41–45.
14. Понизовский А.М. Маскированная депрессия. // Фельдшер и акушерка. – М., 1988. – №12. – С. 36–40.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М., 2003. – 429 с.
16. Ковалев В.В. Соматопсихический и психосоматический аспекты депрессий у больных общесоматической практики. // Депрессии в амбулаторной и общесоматической практике. – М., 1984. – С. 5–11.
17. Lesse S. Masked Depression. The Ubiquitous but Unappreciated Syndrome. // Psychiatr. J. of Univers. Of Ottawa. – 1980. – Vol.4, N.4. – P. 268–273.

VII Международный конгресс – 2014

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО КАЗАХСТАН



**29-30 октября** г. Алматы  
Дом приемов «Бакшасарай»

**31 октября** г. Шымкент  
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,  
России, Украины**

Генеральный спонсор



Главный спонсор



**Направления Конгресса:**  
кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология,  
эндокринология,  
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,  
симпозиумы**

**По вопросам участия обращаться:**

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

## Аутизм предложили лечить устранением лишних нейронных связей

Как показало исследование американских неврологов, чрезмерное количество синаптических связей в головном мозге детей и подростков с аутизмом связано с нарушением процесса «обрезки» лишних связей. Согласно результатам, опубликованным в журнале *Neuron*, ученым удалось избавить мышей от аутоподобного поведения с помощью препарата, устраняющего препятствия для нормального развития мозга.

В период младенчества в коре головного мозга между нейронами образуется избыточное количество синаптических связей, которое впоследствии сокращается в целях устранения нефункционирующих синапсов при сохранении действующих. Этот процесс, называемый «обрезкой» синапсов, вносит вклад в тонкую настройку связности мозга, помогая привести его в соответствие с требованиями и характеристиками среды.

Предыдущие исследования уже показали, что в головном мозге аутистов наблюдается избыточное количество синаптических связей, которые оказывают негативное влияние на функционирование мозга. Ученые из медицинского центра Колумбийского университета (CUMC) изучили головной мозг 26 детей с диагностированным аутизмом, которые погибли от различных причин. Одна половина из них была в возрасте от двух до девяти лет, а вторая – от 13 до 20 лет. Для сравнения был изучен также головной мозг 22 умерших детей, не страдавших аутизмом.

Согласно полученным данным, к 9–12 годам в тканях мозга здоровых детей плотность синаптических связей между нейронами сократилась вдвое, тогда как у детей с аутизмом этот показатель снизился лишь на 16%. При этом в клетках мозга аутичных детей содержались старые и поврежденные компоненты, уровень аутофагии (деградации внутриклеточных «отходов») в них был крайне низок, зато уровень продукции белка mTOR был гораздо выше нормы.

Затем на мышиной модели аутизма исследователи



Изображение ветвей нейронов в головном мозге у здоровых детей (слева) и у детей с аутизмом (справа). Фотография предоставлена CUMC.

изучили роль белка mTOR в процессе «обрезки» лишних синаптических связей. При избыточной продукции данного белка нейроны головного мозга теряют способность к аутофагии, а без нее нарушается процесс «обрезки», что ведет к сохранению избыточного количества синапсов. Путем введения мышам рапамицина – иммунодепрессанта, подавляющего выработку белка mTOR, ученые смогли восстановить нормальный уровень аутофагии клеток мозга и процесс «обрезки» синаптических связей, что привело к исчезновению у животных аутоподобного поведения.

«Хотя рапамицин имеет побочные эффекты, ограничивающие его применение, вызванные им положительные изменения в поведении означают, что аутизм может быть излечим после того, как его симптомы проявятся у ребенка, если мы найдем лучший препарат», – сказал нейробиолог и главный автор исследования Дэвид Сулзер (David Sulzer). По его словам, множество генов вовлечено в развитие расстройств аутистического спектра, но их может объединять нарушение нормального процесса «обрезки» синапсов. И, по всей вероятности, нормализация сигнального пути, в котором задействован белок mTOR, поможет устранить синаптическую дисфункцию и проявление симптомов аутизма.



## Найдены причины бессонницы у пожилых людей

Нарушения сна у пожилых людей связаны с утратой тормозящих нейронов в промежуточном ядре гипоталамуса, выяснили исследователи из Beth Israel Deaconess Medical Center (Бостон, США) и Торонтского университета (Канада). Работа опубликована в журнале *Brain*.

В среднем длительность ночного сна 70-летнего на час короче, чем у 20-летнего. Кроме того, в пожи-



лом возрасте возникают такие проблемы, как трудности с засыпанием, фрагментарность сна, раннее просыпание. Нейробиологический базис этого феномена до сих пор был неясен.

Группа под руководством Клиффорда Сэйпера (Clifford B. Saper) еще в 1996 году в ходе исследований на крысах выяснила, что пул тормозящих нейронов вентралатерального преоптического ядра гипоталамуса работает как «переключатель» режима сна, выключая активные системы головного мозга с тем, чтобы животные могли заснуть. Эксперименты показали, что потеря таких нейронов ведет к бессоннице – длительность сна крыс уменьшалась наполовину по сравнению с нормой, а оставшийся сон был фрагментарным и беспокойным.

В человеческом головном мозге имеется участок, гомологичный вентралатеральному преоптическому ядру у крыс – тормозящие нейроны промежуточного ядра гипоталамуса. Этот регион аналогично расположен в головном мозге и в нем действует такой же тормозящий нейромедиатор – галанин. Базируясь на этих данных, Сэйпер и его коллеги предположили, что тормозящие нейроны промежуточного ядра гипоталамуса могут играть в циклах сна и пробуждения у человека ту же регулирующую роль, что и у крыс.

Для проверки этой гипотезы провели анализ данных, полученных в ходе долговременного исследования старения и деменции, начавшегося в 1997 году. На старте исследования в нем приняли участие почти тысяча 65-летних людей обоего пола, за здоровьем которых велось наблюдение вплоть до смерти, после чего их головной мозг поступал для научного изучения. С 2005 года большинство участников каждые два года проходило актиграфическое обследование – люди круглосуточно носили на запястье специальное устройство, фиксирующее с 15-секундным интервалом абсолютно все совершаемые ими движения. Эта информация была использована группой Сэйпера для оценки количества и качества сна пожилых людей.

Ученые посмертно изучили головной мозг 45 участников исследования (средний возраст смерти составил 89,2 лет, 71 процент из них составляли женщины), определяя количество тормозящих нейронов промежуточного ядра гипоталамуса и сравнивая его с данными о качестве сна за год до смерти. В итоге было установлено, что эти показатели коррелируют друг с другом – чем меньше сохранилось тормозящих нейронов в гипоталамусе, тем хуже качества сна. Участники с наибольшим количеством таких нейронов (более 6 тысяч) свыше половины ночного времени проводили в неподвижном состоянии, что говорит о крепком сне. У пожилых людей с наименьшим объемом тормозящих нейронов (менее 3 тысяч) сон был более коротким и фрагментарным.

## У фисташек нашли способность защищать организм от стрессов

Исследование американских ученых показало, что ежедневное употребление фисташек снижает сужение сосудов в ответ на стресс и улучшает контроль нервной системы за деятельностью сердечно-сосудистой системы. Результаты работы опубликованы в журнале *Journal of the American Heart Association*.

Исследователи из Университета штата Пенсильвания изучили эффект фисташек на организм пациентов с сахарным диабетом второго типа при воздействии холодового и ментального стресса. Спустя две недели, в течение которых все участники испытания питались обычной американской пищей, содержащей 36% жиров, их поделили на две группы. В первой из них испытывали действие здоровой диеты, содержащей 27% жиров, а во второй – диеты с 33% жиров, в которую входили две порции фисташек (около 150 орехов в день, половина из которых была несоленой). Суточное количество калорий в обеих диетах было одинаковым.

Через четыре недели ученые измерили кровяное давление пациентов и общее периферическое сопротивление сосудов во время отдыха и при выполнении стресс-тестов, в ходе которых была проверена реакция организма на холод и на попытку решить сложную арифметическую задачу.

Результаты испытания показали, что у диабетиков, ежедневно употреблявших фисташки, понизилась степень сужения сосудов в ответ на стресс и улучшился контроль вегетативной нервной системы за сердечно-сосудистой деятельностью. Согласно данным статьи, в среднем к концу исследования кровяное давление у диабетиков снизилось на четыре пункта.

Холодовой и умственный стрессы вызывают сужение сосудов, что увеличивает нагрузку на сердце. По сравнению с обычным здоровым питанием с пониженным содержанием жиров, диета, содержащая фисташки, оказалась способна притупить реакцию сосудов на различные физиологические стрессы. Ученые также отметили улучшение вариабельности сердечного ритма – показателя, характеризующего эффективность взаимодействия нервной и сердечно-сосудистой систем организма. Полученные данные показали повышение активности блуждающего нерва, который задействован в развитии сахарного диабета.

*Medportal.ru*



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства МИЛДРОНАТ® НЕО

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 09 октября 2013 года №885

## Торговое название

МИЛДРОНАТ® НЕО

## Международное непатентованное название

Мельдоний

## Лекарственная форма

Таблетки, 500 мг

## Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – 500 мг мельдония (в виде мельдония фосфата),

вспомогательные вещества – маннит (Е 421), повидон К29/32, крахмал картофельный, кремния диоксид, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

## Описание

Белые двояковыпуклые таблетки, овальной формы с вдавленной надписью «GX» на одной стороне и «500» на другой стороне.

## Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Прочие кардиотонические препараты.

Код АТХ C01EB

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

После приема внутрь препарат быстро всасывается, биодоступность составляет 78 %. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь составляет 3-6 часов.

### Фармакодинамика

Мельдоний является структурным аналогом предшественника карнитина, гамма-бутиробетаина (далее ГББ), у которого один атом углерода замещен атомом азота. Его влияние на организм можно объяснить двояко.

*Влияние на синтез карнитина*

В результате угнетения активности бутиробетаингидроксилазы мельдоний снижает биосинтез карнитина и таким образом тормозит транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембрану клеток, предотвращая накопление в клетках активированных производных неокисленных жирных кислот – ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, которые обладают выраженными свойствами детергентов. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между доставкой и потреблением кислорода в клетках, устраняет нарушения транспорта АТФ, одновременно активируя альтернативный источник энергии – гликолиз, который осуществляется без дополнительного потребления кислорода.

При повышенной нагрузке в результате интенсивного потребления энергии в клетках здорового организма происходит временное снижение содержания жирных кислот. Это, в свою очередь, стимулирует процесс метаболизма жирных кислот, главным образом, синтез карнитина. Биосинтез карнитина регулируется его уровнем в плазме крови и стрессом, но не зависит от концентрации предшественников карнитина в клетке. Так как мельдоний тормозит превращение ГББ в карнитин, это приводит к снижению уровня карнитина в крови, что в свою очередь активирует процесс синтеза предшественника карнитина, то есть ГББ. При снижении концентрации мельдония процесс биосинтеза карнитина восстанавливается и концентрация жирных кислот в клетке нормализуется. Таким образом, клетки подвергаются регулярной тренировке, которая способствует их выживанию в условиях повышенной нагрузки, при которой содержание жирных кислот в них регулярно снижается, а при уменьшении нагрузки содержание жирных кислот быстро восстанавливается. В условиях реальной перегрузки клетки, «тренированные» с помощью мельдония, выживают в тех условиях, когда «нетренированные» клетки погибают.

*Функция медиатора гипотетической ГББ-ергической системы*



Выдвинута гипотеза, что в организме существует ранее неописанная система передачи нервных импульсов – ГББ-ергическая система, которая обеспечивает передачу нервных импульсов на соматические клетки. Медиатором этой системы является непосредственный предшественник карнитина – сложный эфир ГББ. В результате действия эстеразы этот медиатор отдает клетке электрон, перенося таким образом электрический импульс, а сам превращается в ГББ.

Синтез ГББ возможен в любой соматической клетке организма. Его скорость регулируют интенсивность стимула и затраты энергии, которые в свою очередь зависят от концентрации карнитина. Поэтому при снижении концентрации карнитина стимулируется синтез ГББ. Таким образом, в организме существует экономичная цепь реакций, которая обеспечивает адекватный ответ на раздражение или стресс: она начинается с получения сигнала от нервных волокон (в виде электрона), затем следует синтез ГББ и его сложного эфира, который, в свою очередь, переносит сигнал на мембраны соматических клеток. Соматические клетки в ответ на раздражение синтезируют новые молекулы, обеспечивая распространение сигнала. После этого гидролизованная форма ГББ при участии активного транспорта поступает в печень, почки и семенники, где уже указывалось ранее, мельдоний является структурным аналогом ГББ, в котором один атом углерода замещен атомом азота. Поскольку мельдоний может подвергаться действию ГББ-эстеразы, он может выполнять функции гипотетического «медиатора». Однако ГББ-гидроксилаза не действует на мельдоний и поэтому при его введении в организм концентрация карнитина не повышается, а снижается. Благодаря тому, что мельдоний сам действует как «медиатор» стресса, а также повышает содержание ГББ, он способствует развитию ответной реакции организма. В результате возрастает общая метаболическая активность и в других системах, например, ЦНС.